

# Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause

Stefanie Eberhardt, Thomas Keil, Werner Kulp,  
Wolfgang Greiner, Stefan N. Willich,  
Johann-Matthias Graf von der Schulenburg

**Schriftenreihe**  
**Health Technology Assessment (HTA)**  
**in der Bundesrepublik Deutschland**

---

**Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium  
und zur Primärprävention von Erkrankungen in der  
Postmenopause**

---

**Stefanie Eberhardt, Thomas Keil, Werner Kulp,  
Wolfgang Greiner, Stefan N. Willich, Johann-Matthias Graf von der  
Schulenburg**

**Der vorliegende Bericht hat ein unabhängiges Gutachterverfahren durchlaufen.**

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift *GMS Health Technology Assessment* ([www.egms.de](http://www.egms.de)). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren bzw. der jeweiligen Autorin / Autor.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit.

**Herausgeber:**

**Deutsches Institut für Medizinische Information und Dokumentation  
(DIMDI)**

**Dr. Alric Rüter**

**Dr. Britta Göhlen**

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Tel.: +49 221 4724-1

Fax: +49 221 4724-444

[dahta@dimdi.de](mailto:dahta@dimdi.de)

[www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)

Schriftenreihe *Health Technology Assessment*, Bd. 52

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2007

© DIMDI. Köln, 2007. Alle Rechte vorbehalten.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Gesundheitspolitischer Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>2</b>
2.1	Hintergrund .....	2
2.2	Fragestellung .....	2
2.3	Methodik .....	2
2.4	Ergebnisse .....	2
2.5	Diskussion .....	2
2.6	Schlussfolgerung .....	2
<b>3</b>	<b>Kurzfassung .....</b>	<b>3</b>
3.1	Hintergrund .....	3
3.2	Fragestellung .....	3
3.3	Medizinische Bewertung .....	3
3.3.1	Methodik .....	3
3.3.2	Ergebnisse .....	4
3.3.3	Diskussion .....	5
3.4	Ökonomische Bewertung .....	5
3.4.1	Methodik .....	5
3.4.2	Ergebnisse .....	5
3.4.3	Diskussion .....	6
3.5	Ethische Bewertung / Soziale Aspekte .....	6
3.6	Juristische Betrachtungen .....	7
3.7	Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse .....	7
3.8	Schlussfolgerung .....	8
<b>4</b>	<b>Wissenschaftliche Kurzfassung .....</b>	<b>9</b>
4.1	Hintergrund .....	9
4.2	Fragestellung .....	9
4.3	Medizinische Bewertung .....	10
4.3.1	Methodik .....	10
4.3.2	Ergebnisse .....	10
4.3.3	Diskussion .....	11
4.4	Ökonomische Bewertung .....	11
4.4.1	Methodik .....	11
4.4.2	Ergebnisse .....	11
4.4.3	Diskussion .....	12
4.5	Ethische Bewertung / Soziale Aspekte .....	13
4.6	Juristische Betrachtungen .....	14
4.7	Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse .....	14
4.8	Schlussfolgerung .....	15
<b>5</b>	<b>Hauptdokument .....</b>	<b>16</b>
5.1	Hintergrund .....	16
5.1.1	Zielstellung .....	16
5.1.2	Beschreibung der Zielkondition .....	16
5.1.3	Beschreibung der Technologie .....	17
5.1.3.1	Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause .....	17
5.1.4	Phytopharmaka und weitere Präparate in der Behandlung klimakterischer Beschwerden .....	18
5.1.5	Sozioökonomischer Hintergrund .....	19
5.2	Fragestellung .....	22
5.2.1	Medizinische Effektivität .....	22
5.2.2	Gesundheitsökonomische Effizienz .....	22
5.3	Medizinische Bewertung .....	23
5.3.1	Methodik .....	23
5.3.1.1	Zielpopulation .....	23

5.3.1.2	Literaturrecherche.....	23
5.3.1.3	Bewertung der Information.....	24
5.3.2	Ergebnisse .....	25
5.3.2.1	Berücksichtigte Publikationen zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen .....	25
5.3.2.1.1	Metaanalysen und systematische Reviews.....	25
5.3.2.1.1.1	MacLennan et al. (2001) .....	25
5.3.2.1.1.2	Crandall et al. (2003).....	27
5.3.2.1.2	Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT).....	28
5.3.2.1.2.1	Vestergaard et al. (2003).....	28
5.3.2.1.2.2	Shulman et al. (2002).....	29
5.3.2.1.2.3	Rozenbaum et al. (2002).....	30
5.3.2.1.2.4	Rozenberg et al. (2001) .....	31
5.3.2.1.2.5	Meuwissen et al. (2001) .....	32
5.3.2.1.2.6	Al Azzawi et al. (2001) .....	33
5.3.2.1.2.7	Simon et al. (2001).....	34
5.3.2.1.2.8	Mattson et al. (2000) .....	35
5.3.2.1.2.9	Speroff et al. (2000) .....	36
5.3.2.1.2.10	Lopes et al. (2000).....	37
5.3.2.1.2.11	De Vrijer et al. (2000).....	38
5.3.2.1.2.12	Notelovitz et al. (2000) .....	38
5.3.2.1.2.13	De Aloysio et al. (2000).....	39
5.3.2.1.2.14	Sulak et al. (1999).....	40
5.3.2.1.2.15	Cohen et al. (1999) .....	41
5.3.2.1.2.16	Utian et al. (1999) .....	42
5.3.2.1.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißattacken.....	43
5.3.2.2	Nicht-berücksichtigte Publikationen .....	47
5.3.2.3	Diskussion zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen ...	47
5.3.2.4	Berücksichtigte Publikationen zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause.....	51
5.3.2.4.1	Frakturen.....	51
5.3.2.4.1.1	Metaanalysen und systematische Reviews.....	51
5.3.2.4.1.1.1	Wells et al. (2002) .....	51
5.3.2.4.1.2	Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT).....	52
5.3.2.4.1.2.1	Cauley et al. (2003).....	52
5.3.2.4.1.2.2	Mosekilde et al. (2000).....	54
5.3.2.4.2	Herz-Kreislaufkrankungen .....	55
5.3.2.4.2.1	Metaanalysen und systematische Reviews.....	55
5.3.2.4.2.1.1	Miller et al. (2002) .....	55
5.3.2.4.2.2	Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT).....	55
5.3.2.4.2.2.1	Rossouw et al. (2002) .....	55
5.3.2.5	Brustkrebs.....	57
5.3.2.5.1	Metaanalysen und systematische Reviews.....	57
5.3.2.5.2	Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT).....	57
5.3.2.5.2.1	Chlebowski et al. (2003).....	57
5.3.2.6	Endometrium- und Ovarialkrebs .....	58
5.3.2.6.1	Metaanalysen und systematische Reviews.....	58
5.3.2.6.2	Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT).....	58
5.3.2.6.2.1	Anderson et al. (2003).....	58
5.3.2.6.2.2	Shulman et al. (2002).....	59
5.3.2.7	Darmkrebs .....	60
5.3.2.7.1	Metaanalysen und systematische Reviews.....	60
5.3.2.7.2	Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT).....	61

5.3.2.7.2.1	Rossouw (2002) .....	61
5.3.2.8	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause .....	62
5.3.2.9	Nicht-berücksichtigte Publikationen .....	64
5.3.2.10	Diskussion zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause .....	64
5.4	Ökonomische Bewertung .....	67
5.4.1	Methodik .....	67
5.4.1.1	Zielpopulation .....	67
5.4.1.2	Literaturquellen .....	67
5.4.1.3	Bewertung der Information .....	67
5.4.2	Ergebnisse .....	68
5.4.2.1	Berücksichtigte Publikationen zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen .....	68
5.4.2.1.1	Ryan et al. (2001) .....	68
5.4.2.1.2	Coyle et al. (2003) .....	71
5.4.2.2	Berücksichtigte Publikationen zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause .....	75
5.4.2.2.1	Zethraeus et al. (1999) .....	76
5.4.2.2.2	Zethraeus et al. (2000) .....	78
5.4.2.2.3	Armstrong et al. (2001) .....	79
5.4.2.2.4	Fleurence et al. (2002) .....	82
5.4.2.2.5	Mullins et al. (2003) .....	84
5.4.2.3	Nicht-berücksichtigte Publikationen .....	87
5.4.3	Diskussion .....	87
5.5	Ethische Bewertung / Soziale Aspekte .....	92
5.6	Juristische Betrachtungen .....	94
5.7	Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse .....	94
5.8	Schlussfolgerung .....	94
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>96</b>
6.1	Abkürzungsverzeichnis .....	96
6.2	Tabellenverzeichnis .....	98
6.3	Abbildungsverzeichnis .....	99
6.4	Nicht-berücksichtigte Publikationen .....	100
6.4.1	Medizinischer Teil .....	100
6.4.2	Ökonomischer Teil .....	115
6.5	Tabellenanhang .....	118
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>118</b>

# 1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Viele Jahrzehnte war der medizinische Nutzen des Einsatzes der Hormontherapie (HT) zur Therapie klimakterischer Beschwerden für Frauen in den Wechseljahren mehr oder weniger unumstritten. Daneben wurde auch die Langzeitanwendung der HT in der Postmenopause zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen positiv bis euphorisch bewertet. Diese Einschätzung spiegelte und spiegelt sich noch in der breiten Verordnungspraxis u. a. von Estrogen + Gestagen-Kombinationspräparaten als einem der häufigsten Behandlungsverfahren in der gynäkologischen Praxis. Nachdem in den letzten Jahren die Ergebnisse zweier großer Studien, Women's Health Initiative (WHI)<sup>277</sup>, Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS)<sup>147</sup> nachteilige Effekte einer HT in Form eines erhöhten Risikos für das Auftreten von Herzinfarkt, Thrombose und Schlaganfall, aber auch Brustkrebs gezeigt hatten, wurde die Nutzen-Risiko-Relation einer breiten Anwendung der HT unter Fachleuten und in der Öffentlichkeit erneut kontrovers diskutiert. In Deutschland fand diese Diskussion mit den Änderungen der Zulassungen für Arzneimittel zur HT des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) einen vorläufigen Schlusspunkt. So wurden im August 2003 die Zulassungen bezüglich der Indikation „Wechseljahrsbeschwerden“ auf die Behandlung ausgeprägter Formen eingeschränkt, gefolgt von der im Mai 2004 ausgesprochenen Beschränkung der Anwendung von Hormonpräparaten zur Prävention von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen - verbunden mit der strikten Empfehlung, in jedem Einzelfall eine sorgfältige Abwägung der Nutzen und Risiken gegeneinander vorzunehmen<sup>15</sup>.

2004 ist die Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch den Gesetzgeber mit der Gründung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen im Rahmen des Gesetzes zur Modernisierung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GMG) noch einmal explizit in ihrer Bedeutung hervorgehoben und institutionalisiert worden. Daneben wurden und werden innerhalb des Health Technology Assessments (HTA) systematische und transparente Bewertungen medizinischer Verfahren und Technologien unter Einbeziehung ökonomischer, sozialer, ethischer und juristischer Fragen vorgenommen, um die gesundheitspolitische Entscheidungsfindung auf allen Ebenen zu unterstützen.

Vor diesem Hintergrund erfolgt in diesem HTA-Bericht eine systematische Analyse und Bewertung der gegenwärtig vorliegenden Informationen zur medizinischen Wirksamkeit der HT bei den klimakterischen Beschwerden Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen in der Postmenopause nach evidenzbasierten Kriterien. Die unter gleichzeitiger Berücksichtigung ökonomischer, sozialer und ethischer Aspekte gewonnenen Informationen können als entscheidungsvorbereitendes Instrument in der gesundheits- und versorgungspolitischen Debatte einen Beitrag leisten, vorhandene Ressourcen des Gesundheitssystems sowohl medizinisch effektiv als auch ökonomisch effizient einzusetzen und die Qualität der medizinischen Versorgung zu sichern.

## 2 Zusammenfassung

### 2.1 Hintergrund

Viele Frauen in westlichen Ländern sind von klimakterischen Beschwerden wie Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen betroffen, die häufig mit einer Hormontherapie (HT) behandelt werden. Darüber hinaus wurde das erhöhte Osteoporose- und Herzinfarktrisiko nach der Menopause (Postmenopause) häufig langfristig mit HT behandelt. Die wichtigste Rolle in der HT spielen bis heute die Estrogene, einzeln oder kombiniert mit Gestagenen.

### 2.2 Fragestellung

Ziel dieses Health Technology Assessment (HTA)-Berichts ist es, bei allgemein gesunden Frauen medizinische Effektivität und ökonomische Effizienz der HT zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislauf-erkrankungen in der Postmenopause anhand publizierter Studien zu bewerten.

### 2.3 Methodik

In den Datenbanken von MEDLINE, EMBASE, Int. Health Technology Assessment, der Cochrane Library u. a. wurden für den Zeitraum 1999 bis 23. März 2004 nur englisch- und deutschsprachige randomisierte Studien, systematische Übersichtsarbeiten und ökonomische Evaluationen zu patientinnennahen Endpunkten berücksichtigt und bei Erfüllung qualitativer Mindestanforderungen bewertet.

### 2.4 Ergebnisse

Zur **Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen** im Klimakterium erwies sich die HT als effektiv. Die Frage der ökonomischen Effizienz konnte aufgrund einer schwachen Datenbasis nicht beantwortet werden.

Kombinations-HT kann nicht zur **Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislauf-erkrankungen** bei postmenopausalen Frauen empfohlen werden, da die negativen (erhöhtes Brustkrebs- und allgemeines kardiovaskuläres Risiko) durch die positiven (reduziertes Fraktur- und Darmkrebsrisiko) Effekte nicht aufgewogen werden.

### 2.5 Diskussion

Die Mehrzahl der Studien zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen war zu kurz, um langfristige Therapierisiken zu beurteilen. Die ökonomischen Untersuchungen variierten stark hinsichtlich der Methodik und wurden nicht vor dem Hintergrund des deutschen Gesundheitswesens durchgeführt.

### 2.6 Schlussfolgerung

Die HT kann zur kurzfristigen Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen empfohlen werden. Zu den ökonomischen Auswirkungen der HT bei dieser Indikation besteht für Deutschland erheblicher Forschungsbedarf.

Als primärpräventive Maßnahme bei gesunden Frauen in der Postmenopause kann sie nicht empfohlen werden.



## **3 Kurzfassung**

### **3.1 Hintergrund**

Der Zeitpunkt der letzten, von den Eierstöcken gesteuerten Blutung im Leben einer Frau wird als natürliche Menopause bezeichnet, die weltweit meist zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr, im Mittel mit 51 Jahren, eintritt. Im Gegensatz dazu wird von einer induzierten Menopause nach beidseitiger operativer Entfernung der Eierstöcke oder nach Ausschaltung der Eierstockfunktion durch Chemotherapie oder Bestrahlung gesprochen. In diesem Zusammenhang bezeichnet die Perimenopause den Zeitraum unmittelbar vor Eintritt der natürlichen Menopause bis zu zwölf Monaten danach.

Mit Klimakterium oder Wechseljahren wird der Abschnitt im Leben einer Frau bezeichnet, der den Übergang von der reproduktiven Phase in die Zeit des relativen Estrogenmangels darstellt. Neben dem Ende der Regelblutung als Zeichen der Beendigung der zyklischen Spitzen ovarieller Estradiolproduktion, kann es in dieser Zeit bei vielen Frauen zu unterschiedlichen psychischen und / oder physischen Beschwerden kommen. Auch wenn einige Frauen zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr symptomfrei bleiben, ist doch die Mehrzahl der Frauen von mehr oder weniger starken Beschwerden betroffen. Sie beinhalten vor allem vasomotorische Symptome, wie Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche, meist auf die obere Körperhälfte begrenzt. Schätzungen für Nordamerika und Europa reichen von 45 bis 80 %, für Asien von 10 bis 55 % betroffener Frauen. Eine Anzahl weiterer Symptome, die einzeln oder zusammen auftreten können, sind jedoch im Vergleich zu den Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen nicht spezifisch für das Klimakterium. Es bleibt unklar, ob sie als Folge der Hitzewallungen und Schweißausbrüche auftreten oder andere Ursachen zugrunde liegen. Hier werden häufig depressive Verstimmungen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen sowie Konzentrations- und Erinnerungsstörungen genannt.

Die Lebensphase nach der Menopause wird als Postmenopause bezeichnet. In dieser Zeit besteht ein relativer Estrogenmangel im Vergleich zu den vorherigen reproduktiven Jahren. Das Klimakterium erstreckt sich nach seinem Beginn vor der Menopause meist auch über mehrere Jahre in den Anfang der Postmenopause. Die vasomotorischen Symptome und die mit ihnen assoziierten Beschwerden nehmen jedoch in den ersten zwei Jahren der Postmenopause ab oder verschwinden gänzlich. Zahlreiche Erkrankungen, Symptome und pathologische Veränderungen werden über das Klimakterium hinaus mit dem reduzierten Estrogenspiegel der Postmenopause in Verbindung gebracht und werden bzw. wurden daher als medizinische Indikationen für eine langfristige Hormontherapie (HT) in dieser Lebensphase angesehen, insbesondere osteoporotische Frakturen und Herzinfarkt.

Ziel dieses HTA-Berichts ist es, den Einsatz der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause auf Basis publizierter Studien und Übersichtsarbeiten aus medizinischer und ökonomischer Perspektive zu bewerten. Die medizinische Bewertung orientiert sich an der Wirksamkeit im Rahmen der gestellten Indikation. Die ökonomische Bewertung konzentriert sich auf die Darstellung der Kosteneffektivität der HT im Vergleich zur Alternative „keine Behandlung“ sowie verschiedener Formen der HT untereinander.

### **3.2 Fragestellung**

Auf Basis des medizinischen und sozioökonomischen Hintergrunds sind die medizinische Effektivität und die gesundheitsökonomische Effizienz der HT zu bewerten. Dieser HTA-Bericht wird zunächst die Frage beantworten, ob die HT eine effektive Behandlungsmethode bei den klimakterischen Beschwerden Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche ist. Des Weiteren wird er der Frage nachgehen, ob HT in der Postmenopause auch eine effektive Maßnahme in der Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen darstellt.

## **3.3 Medizinische Bewertung**

### **3.3.1 Methodik**

Die Suche nach relevanten Publikationen für die Zielpopulation von Frauen ohne ernsthafte Vorerkrankungen, die zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen oder zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen in der Postmenopause mit Hormonen behandelt werden, erfolgte mittels einer strukturierten Literaturrecherche durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Dabei wurden

Datenbanken von MEDLINE, EMBASE, Int. Health Technology Assessment, der Cochrane Library sowie die Datenbanken des NHS Centre für Reviews and Dissemination der University of York u. a. berücksichtigt. Ergänzt wurde die Recherche durch Handsuche einschließlich der Internetseiten nationaler und internationaler Fachgesellschaften für Gynäkologie und Menopause.

Die Suchbegriffe orientierten sich an den eingeschlossenen Indikationen der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen und der HT zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen in der Postmenopause. Der Suchzeitraum begann ab 01. Oktober 1999 und endete am 23. März 2004, relevante Sprachen waren Englisch und Deutsch.

Die Bewertung der Information erfolgte gestaffelt: Grundvoraussetzung für eine weitergehende Begutachtung der durch die strukturierte Suche gefundenen Literatur war zunächst, dass aus dem Titel oder dem Abstract hervorging, dass sich die Publikation mit dem Themenfeld des Einsatzes von Hormonen bei Frauen zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen oder zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen in der Postmenopause beschäftigte. Studien, aus deren Titel oder Abstract ersichtlich wurde, dass sie die HT ausschließlich bei Frauen mit ernsthaften Vorerkrankungen wie z. B. Krebserkrankungen oder ausschließlich bei Frauen nach einer Hysterektomie (Gebärmutterentfernung) untersuchten, wurden nicht berücksichtigt. Zudem wurde darauf geachtet, dass die ausgewählten Studien Informationen zu klinisch relevanten Endpunkten wie Tod oder Erkrankung gaben und nicht ausschließlich biochemische Marker als Surrogatparameter wie z. B. Knochendichtemessung oder Laborwerte als Zielgrößen verwendeten. Die so identifizierte Literatur wurde hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und Relevanz analysiert, um anschließend im Rahmen dieses HTA-Berichts unter Erfüllung qualitativer Mindestanforderungen bewertet und diskutiert zu werden.

### 3.3.2 Ergebnisse

Für die Bewertung der HT zur **Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen** im Klimakterium erfüllten nur 16 Publikationen mit Ergebnissen aus 18 Untersuchungen von den insgesamt 272 identifizierten Literaturstellen die medizinischen Einschlusskriterien und die Anforderungen hinsichtlich guter methodischer Qualität und Transparenz. Die bewerteten Studien kamen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass die HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen als eine wirksame Methode angesehen werden kann. Es fanden sich dosisabhängige Wirksamkeitsunterschiede für den gleichen Wirkstoff, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen unterschiedlichen Hormonpräparaten.

Für die Bewertung der HT zur **Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen** in der Postmenopause erfüllten zehn Publikationen von den insgesamt 272 identifizierten Literaturstellen die medizinischen Einschlusskriterien und die Anforderungen hinsichtlich guter methodischer Qualität und Transparenz.

Die Studien kamen insgesamt zu folgenden Ergebnissen: Postmenopausale Frauen haben unter HT im Vergleich zu Placebo:

- Ein um 24 bis 27 % signifikant geringeres Risiko für alle Frakturen (47 bis 59 Frakturen weniger Frakturen pro 10000 Frauen pro Jahr)
- Ein um 33 % signifikant geringeres Risiko für Oberschenkelhalsfrakturen (fünf Frakturen weniger pro 10000 Frauen pro Jahr)
- Ein um 37 % signifikant geringeres Risiko für Darmkrebs (sechs Ereignisse weniger pro 10000 Frauen pro Jahr)
- Ein um 22 % signifikant erhöhtes Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall und thromboembolische Ereignisse zusammengefasst) (27 Ereignisse mehr pro 10000 Frauen pro Jahr)
- Ein um 41 % signifikant erhöhtes Risiko für Schlaganfall (acht Schlaganfälle mehr pro 10000 Frauen pro Jahr)
- Ein um 111 % signifikant erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse (18 Ereignisse mehr pro 10000 Frauen pro Jahr)
- Ein um 24 % signifikant erhöhtes Risiko für Brustkrebs (zehn Ereignisse mehr pro 10000 Frauen pro Jahr)
- Ein erhöhtes bzw. ein leicht erniedrigtes Risiko für Krebs der Ovarien (Eierstöcke) bzw. des Endometriums (Gebärmutterschleimhaut) (beide statistisch nicht-signifikant)
- Kein verändertes Risiko hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit

Insgesamt kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die HT mit dem kombinierten Medikament (konjugierte equine Estrogene plus Medroxyprogesteronacetat) bei gesunden Frauen in der Postmenopause zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen nicht geeignet ist. Für andere Wirkstoffe bzw. Kombinationen existieren weniger gesicherte Erkenntnisse aus qualitativ guten Studien.

### 3.3.3 Diskussion

In der **Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen** im Klimakterium sehen die Autoren der Studien die HT als eine wirksame Methode an. Da die Mehrzahl der berücksichtigten Studien jedoch von den Herstellern der untersuchten Präparate gefördert wurde und oft Teil des Zulassungsprozesses für Medikamente war, wird die kritische Diskussion der Ergebnisse und der Studienmethoden eher oberflächlich geführt. Die Studienteilnehmerinnen waren überwiegend bereits eindeutig in der Postmenopause, d. h. die letzte Regelblutung lag mehr als zwölf Monate zurück. Sie sind daher nicht unbedingt repräsentativ für die oft noch perimenopausalen eher etwas jüngeren Frauen, die wegen Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen HT erhalten. Insgesamt entsprechen auch die relativ kurzen Studiendauern von überwiegend drei selten über sechs Monate nicht der gängigen Praxis, nach der die betroffenen Frauen häufig über einen viel längeren Zeitraum behandelt werden.

In der Bewertung zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen bei gesunden Frauen in der Postmenopause ist nicht festzustellen, dass die positiven (reduziertes Fraktur- und Darmkrebsrisiko) die negativen (erhöhtes Risiko für Brustkrebs und Herz-Kreislaufkrankungen) Effekte überwiegen. Daher kann die HT nicht als eine geeignete primärpräventive Maßnahme bei gesunden, postmenopausalen Frauen eingestuft werden. Streng genommen lassen sich zu anderen HT als der vornehmlich untersuchten Estrogen + Gestagen-Kombination weniger gesicherte Aussagen machen. Auch könnten die Wirkungen bei Frauen in anderen Altersgruppen sich von den hier gefundenen unterscheiden. Solange keine qualitativ guten Interventionsstudien für Deutschland das Gegenteil belegen, sollte die Übertragbarkeit der amerikanischen Studienergebnisse auf deutsche Verhältnisse angenommen werden. Diese Ansicht wird unterstützt durch Untersuchungen, die zeigten, dass deutsche Frauen dieser Altersgruppe durchaus vergleichbar waren mit den Teilnehmerinnen der WHI-Studie.

## 3.4 Ökonomische Bewertung

### 3.4.1 Methodik

Die Methodik der Informationsgewinnung und der strukturierten Bewertung erfolgte analog zur geschilderten Methodik für die medizinische Bewertung.

### 3.4.2 Ergebnisse

Von den 42 durch die Recherche aufgefundenen Publikationen erfüllten lediglich sechs Studien die Auswahlkriterien. Eine weitere Quelle wurde über Handsuche identifiziert, sodass zur Beantwortung der Forschungsfragen zwei Studien für den Bereich „Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen“ und fünf Studien für den Bereich „Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen in der Postmenopause“ herangezogen werden konnten.

Für den Bereich der HT zur **Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen** zeigten die Ergebnisse einer Studie die HT als kosteneffektive Alternative im Vergleich zur Strategie „keine Therapie“. Eine weitere Studie untersuchte die Kosten und Konsequenzen von zwei alternativen Präparaten zur HT, von denen sich aber keines als signifikant vorteilhaft erwies. Die einbezogenen Studien unterschieden sich allerdings deutlich hinsichtlich ihrer Methodik. Ob die HT bei dieser Indikation ökonomisch effizient sein könnte, kann aufgrund der hier vorliegenden Informationen nicht beantwortet werden.

Die **primärpräventive Anwendung der HT zur Vermeidung von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen** erwies sich in zwei der berücksichtigten Studien als nicht kosteneffektiv im Vergleich zur Alternative „ohne Behandlung“. Eine weitere Studie zeigte in der Bilanz einen Nettoschaden für die HT-Anwendung, die Frage der Kosteneffektivität stellte sich daher nicht. Eine vierte Studie kam zwar zu einem positiven Ergebnis, konnte aber nicht zur Beantwortung der Forschungsfrage dienen, da eine zentrale Annahme dieser Studie aus heutiger Sicht als falsch einzuschätzen ist. Ebenso konnte eine fünfte Studie mit positivem Ergebnis bezüglich der Kosteneffektivität

der HT nicht einbezogen werden, da hier selektiv lediglich die Effekte der HT-Anwendung auf die Frakturinzidenz berücksichtigt wurden, ohne dass andere mit der HT assoziierte Ereignisse wie Brustkrebs oder Herz-Kreislauferkrankungen in Betracht gezogen wurden, was nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – gegenwärtig und auch nicht zur Zeit der Studiendurchführung – entspricht bzw. entsprach.

### 3.4.3 Diskussion

Die für den Bereich der HT zur **Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen** einbezogene ökonomische Literatur variiert stark hinsichtlich Studiengruppen, untersuchten Medikamenten nach Art und Dosis, Wahl der Studienperspektive sowie Untersuchungsansatz und wurde nicht vor dem Hintergrund des deutschen Gesundheitswesens erstellt. Es kann für Deutschland somit erheblicher gesundheitsökonomischer Forschungsbedarf identifiziert werden.

Für die Frage nach den ökonomischen Auswirkungen der **primärpräventiven Anwendung der HT zur Vermeidung von Osteoporose und Herz-Kreislauferkrankungen** wurden neuere wissenschaftliche Erkenntnisse über positive und negative Auswirkungen der Langzeit-HT in vier der gesundheitsökonomischen Studien noch nicht berücksichtigt. Lediglich eine der bewerteten gesundheitsökonomischen Studien bezog die Ergebnisse der Women's Health Initiative (WHI)-Studie zur Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie ein und kam zu dem Ergebnis eines Nettoschadens. Da nach den Ergebnissen der WHI-Studie zur Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie der Nutzen die Risiken nicht überwiegt, ist davon auszugehen, dass weitere Untersuchungen zur Kosteneffektivität der HT zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislauferkrankungen nicht sinnvoll sind.

## 3.5 Ethische Bewertung / Soziale Aspekte

Die Frage ethischer Implikationen stellt sich für die Durchführung weiterer wissenschaftlicher Forschungen: So wären zunächst einmal genauere Abschätzungen der Häufigkeiten von Hitzewallungen, nächtlichen Schweißausbrüchen und weiteren mit der Menopause in Zusammenhang gebrachten Symptomen in der weiblichen Allgemeinbevölkerung erstrebenswert. Es fehlen weiterhin qualitativ gute bevölkerungsbezogene Untersuchungen zur den Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen. Um Nutzen und Risiken der Langzeitbehandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen mit HT besser einschätzen zu können, besteht ebenfalls erheblicher Forschungsbedarf. Weiterhin gibt es kaum Untersuchungen bei Frauen mit vorzeitiger (prämaturer) Menopause oder bei überlebenden Krebspatientinnen (urogenitaler oder Brustkrebs), die nach Entfernung der Eierstöcke von Hitzewallungen betroffen sind. Insbesondere perimenopausale Frauen erhalten HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen, ohne dass es genügende Erkenntnisse aus qualitativ guten Studien über deren Effekte auch für diese Patientinnen gibt. Für peri- aber auch postmenopausale Frauen wird das Interesse zur Teilnahme an weiteren HT-Studien aufgrund aktueller Forschungsergebnisse in Zukunft wahrscheinlich deutlich geringer sein. In diesem Zusammenhang ist noch ein weiterer Aspekt von besonderer Relevanz: Es besteht die Gefahr, mit immer neuen, ggf. anders dosierten Pharmakotherapien das Konzept der Medikalisierung von peri- und postmenopausalen Frauen fortzuschreiben.

Randomisierte, kontrollierte Studien, wie sie im Rahmen der WHI und Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS) durchgeführt wurden, gelten in der Medizin als Goldstandard zur Untersuchung der Wirksamkeit von Therapien und präventiven Maßnahmen. Schätzungen der positiven und negativen Therapieeffekte werden üblicherweise in relativen Risiken (risk ratio, hazard ratio) ausgedrückt, die für die Therapieentscheidungsfindung wenig hilfreich sind. Sie sollten unbedingt in absolute Risiken übersetzt werden, um eine wichtige Voraussetzung für eine aufgeklärte, eigenverantwortliche und selbstbestimmte Beteiligung der Patientin an der Therapieentscheidung zu schaffen. Dies entspricht dem heute geltenden Ideal der „mündigen“ Patientin, wie es z. B. im Rahmen des „shared-decision making“ gefordert wird.

Dieses in den USA und zunehmend auch in anderen Gesundheitssystemen favorisierte Modell des „shared-decision making“ basiert auf dem partnerschaftlichen Dialog zwischen ärztlichen Beratern und Patientin, beide Seiten nehmen aktiv am Entscheidungsprozess teil und versuchen, ihre Präferenzen abzugleichen. Dabei kommt der ärztlichen Beratung die Aufgabe zu, der Patientin in adäquater Weise umfassende Informationen über die fachlichen Hintergründe zu vermitteln und die Patientin bei der Konkretisierung ihrer Wertvorstellungen, Präferenzen und Wünsche zu unterstützen. Die Verantwortung für die in beiderseitigem Einverständnis getroffene Therapieentscheidung wird gemeinsam

getragen. Wie gezeigt werden konnte, führen Entscheidungen, die auf einem Konsens beruhen sowie fundierte Informationen über Behandlungsoptionen einschließlich möglicher Risiken und Nebenwirkungen umfassen, auch zu höherer Therapiecompliance / -adhärenz (Einhaltung der Therapieempfehlungen) der Patientinnen. Daneben gibt es weitere Einflussgrößen wie Medikation, bestimmte äußere Faktoren wie z. B. Medienberichte als Informationsquellen der Anwenderinnen.

Innerhalb des Modells des „shared-decision making“ ist der Einbezug des psychischen und sozialen Hintergrunds der Patientin, d. h. der subjektiven Sicht der Patientin für die Entstehung und Erklärung der im Zusammenhang mit den erlebten klimakterischen Symptomen auftretenden Schwierigkeiten von besonderer Bedeutung für Kommunikation und Behandlung. Ebenso sind die Präferenzen der Patientinnen gleichermaßen entscheidend sowohl bei der Bewertung klinischer als auch ökonomischer Effekte der HT. Allerdings kann die Verwendung aggregierter Nutzenmaße zur Berücksichtigung der Lebensqualität problematisch sein: Die Aggregation von bestimmten Gesundheitszuständen zugeordneten Nutzwerten begünstigt eine Verallgemeinerungstendenz über alle Frauen und wird individuellen Unterschieden nicht gerecht.

Vor diesem Hintergrund kann für den hier vorliegenden Bericht zusammengefasst werden, dass die Beeinigung der zyklischen ovariellen Estradiolsekretion bei Frauen kein Krankheitszustand ist, der zwingend einen Ausgleich in Form einer Hormongabe erfordert. Sollte die Lebensqualität der betroffenen Frauen derart vermindert sein, dass eine HT zur Linderung der Wechseljahrsbeschwerden erwogen wird, erscheint - basierend auf den im vorliegenden HTA-Bericht gewonnenen Erkenntnissen – die Verordnung einer längerfristigen HT ohne eine sorgfältige, einzelfallbezogene Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung möglicher medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapien ethisch nicht gerechtfertigt.

Um optimale Rahmenbedingungen für eine in diesem Sinn differenzierte Informationsvermittlung in der medizinischen Beratungssituation zu gewährleisten, sind verschiedene Punkte zu berücksichtigen: Auf der einen Seite gibt es Hinweise darauf, dass die vollständige Verbreitung bzw. Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse in die ärztliche Praxis einen Zeitraum von fünf bis zu 15 Jahren in Anspruch nehmen kann. Mögliche Maßnahmen zur deutlichen Verkürzung dieses Prozesses wären z. B. Qualifizierungsmaßnahmen sowie Therapieleitlinien, die ärztliches Wissen zur HT, sowie zu alternativen medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen vereinigen. Auf der anderen Seite suchen viele Patientinnen auch außerhalb der ärztlichen Beratungssituation medizinische und andere Informationen rund um die Menopause, und gehen vorinformiert in die Beratungssituation. Auch hier sollten angemessene Informationen zur Verfügung gestellt werden, damit die Patientinnen eine fundierte Grundlage für eine verantwortliche Entscheidung erhalten.

### **3.6 Juristische Betrachtungen**

Im Rahmen dieses HTA-Berichts sind von den Autoren keine spezifischen juristischen Fragestellungen für die Anwendung der HT identifiziert worden.

### **3.7 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse**

Im vorliegenden HTA-Bericht konnte gezeigt werden, dass die HT zur Behandlung der klimakterischen Symptome Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche medizinisch wirksam ist. Dieses Ergebnis beruht auf einer Vielzahl an unterschiedlichen berücksichtigten Medikamenten und Wirkstoffkombinationen der einbezogenen medizinischen Studien. Dabei zeigte sich, soweit untersucht, keine signifikante Differenz zwischen unterschiedlichen Präparaten. Trotz dieser Vielzahl an Präparaten ist lediglich die Therapiealternative Norethisteronacetat / Ethinylestradiol (NETA / EE) in den vorliegenden ökonomischen Studien zur HT untersucht worden. Daher sollten zukünftige gesundheitsökonomische Studien HT bewerten, für deren Wirksamkeit zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen qualitativ hochwertige Studien vorliegen. Einen Bewertungsschwerpunkt sollten dabei in Deutschland verwendete Einzel- und Kombinationspräparate bilden.

Aus ethischer Sicht wären zunächst einmal genauere Abschätzungen der Häufigkeiten von Hitzewallungen, nächtlichen Schweißausbrüchen und weiteren mit der Menopause assoziierten Symptomen in der weiblichen Allgemeinbevölkerung erstrebenswert. Es fehlen weiterhin qualitativ gute bevölkerungsbezogene Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen. Um Nutzen und Risiken der Langzeitbehandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen mit HT besser einschätzen zu können, besteht ebenfalls erheblicher

Forschungsbedarf. Weiterhin gibt es kaum Untersuchungen bei Frauen mit vorzeitiger (prämaturer) Menopause oder bei überlebenden Krebspatientinnen (urogenitale Karzinome oder Brustkrebs), die nach Entfernung der Ovarien (Eierstöcke) von Hitzewallungen betroffen sind. Aufgrund dieser Unsicherheiten sollte HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen dann eingesetzt werden, wenn die betroffenen Frauen eine deutliche Verringerung ihrer Lebensqualität angeben. Eine umfassende, adäquate Information der Patientin über den in ihrem konkreten Einzelfall zu erwartenden Nutzen und die Risiken sollte dabei als Basis einer Therapieentscheidung dienen.

### **3.8 Schlussfolgerung**

Auf Basis der bewerteten Literatur kann die HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen bei Frauen in den Wechseljahren befürwortet werden. Sie kann jedoch nicht zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen bei gesunden Frauen in der Postmenopause empfohlen werden.

Zu den ökonomischen Auswirkungen der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen kann aufgrund der geringen Datenbasis von zwei nicht vor dem Hintergrund des deutschen Gesundheitssystems erstellten Studien, deren unterschiedliche Methodik zudem keinen Vergleich der Ergebnisse zulässt, keine Aussage getroffen werden.

## **4 Wissenschaftliche Kurzfassung**

### **4.1 Hintergrund**

Der Zeitpunkt der letzten, von den Ovarien gesteuerten Blutung im Leben einer Frau wird als natürliche Menopause bezeichnet, die weltweit meist zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr, im Mittel mit 51 Jahren, eintritt. Im Gegensatz dazu wird von einer induzierten Menopause nach beidseitiger operativer Entfernung der Eierstöcke (bilaterale Ovariectomie) oder nach Ausschaltung der Eierstockfunktion durch Chemotherapie oder Bestrahlung gesprochen. In diesem Zusammenhang bezeichnet die Perimenopause den Zeitraum unmittelbar vor Eintritt der natürlichen Menopause bis zwölf Monate danach.

Mit Klimakterium oder Wechseljahren wird der Abschnitt im Leben einer Frau bezeichnet, der den Übergang von der reproduktiven Phase in die Zeit des relativen Estrogenmangels darstellt. Neben dem Ende der Regelblutung als Zeichen des Sistierens der zyklischen Peaks ovarieller Estradiolproduktion, kann es in dieser Zeit bei vielen Frauen zu unterschiedlichen psychischen und / oder physischen Beschwerden kommen. Auch wenn einige Frauen zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr symptomfrei bleiben, ist doch ein großer Teil der Frauen von mehr oder weniger starken Beschwerden betroffen. Sie beinhalten vor allem vasomotorische Symptome, wie Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche, meist auf die obere Körperhälfte begrenzt. Prävalenzschätzungen für Nordamerika und Europa reichen von 45 bis 80 %, für Asien von 10 bis 55 %. Eine Anzahl weiterer Symptome, die einzeln oder zusammen auftreten können, werden häufig auch als Teil des klimakterischen Syndroms bezeichnet. Sie sind jedoch, im Vergleich zu den vorstehend genannten Symptomen, nicht spezifisch für das Klimakterium, sondern eher Folge der vasomotorischen Symptome bzw. anderer Herkunft. Hier werden häufig depressive Verstimmungen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen sowie Konzentrations- und Erinnerungsstörungen genannt.

Die Lebensphase nach der Menopause wird als Postmenopause bezeichnet. In dieser Zeit besteht ein relativer Estrogenmangel im Vergleich zu den vorherigen reproduktiven Jahren. Das Klimakterium mit allen oben beschriebenen gesundheitlichen Verschlechterungen erstreckt sich nach seinem Beginn vor der Menopause meist auch über mehrere Jahre in den Anfang der Postmenopause. Die vasomotorischen Symptome und die mit ihnen assoziierten Beschwerden nehmen jedoch in den ersten zwei Jahren der Postmenopause ab oder verschwinden gänzlich. Zahlreiche Erkrankungen, Symptome und pathologische Veränderungen werden über das Klimakterium hinaus mit dem reduzierten Estrogenspiegel der Postmenopause in Verbindung gebracht und werden bzw. wurden daher als medizinische Indikationen für eine langfristige Hormontherapie (HAT) in dieser Lebensphase angesehen, insbesondere zur Prävention von osteoporotischen Frakturen und Myokardinfarkt.

Die wichtigste Rolle in der HT spielen bis heute die Estrogene enthaltenden Einzel- oder mit Gestagenen kombinierten Präparate, die entweder auf natürlichen oder synthetischen Hormonpräparaten basieren.

Die Kombination mit Gestagenen (einschließlich Progesteron) soll eine Endometriumhyperplasie und ein Endometriumkarzinom vermeiden.

Ziel dieses HTA-Berichts ist es, den Einsatz der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause aus medizinischer und ökonomischer Perspektive zu bewerten. Dazu werden publizierte Studien und Übersichtsarbeiten nach einheitlichen Standards bewertet und zusammengefasst. Die medizinische Bewertung orientiert sich an der Wirksamkeit und den Risiken im Rahmen der gestellten Indikation. Die ökonomische Bewertung konzentriert sich auf die Darstellung der Kosteneffektivität der HT im Vergleich zur Alternative „keine Behandlung“ sowie verschiedener Formen der HT untereinander.

### **4.2 Fragestellung**

Auf Basis des medizinischen und sozioökonomischen Hintergrunds sind die medizinische Effektivität und die gesundheitsökonomische Effizienz der HT zu bewerten. Dieser HTA-Bericht wird zunächst die Frage beantworten, ob die HT eine effektive Behandlungsmethode bei den vasomotorischen Symptomen Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche ist. Des Weiteren wird er der Frage nachgehen, ob HT in der Postmenopause auch eine effektive Maßnahme in der Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen darstellt.

## 4.3 Medizinische Bewertung

### 4.3.1 Methodik

Die Identifizierung relevanter Publikationen erfolgte für die Zielpopulation von Frauen ohne gravierende Vorerkrankungen, die entweder zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen oder zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause HT erhielten, mittels einer strukturierten Literaturrecherche durch das DIMDI am 23. März 2004. Dabei wurden neben MEDLINE, EMBASE, Int. Health Technology Assessment, der Cochrane Library sowie den Datenbanken des NHS Centre für Reviews and Dissemination der University of York 19 weitere Datenbanken berücksichtigt. Ergänzt wurde die Recherche durch Hand-suche einschließlich der Internetseiten nationaler und internationaler Fachgesellschaften für Gynäkologie und Menopause.

Die Suchparameter orientierten sich an den eingeschlossenen Indikationen der HT im Klimakterium (Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche) und der HT zur Primärprävention von Erkrankungen (Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen) in der Postmenopause. Aufgrund der umfangreichen Literatur wurde nach Erstellung der Recherche eine Einschränkung der zu verwendenden Literatur auf die Sprachen Englisch und Deutsch sowie auf den Publikationszeitraum 01. Januar 1999 bis 23. März 2004 vorgenommen.

Die Bewertung der Information erfolgte gestaffelt: Grundvoraussetzung für eine weitergehende Begutachtung der durch die strukturierte Suche gefundenen Literatur war zunächst, dass aus dem Titel oder dem Abstract hervorging, dass sich die Publikation mit dem Themenfeld des Einsatzes von Hormonen bei Frauen zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen oder zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause beschäftigte. Studien, aus deren Titel oder Abstract ersichtlich wurde, dass die HT ausschließlich bei Frauen mit ernsthaften Vorerkrankungen wie z. B. Karzinomen oder nach einer Hysterektomie (Gebärmutterentfernung) untersuchten, wurden nicht berücksichtigt. Zudem wurde darauf geachtet, dass die ausgewählten Studien klinisch relevante Endpunkte wie Tod oder Erkrankung berücksichtigten und nicht ausschließlich biochemische Marker als Surrogatparameter wie z. B. Knochendichtemessung oder Laborwerte als Zielgrößen verwendeten. Die so identifizierte Literatur wurde strukturiert hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und Relevanz analysiert und anschließend bei Erfüllung qualitativer Mindestanforderungen im Rahmen dieses HTA-Berichts bewertet.

Als Kriterien für die medizinische Qualität dienten die Checklisten der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care. Ausgeschlossen von der Beurteilung wurden Studien, die die genannten Kriterien nicht erfüllten. Die Ergebnisdarstellung erfolgt gesondert für jede einzelne Publikation.

### 4.3.2 Ergebnisse

Für die Bewertung der HT zur **Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen im Klimakterium** erfüllten 16 Publikationen mit Ergebnissen aus 18 Untersuchungen von den insgesamt 272 identifizierten Literaturstellen die medizinischen Einschlusskriterien und die Anforderungen hinsichtlich guter methodischer Qualität und Transparenz. Die bewerteten Studien kamen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass die HT zur Behandlung dieser klimakterischen Beschwerden als eine wirksame Methode angesehen werden kann. Die untersuchten Präparate zeigten für postmenopausale Frauen mit 75 % bis 95 % signifikant höhere Wirksamkeiten im Vergleich zu Placebos, die 40 % bis 60 % erreichten. Für Frauen, die noch in der Perimenopause waren, deuten die wenigen vorliegenden Ergebnisse eine geringere oder fehlende Überlegenheit der HT im Vergleich zu Placebos an. Es fanden sich dosisabhängige Wirksamkeitsunterschiede für den gleichen Wirkstoff, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen unterschiedlichen Hormonpräparaten oder intranasaler vs. oraler bzw. transdermaler Applikationsform. Andere Applikationsformen wurden in den berücksichtigten Studien nicht untersucht.

Für die Bewertung der HT zur **Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause** erfüllten nur zehn Publikationen von den insgesamt 272 identifizierten Literaturstellen die medizinischen Einschlusskriterien sowie die Anforderungen hinsichtlich guter methodischer Qualität und Transparenz. Die Studien kamen insgesamt zu folgenden Ergebnissen: Postmenopausale Frauen haben unter HT im Vergleich zu Placebo:



- Ein um 24 bis 27 % signifikant geringeres Risiko für alle Frakturen (47 bis 59 Frakturen weniger Frakturen pro 10000 Frauen pro Jahr)
- Ein um 33 % signifikant geringeres Risiko für Oberschenkelhalsfrakturen (fünf Frakturen weniger pro 10000 Frauen pro Jahr)
- Ein um 37 % signifikant geringeres Risiko für kolorektale Karzinome (sechs Karzinome weniger pro 10000 Frauen pro Jahr)
- Ein um 22 % signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Myokardinfarkt, Apoplex und thromboembolische Ereignisse zusammengefasst) (27 Ereignisse mehr pro 10000 Frauen pro Jahr)
- Ein um 41 % signifikant erhöhtes Risiko für Apoplex (acht Schlaganfälle mehr pro 10000 Frauen pro Jahr)
- Ein um 111 % signifikant erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse (18 Ereignisse mehr pro 10000 Frauen pro Jahr)
- Ein um 24 % signifikant erhöhtes Risiko für Karzinome der Brust (zehn Karzinome mehr pro 10000 Frauen pro Jahr)
- Ein erhöhtes bzw. ein leicht erniedrigtes Risiko für Karzinome der Ovarien bzw. des Endometriums (beide statistisch nicht-signifikant)
- Kein verändertes Risiko hinsichtlich der Gesamtmortalität

Insgesamt zeigte sich, dass die HT mit konjugierten equinen Estrogenen plus Medroxyprogesteronacetat bei gesunden Frauen in der Postmenopause zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen nicht geeignet ist. Für weitere Wirkstoffe bzw. Kombinationen in der HT existieren nur bzgl. des Risikos für Frakturen und thromboembolische Erkrankungen Erkenntnisse aus guten randomisierten Studien, jedoch nicht für die anderen Zielgrößen.

### 4.3.3 Diskussion

In der **Behandlung von vasomotorischen Symptomen (Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen)** sehen die Autoren der Studien die HT als eine wirksame Methode an. Da die Mehrzahl der berücksichtigten Studien jedoch von den Herstellern der untersuchten Präparate gefördert wurde und oft Teil des Zulassungsprozesses für Medikamente war, wird die kritische Diskussion der Ergebnisse und der Studienmethoden eher oberflächlich geführt. Die Frauen in den Studienpopulationen waren überwiegend in der Postmenopause und waren daher nur zum Teil repräsentativ für die oft noch perimenopausalen Frauen die im klinischen und Praxisalltag wegen Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen HT erhalten. Insgesamt entsprechen auch die relativ kurzen Beobachtungszeiten der Studien von überwiegend drei selten über sechs Monate nicht der gängigen Praxis, nach der die betroffenen Frauen häufig über einen viel längeren Zeitraum behandelt werden.

In der Bewertung zur **Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen** bei gesunden Frauen in der Postmenopause scheinen nach vorsichtiger Abwägung die positiven Effekte der HT die negativen nicht zu überwiegen, so dass sie bei gesunden, postmenopausalen Frauen nicht als eine geeignete primärpräventive Maßnahme eingestuft werden kann. Streng genommen lassen sich zu anderen Formen der HT als der vornehmlich untersuchten Estrogen + Gestagen-Kombination weniger gesicherte Aussagen machen. Auch könnten die Wirkungen bei Frauen in anderen Altersgruppen sich von den hier gefundenen unterscheiden.

## 4.4 Ökonomische Bewertung

### 4.4.1 Methodik

Die Methodik der Informationsgewinnung und der strukturierten Bewertung entspricht dem geschilderten Vorgehen für die medizinische Bewertung. Die hier relevanten Kriterien werden anhand der Checkliste zur Bewertung gesundheitsökonomischer Studien der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care überprüft.

### 4.4.2 Ergebnisse

Von den auf Basis der Literaturrecherche ermittelten 42 Quellen, die in die weitere Bewertung eingingen, erfüllten lediglich sechs Studien die Auswahlkriterien. Eine weitere Quelle wurde über Handsuche identifiziert, sodass zur Beantwortung der Forschungsfragen zwei Studien für den Bereich

„Therapie von vasomotorischen Symptomen (Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche)“ und fünf Studien für den Bereich „Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen in der Postmenopause“ herangezogen werden konnten.

Für den Bereich der HT zur **Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen** zeigten die Ergebnisse einer Studie die HT als kosteneffektive Alternative im Vergleich zur Strategie „keine Therapie“. Eine weitere Studie untersuchte die Kosten und Konsequenzen von zwei alternativen Präparaten zur HT, von denen sich aber keines als signifikant vorteilhaft erwies. Diese Studien unterschieden sich allerdings deutlich hinsichtlich Studiengruppen, untersuchten Medikamenten nach Art und Dosis sowie Wahl der Studienperspektive. Die Frage, ob die HT bei dieser Indikation ökonomisch effizient sein könnte, kann aufgrund der hier vorliegenden Informationen nicht beantwortet werden.

Zwei für den Bereich der **primärpräventiven Anwendung der HT zur Vermeidung von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen** vorliegenden ökonomischen Evaluationen zeigten die HT überwiegend nicht als kosteneffektive Alternative im Vergleich zur Strategie „keine Behandlung“. Eine Studie, die explizit die WHI-Studienergebnisse zur Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie einbezog, wies in der Nettobilanz einen mit der HT assoziierten Schaden aus, infolgedessen war die Kosteneffektivitätsbetrachtung nicht relevant. Im Gegensatz dazu kam eine weitere Studie zwar hinsichtlich der Kosteneffektivität der HT zur Vermeidung von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen zu einem positiven Ergebnis, da eine zentrale Annahme dieser Studie aber aus heutiger Sicht als falsch zu bewerten ist, sollte das positive Ergebnis mit Vorbehalt betrachtet werden. Ebenso konnte eine fünfte Studie mit positivem Ergebnis bezüglich der Kosteneffektivität der HT nicht einbezogen werden, da hier selektiv lediglich die Effekte der HT-Anwendung auf die Frakturinzidenz berücksichtigt wurden, ohne dass andere mit der HT assoziierte Ereignisse wie Brustkrebs oder kardiovaskuläre Erkrankungen in Betracht gezogen wurden, was nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – aktuell und zur Zeit der Studiendurchführung – entspricht bzw. entsprach.

#### 4.4.3 Diskussion

Die zur Bewertung der Kosteneffektivität der HT zur **Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen** einbezogenen Studien basieren überwiegend auf Kosten-Nutzwert-Analysen, die auf Markov-Modellierungen beruhen. Diese methodische Herangehensweise wird dem Forschungsgegenstand gerecht, da zum einen bei der Untersuchung beider Indikationen die Lebensqualität ein wesentlicher Ergebnisparameter ist. Zum anderen ermöglichen Markov-Modelle die Abbildung komplexer Strukturen und insbesondere auch die Berücksichtigung längerfristige Effekte bei der gesundheitsökonomischen Evaluation, wie es bei den mit der HT über einen längeren Zeithorizont verbundenen, teils gegenläufigen Auswirkungen erforderlich ist.

Da die für den Bereich der HT zur **Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen** einbezogene ökonomische Literatur stark hinsichtlich Studiengruppen, untersuchten Medikamenten, Wahl der Studienperspektive sowie Untersuchungsansatz variiert und nicht vor dem Hintergrund des deutschen Gesundheitswesens erstellt wurde, kann für Deutschland erheblicher gesundheitsökonomischer Forschungsbedarf identifiziert werden.

Im Einzelnen sollten in zukünftigen ökonomischen Evaluationen die folgenden Punkte berücksichtigt werden: Eine genauere Abgrenzung der Studiengruppen hinsichtlich peri- und postmenopausalen Frauen sowie die Spezifizierung der HT nach Art und Dosis. Die Validität der Ergebnisse von Modellierungen gewinnt durch weitestgehende Verwendung empirischer Daten aus dem zu untersuchenden Setting. Wünschenswert wäre die Durchführung von weiteren Evaluationen mit einheitlicher Abgrenzung der untersuchten Subgruppen, die sich der Untersuchung bestimmter Wirkstoffkombinationen aus gleicher Perspektive widmen und zudem eine einheitliche Methodik zur Ableitung der verwendeten Nutzwerte wählen.

Von besonderem Interesse sind - über den Vergleich mit der Alternative „keine Behandlung“ hinausgehende - Untersuchungen der Kosteneffektivitätsrelation mehrerer Wirkstoffe bzw. Dosierungen untereinander, da hier aufgrund des unterschiedlichen Einflusses auf die Blutungsmuster auch mit Variationen in der Therapiecompliance / -adhärenz zu rechnen ist.

Für die Frage nach den ökonomischen Auswirkungen der primärpräventiven Anwendung der HT zur Vermeidung von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen wurden neuere wissenschaftliche

Erkenntnisse über positive und negative Auswirkungen der Langzeit-HT bis jetzt lediglich in einer gesundheitsökonomischen Studie berücksichtigt. Da jedoch nach den Ergebnissen der Untersuchungen der Women's Health Initiative (WHI) aus medizinischer Sicht der Nutzen der Kombinations-HT nicht die Risiken überwiegt, ist davon auszugehen, dass weitere Untersuchungen zur Kosteneffektivität der HT zur Primärprävention nicht sinnvoll sind.

## 4.5 Ethische Bewertung / Soziale Aspekte

Die ethische Diskussion, die im Zusammenhang mit der Menopause und HT geführt wird, vollzieht sich kontrovers: Lyerly et al.<sup>223</sup> erwähnen in diesem Zusammenhang den feministischen Diskurs, der auf der einen Seite den medizinischen Berufsstand dafür kritisiert, dass Schwierigkeiten, die von Frauen im Zusammenhang mit der Menopause erlebt werden, „psychologisch“ und daher als „nicht real“ eingeordnet werden. Auf der anderen Seite kritisiert ein Großteil der als feministisch einzustufenden Literatur Gynäkologen / Gynäkologinnen sowie die Gesellschaft für die vorherrschende medizinische Konstruktion der Menopause als universaler Erfahrung von Frauen, die, gekennzeichnet durch ein pathologisches Bild der Menopause, zur Medikalisierung eines natürlichen Prozesses führte. Dies wird insbesondere durch die Wahl des Begriffs der Estrogenmangelkrankheit verdeutlicht, die letztlich auch zu Ansätzen einer lebenslangen HT-Gabe führten. Da der relative Estrogenmangel auf einem natürlichen Prozess beruht und primär keinen Krankheitswert hat, sollte der neutralere Begriff der „Hormontherapie“ anstelle der „Hormonersatztherapie“ verwendet werden, da er keine Pathologisierung impliziert.

Die Frage ethischer Implikationen stellt sich für die Durchführung weiterer wissenschaftlicher Forschungen: So wären zunächst einmal genauere Abschätzungen der Häufigkeiten von Hitzewallungen, nächtlichen Schweißausbrüchen und weiteren mit der Menopause assoziierten Symptomen in der weiblichen Allgemeinbevölkerung erstrebenswert. Es fehlen weiterhin qualitativ gute bevölkerungsbezogene Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen. Um Nutzen und Risiken der Langzeitbehandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen mit HT besser einschätzen zu können, besteht ebenfalls erheblicher Forschungsbedarf. Weiterhin gibt es kaum Untersuchungen bei Frauen mit vorzeitiger (prämaturer) Menopause oder bei überlebenden Krebspatientinnen (urogenitale Karzinome oder Brustkrebs), die nach Entfernung der Ovarien von Hitzewallungen betroffen sind. Insbesondere perimenopausale Frauen erhalten HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen, ohne dass es genügende Erkenntnisse aus qualitativ guten Studien über deren Effekte auch für diese Patientinnen gibt. Für peri- aber auch postmenopausale Frauen wird das Interesse zur Teilnahme an weiteren HT-Studien aufgrund aktueller Forschungsergebnisse in Zukunft wahrscheinlich deutlich geringer sein. In diesem Zusammenhang ist noch ein weiterer Aspekt von besonderer Relevanz: Es besteht die Gefahr, mit immer neuen, ggf. anders dosierten Pharmakotherapien das Konzept der Medikalisierung von peri- und postmenopausalen Frauen fortzuschreiben.

Randomisierte, kontrollierte Studien, wie sie im Rahmen der Women's Health Initiative (WHI) und Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS) durchgeführt wurden, gelten in der Medizin als Goldstandard zur Untersuchung der Wirksamkeit von Therapien und präventiven Maßnahmen. Schätzungen der positiven und negativen Therapieeffekte werden üblicherweise in relativen Risiken (risk ratio, hazard ratio) ausgedrückt, die für die Therapieentscheidungsfindung wenig hilfreich sind. Sie sollten unbedingt in absolute Risiken übersetzt werden, um eine wichtige Voraussetzung für eine aufgeklärte, eigenverantwortliche und selbstbestimmte Beteiligung der Patientin an der Therapieentscheidung zu schaffen. Dies entspricht dem heute geltenden Ideal der „mündigen“ Patientin, wie es z. B. im Rahmen des „shared-decision making“ gefordert wird.

Dieses in den USA und zunehmend auch in anderen Gesundheitssystemen favorisierte Modell des „shared-decision making“ basiert auf dem partnerschaftlichen Dialog zwischen ärztlichen Beratern und Patientin, beide Seiten nehmen aktiv am Entscheidungsprozess teil und versuchen, ihre Präferenzen abzugleichen. Dabei kommt der ärztlichen Beratung die Aufgabe zu, der Patientin in adäquater Weise umfassende Informationen über die fachlichen Hintergründe zu vermitteln und die Patientin bei der Konkretisierung ihrer Wertvorstellungen, Präferenzen und Wünsche zu unterstützen. Die Verantwortung für die in beiderseitigem Einverständnis getroffene Therapieentscheidung wird gemeinsam getragen. Wie gezeigt werden konnte, führen Entscheidungen, die auf einem Konsens beruhen und fundierte Informationen über Behandlungsoptionen einschließlich möglicher Risiken und

Nebenwirkungen umfassen, auch zu höherer Therapiecompliance / -adhärenz der Patientinnen. Innerhalb einer ärztlichen Beratungssituation ist es daher wesentlich, wie im Zusammenhang mit der Entscheidungsfindung von betroffenen Frauen Gebrauch vom Autonomieprinzip im Sinn von Willensfreiheit gemacht wird.

Innerhalb des Modells des „shared-decision making“ ist der Einbezug des psychischen und sozialen Kontexts der Patientin, d. h. der subjektiven Sicht der Patientin für die Entstehung und Erklärung der im Zusammenhang mit den erlebten klimakterischen Symptomen auftretenden Schwierigkeiten von besonderer Bedeutung für Kommunikation und Behandlung. Ebenso sind die Präferenzen der Patientinnen gleichermaßen entscheidend sowohl bei der Bewertung klinischer als auch ökonomischer Effekte der HT. Allerdings birgt die Verwendung aggregierter Nutzenmaße, wie sie bei der Berücksichtigung der Zielgröße Lebensqualität z. B. in Form von QALY (qualitätsadjustierten gewonnenen Lebensjahren) benutzt werden, ein inhärentes Problem, das von Lyerly et al.<sup>223</sup> aufgegriffen wird: Die Aggregation von bestimmten Gesundheitszuständen zugeordneten Nutzwerten begünstigt eine Generalisierungstendenz über alle Frauen und wird individuellen Unterschieden nicht gerecht. Das Paradoxon, das der Fokus auf Nutzwertpräferenzen der „Frauen“ als Gruppe, den Nutzwertpräferenzen der Individuen innerhalb dieser Gruppe möglicherweise nicht entspricht, lässt sich nicht auflösen. Hier sollte aber nach Lyerly et al.<sup>223</sup> für eine ethisch akzeptable Konstruktion von aggregierten Nutzenmaßen wie QALY gleichzeitig der Nutzen und die Grenzen hinsichtlich ihrer Aussagekraft beachtet werden.

Vor diesem Hintergrund kann für den hier vorliegenden Bericht zusammengefasst werden, dass das Sistieren der zyklischen ovariellen Estradiolsekretion bei Frauen kein pathologischer Zustand ist, der zwingend einen Ausgleich in Form einer Hormongabe erfordert. Sollte die Lebensqualität der betroffenen Frauen derart vermindert sein, dass eine HT zur Linderung der klimakterischen Symptome erwogen wird, erscheint - basierend auf den im vorliegenden HTA-Bericht gewonnenen Erkenntnissen – die Verordnung einer längerfristigen HT ohne eine sorgfältige, einzelfallbezogene Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung möglicher pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Therapiealternativen ethisch nicht gerechtfertigt.

Um optimale Rahmenbedingungen für eine in diesem Sinn differenzierte Informationsvermittlung in der medizinischen Beratungssituation zu gewährleisten, sind verschiedene Punkte zu berücksichtigen: Auf der einen Seite gibt es Hinweise darauf, dass die vollständige Verbreitung bzw. Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse in die ärztliche Praxis einen Zeitraum von fünf bis zu 15 Jahren in Anspruch nehmen kann. Mögliche Maßnahmen zur deutlichen Verkürzung dieses Prozesses wären z. B. Qualifizierungsmaßnahmen sowie Therapieleitlinien, die ärztliches Wissen zur HT, sowie zu alternativen pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen vereinigen. Auf der anderen Seite suchen viele Patientinnen auch außerhalb der ärztlichen Beratungssituation medizinische und andere Informationen rund um die Menopause und gehen vorinformiert in die Beratungssituation. Auch hier sollten adäquate Informationen zur Verfügung gestellt werden, damit die Patientinnen eine fundierte Grundlage für eine verantwortliche Entscheidung erhalten.

#### **4.6 Juristische Betrachtungen**

Im Rahmen dieses HTA-Berichts sind von den Autoren keine spezifischen juristischen Fragestellungen für die Anwendung der HT identifiziert worden.

#### **4.7 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse**

Die medizinische Effektivität der HT zur von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen konnte im vorliegenden HTA-Bericht deutlich gezeigt werden. Obwohl die einbezogenen medizinischen Studien eine Vielzahl an unterschiedlichen Medikamenten und Wirkstoffkombinationen berücksichtigten, ist lediglich die Therapiealternative NETA / EE in den vorliegenden ökonomischen Studien zur HT untersucht worden. Daher sollten zukünftige gesundheitsökonomische Studien HT evaluieren, für deren Wirksamkeit zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen medizinische Evidenz vorliegt. Dabei sollten insbesondere in Deutschland verwendete Kombinationspräparate berücksichtigt werden. Ob vor dem Hintergrund der im medizinischen Teil dieses HTA-Berichts gezeigten Erkenntnisse einer ausgeglichenen Nutzen-Risiko-Bilanz eine Modellierung für den Bereich der primärpräventiven Anwendung der HT zur Vermeidung von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen unter Verwendung deutschlandspezifischer Daten sinnvoll erscheint, sollte kritisch abgewogen werden.

Zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen besteht die Notwendigkeit weiterer Forschungen, insbesondere zur langfristigeren Anwendung (> 1 Jahr) und bei perimenopausalen Frauen, da hierzu derzeit wenig bekannt ist. Zudem sollte sich die Verordnung der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen auf die Fälle beschränken, in denen die betroffenen Frauen von einer deutlichen Verringerung ihrer Lebensqualität betroffen sind. Eine umfassende, adäquate Information der Patientin über den in ihrem konkreten Einzelfall zu erwartenden Nutzen und die Risiken sollte dabei als Basis einer Therapieentscheidung dienen. Dies ist nicht nur aus ethischer Sicht zu fordern, sondern auch entscheidend für die nachfolgende Therapiecompliance / -adhärenz, die einen wesentlichen Einfluss auf die medizinische Effektivität und die ökonomische Effizienz der Therapie hat.

## 4.8 Schlussfolgerung

Im vorliegenden HTA-Bericht wurde die Problemstellung des Einsatzes der Therapie mit Hormonen erstens zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie zweitens zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen bei Frauen in der Postmenopause aus den Perspektiven der medizinischen Effektivität sowie der ökonomischen Effizienz begutachtet. Aufgrund der identifizierten und bewerteten Publikationen kann gefolgert werden, dass die HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen medizinisch wirksam ist. Trotz großer Variabilität der verwendeten Medikamente und Wirkstoffkombinationen zeigte sich für alle untersuchten HT-Präparate eine deutliche Wirksamkeit in der Reduktion der Anzahl der Hitzewallungen pro Tag. Wirksamkeit und Risiko der HT für Wechseljahrsbeschwerden bei mehrjähriger Einnahme sind bisher noch wenig erforscht. Wegen möglicher Risiken für schwerwiegende langfristige Komplikationen wie z. B. Thromboembolien, kann der generelle breite Einsatz der HT nicht empfohlen werden. Der als „shared-decision-making“ bezeichneten gemeinsamen Therapieentscheidung sollte eine umfassende Information der Patientin über den im Einzelfall zu erwartenden Nutzen und die Risiken vorangehen. Zudem werden Auslassversuche zur Notwendigkeit der längerfristigen Therapie derzeit empfohlen, aber zum optimalen Vorgehen beim Absetzen einer HT liegen bisher keine Ergebnisse aus qualitativ guten Studien vor. Zurzeit laufen entsprechende Studien in den USA. Die gegenwärtig vorliegenden gesundheitsökonomischen Evaluationen lassen aufgrund der Variabilität von untersuchten Medikamenten und Untersuchungsansätzen sowie dem Fehlen von Studien, die vor dem Hintergrund des deutschen Gesundheitssystems durchgeführt wurden, keine eindeutige Aussage zur Kosteneffektivität der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen zu. Allerdings könnte unter den Bedingungen relativ geringer Kosten der Medikation und gleichzeitig medizinisch deutlicher Wirksamkeit bei der Verminderung vasomotorischer Symptome wie Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen die ökonomische Effizienz dieser Form der HT angenommen werden. Weitere gesundheitsökonomische Forschungen zur Überprüfung der Richtigkeit dieser Hypothese sind notwendig.

Die Ergebnisse der ausgewerteten Artikel zeigen, dass HT zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen bei Frauen in der Postmenopause nicht geeignet ist. Zur Vermeidung dieser Erkrankungen sollten die vorhandenen pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Alternativen verstärkt berücksichtigt werden.

## 5 Hauptdokument

### 5.1 Hintergrund

#### 5.1.1 Zielstellung

Ziel dieses HTA-Berichts ist es, den Einsatz der Hormontherapie (HT) zur Therapie vasomotorischer Symptome (Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche) im Klimakterium sowie zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause aus medizinischer und ökonomischer Perspektive zu bewerten. Dazu werden publizierte Studien und Übersichtsarbeiten nach einheitlichen Standards auf die Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse hin bewertet und zusammengefasst. Die medizinische Bewertung orientiert sich an der Wirksamkeit im Rahmen der gestellten Indikation. Die ökonomische Bewertung konzentriert sich auf die Darstellung der Kostenwirksamkeit sowie der Kosteneffektivität der HT im Vergleich zur Alternative „keine Behandlung“ sowie verschiedener Formen der HT untereinander.

#### 5.1.2 Beschreibung der Zielkondition

##### Terminologie

Begriffe wie Peri- und Postmenopause, die die verschiedenen Zeiträume im Zusammenhang mit der Menopause beschreiben, werden trotz der Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in medizinischen Veröffentlichungen und Leitlinien nicht einheitlich benutzt oder definiert. Im vorliegenden Bericht werden die durch die WHO definierten Termini verwendet<sup>1, 19</sup>.

##### Menopause und Klimakterium

Der Zeitpunkt der letzten, von den Eierstöcken (Ovarien) gesteuerten Blutung im Leben einer Frau wird als natürliche **Menopause** bezeichnet. Sie tritt weltweit meist zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr, im Mittel mit 51 Jahren, ein<sup>19</sup>. Im Gegensatz dazu wird von einer induzierten, unnatürlich eingetretenen, Menopause nach beidseitiger operativer Entfernung der Eierstöcke (bilaterale Ovariectomie) oder nach Ausschaltung der Eierstockfunktion durch eine Chemotherapie oder Bestrahlung gesprochen. In diesem Zusammenhang bezeichnet der Begriff der Perimenopause den Zeitraum unmittelbar vor Eintritt der natürlichen Menopause bis zwölf Monate danach.

Mit **Klimakterium** oder Wechseljahren wird der Abschnitt im Leben einer Frau bezeichnet, der den Übergang von der reproduktiven Phase in die Zeit des relativen Estrogenmangels darstellt. Neben dem Ende der Regelblutung als obligatem Zeichen der stark reduzierten Hormonproduktion, kann es in dieser Zeit bei vielen Frauen zu unterschiedlichen psychischen und / oder physischen Beschwerden kommen. Typischerweise ereignet sich dieser Abschnitt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr und kann sich über mehrere Jahre erstrecken<sup>322, 325</sup>. Auch wenn einige Frauen während dieser Zeit symptomfrei bleiben, ist doch ein großer Teil von mehr oder weniger starken Beschwerden betroffen.

##### Wechseljahrsbeschwerden

Das Auftreten der typischen Wechseljahrsbeschwerden (oft als klimakterisches Syndrom oder Menopausesyndrom bezeichnet) beinhaltet vor allem vasomotorische Symptome, wie Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche, meist auf die obere Körperhälfte begrenzt. Prävalenzschätzungen für Nordamerika und Europa reichen von 45 bis 80 %<sup>46, 60, 186</sup>, für Asien von 10 bis 55 %<sup>19</sup>.

Eine Anzahl weiterer Symptome, die einzeln oder zusammen auftreten können, werden häufig auch als Teil des klimakterischen Syndroms bezeichnet. Sie sind jedoch, im Vergleich zu den vorstehend genannten Symptomen, nicht spezifisch für das Klimakterium, sondern möglicherweise erst Folge der vasomotorischen Symptome oder haben andere Ursachen<sup>19</sup>. Hier werden häufig depressive Verstimmungen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen sowie Konzentrations- und Erinnerungsstörungen genannt. Diese Symptome treten bei Frauen mit besonders starken vasomotorischen Symptomen signifikant häufiger auf als bei Frauen mit weniger ausgeprägten oder gar keinen Beschwerden<sup>47, 234</sup>. Die Ergebnisse einer groß angelegten niederländischen Bevölkerungsstudie (Dutch National Survey of General Practice) bei 8679 Frauen und Männern im Alter von 25 bis 75 Jahren bestätigten die Einschätzung, dass es sich hier nicht um spezifische Symptome des Klimakteriums handelt: bis auf die Ausnahme der Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüche trat bei den 45- bis 54-jährigen Frauen keine der untersuchten Beschwerden häufiger auf als bei gleichaltrigen Männern<sup>329</sup>.

## Postmenopause

Im Sinne der WHO-Definition ist mit der **Postmenopause** der gesamte Zeitraum von der Menopause bis zum Tod gemeint, unabhängig davon, ob diese natürlich oder induziert aufgetreten ist. Eine Begrenzung der Zeit der Postmenopause bei 70 Jahren zu setzen und die Zeit danach als Senium zu bezeichnen, konnte sich international nicht durchsetzen, da sie aus biologischer und physiologischer Sicht schwer zu begründen war. Bei einer Lebenserwartung von über 80 Jahren und einem mittleren Alter bei Menopause von 51 Jahren, wird deutlich, dass Frauen in Industrieländern heute ca. 30 Jahre, also ungefähr die Hälfte ihres erwachsenen Lebens, in der Postmenopause verbringen<sup>17, 21</sup>. In dieser Zeit besteht ein relativer Estrogenmangel im Vergleich zu den vorherigen reproduktiven Jahren.

Das Klimakterium mit allen oben beschriebenen gesundheitlichen Verschlechterungen erstreckt sich nach seinem Beginn vor der Menopause bei einigen Frauen auch über mehrere Jahre in den Anfang der Postmenopause. Die typischen Symptome des klimakterischen Syndroms bzw. die mit ihnen assoziierten Beschwerden nehmen jedoch in den ersten zwei Jahren der Postmenopause ab oder verschwinden gänzlich. Nur wenige Frauen leiden fünf oder mehr Jahre unter den Beschwerden<sup>19</sup>.

Es gibt eine Menge weiterer Symptome und Krankheiten, die mit der Postmenopause in Zusammenhang gebracht wurden und daher als medizinische Indikationen für eine langfristige HT in dieser Lebensphase galten. Dazu zählen u. a. urogenitale Symptome (z. B. vaginale Trockenheit, sexuelle Dysfunktion, häufigere und schmerzhaftere Harnausscheidung, Inkontinenz, Harnwegsinfekte), Erkrankungen des ZNS (z. B. Alzheimererkrankung, senile Demenz), Diabetes mellitus und Hautveränderungen (Trockenheit, Faltenbildung, Abnahme der Epidermisdicke)<sup>111, 214, 140, 190</sup>. Der ursächliche Zusammenhang mit der Postmenopause scheint auf der Basis der verfügbaren Studien für diese Symptome und Krankheitsbilder eher mäßig oder gar nicht vorhanden. Sie wurden daher im vorliegenden HTA-Bericht nicht in der Zielsetzung berücksichtigt.

### 5.1.3 Beschreibung der Technologie

#### 5.1.3.1 Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause

Die HT im Klimakterium und in der Postmenopause wird häufig auch als Hormonersatz- oder Substitutionstherapie bezeichnet. Diese Begriffe sollten jedoch vermieden werden, da sie implizieren, dass für Frauen in dieser Lebensphase ein natürlich eingetretener Zustand, der reduzierte Estrogenspiegel, pathologisch sei und daher die fehlenden Hormone ersetzt werden müssen.

Als Begründung der HT im Klimakterium und in der Postmenopause wird die Therapie bzw. die Primärprävention der oben genannten Beschwerden und Krankheiten angeführt.

Die wichtigste Rolle in der HT spielen bis heute die Estrogene enthaltenden Einzel- oder (mit Gestagen) kombinierte Präparate, die entweder auf natürlichen Hormonen oder auf synthetischen Hormonen bzw. Hormonderivaten basieren<sup>140</sup>. Letztere haben selten das volle physiologische Wirkprofil wie die natürlichen, körpereigenen Substanzen. Sie können durch eine veränderte Partialwirkung und Pharmakokinetik daher auch zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen. Die unterschiedlichen Charakteristika der eingesetzten Estrogenpräparate werden, wenn möglich, im vorliegenden HTA-Bericht in der Beurteilung ihrer Wirksamkeit und Sicherheit differenziert berücksichtigt.

Die nachstehend genannten Substanzen, die in der HT eingesetzt werden, gehören zu den Steroidhormonen, die sich von ihrem gemeinsamen Vorläufer, dem Cholesterin, ableiten. Neben den drei Sexualhormonen Androgene, Estrogene (hauptsächlich in den Ovarien, zum Teil auch in den Nebennieren gebildet) und Progesteron (Ovarien), gibt es noch zwei weitere Hauptklassen der Steroidhormone, die beide in der Nebenniere gebildet werden: die Glukokortikoide (beeinflussen Protein-, Lipid-, Kohlenhydratstoffwechsel und kontrollieren Entzündungsprozesse) und die Mineralokortikoide (kontrollieren Wasser- und Elektrolythaushalt, sowie den Blutdruck).

#### Estrogenpräparate

Es werden hauptsächlich natürliche Estrogene verabreicht, wie Estradiol in mikronisierter Form, Estradiolvalerat, konjugierte Estrogene, veresterte Estrogene, ferner Estriol bzw. Estriolsuccinat in unterschiedlichsten Applikationsformen (siehe Tabelle 1). Konjugierte Estrogene werden seit den 50er Jahren in der HT eingesetzt. Sie werden aus dem Urin von Stuten gewonnen. In Europa und den USA werden diese und das Estradiol am häufigsten verordnet. Das artifizielle Estrogen Ethinylestradiol wird

wegen seiner höheren Nebenwirkungsrate eher selten in der Postmenopause eingesetzt, seine Domäne ist die orale Kontrazeption<sup>148</sup>.

**Tabelle 1: Applikationsformen von Estrogenpräparaten zur Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause.**

Medikamentenart	Applikationsform
Dragees	Oral
Tabletten	Oral und vaginal
Tropfen	Sublingual
Spray	Intranasal
Pflaster	Transdermal
Gel / Creme	Transdermal und vaginal
Suppositorien (Zäpfchen)	Vaginal und rektal
Injektionen	Subkutan und intramuskulär
Ringe	Vaginal

### Gestagene

Gestagene wirken dem proliferativen Effekt der Estrogene auf die Gebärmutter Schleimhaut entgegen. Die Kombinations-HT mit Gestagenen (einschließlich Progesteron) soll eine Endometriumhyperplasie und ein Endometriumkarzinom vermeiden. Gestagene werden in fixen Kombinationen oder einzeln zusätzlich zum Estrogen oral, transdermal, intramuskulär oder vaginal verabreicht.

Als Einzelsubstanzen stehen Progesteron, die Hydroxyprogesteronderivate Chlormadinonacetat, Dydrogesteron, Medrogesteron, Medroxyprogesteronacetat (MPA) sowie die 19-Nortestosteronderivate Lynestrenol und Norethisteronacetat (NETA) zur Verfügung. In Europa und Nordamerika werden NETA sowie MPA am häufigsten in der HT verwendet.

In den Sequenzpräparaten (siehe unten) sind als Gestagene außerdem Cyproteronacetat, Trimegeston, Levonorgestrel und Norgestrel (NG) enthalten.

Die Kombinationspräparate enthalten die Gestagene Dienogest, Dydrogesteron, Norethisteron, Norethisteronacetat, Trimegeston und MPA<sup>140</sup>.

### Kombinationspräparate

Die Kombinationstherapie kann sequentiell bzw. kontinuierlich durchgeführt werden. Sequenzpräparate bestehen aus Estrogenen und zu bestimmten Zyklustagen zusätzlichen Gestagenen, die vor allem im Klimakterium zur Regulierung von unregelmäßigen Zyklen eingesetzt werden. In den ersten vier bis sechs Monaten kann es noch zu unregelmäßigen Durchbruchblutungen kommen, danach tritt bei fast allen Frauen das völlige Ausbleiben der Blutungen (Amenorrhö) ein<sup>140</sup>.

Es gibt für die Sequenz- und kontinuierlichen Kombinationspräparate zahlreiche Estrogen + Gestagen-Kombinationen aus o. g. Einzelsubstanzen, die hier im Einzelnen nicht näher aufgelistet werden.

### 5.1.4 Phytopharmaka und weitere Präparate in der Behandlung klimakterischer Beschwerden

Als Alternative zur Estrogene enthaltenden HT werden von einigen Frauen pflanzliche Substanzen, die eine strukturelle Ähnlichkeit mit endogenen Estrogenen aufweisen, zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden eingenommen. Sie besitzen teils estrogene, teils antiestrogene Wirkungen und werden als Pflanzen-(Phyto-)estrogene bezeichnet. Es werden drei große Klassen unterschieden: Flavonoide, Coumestane und Lignane. Sie können jedoch aufgrund fehlender qualitativ guter RCT für die Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen nicht empfohlen werden<sup>211</sup>. Die Bewertung der Phytoestrogene ist nicht Gegenstand des vorliegenden HTA-Berichts.

Zu zwei ebenfalls nicht Estrogene enthaltenden Therapieformen zählen zum einen die neueren selektiven Estrogen-Rezeptor Modulatoren (SERM) wie Raloxifen und Tamoxifen, die zum Teil antagonistisch auf Estrogenrezeptoren wirken, zum anderen das synthetische Steroid Tibolon. Tibolon wird in Europa seit mehreren Jahren verabreicht, ist in den USA jedoch nicht erhältlich. Das US-amerikanische National Institute of Health (NIH) State-of-the-Science Panel stellte in der Zusammenfassung



des aktuellen Forschungsstands fest, dass die Qualität bisheriger RCT zu Tibolon nicht besonders gut ist. Einige Ergebnisse deuten auf eine positive Beeinflussung von Hitzewallungen hin. Die Studien, die Tibolon mit Estrogenpräparaten verglichen, zeigten eine ähnliche Wirksamkeit, hatten jedoch nur eine geringe Anzahl an Studienteilnehmerinnen<sup>254</sup>. Ebenso unklar, aufgrund fehlender belastbarer Daten zur Wirksamkeit und zu Risiken, ist weiterhin der Einsatz von Androgenen, Dehydroepiandrosteron, Antidepressiva und weiterer Substanzen (z. B. Clonidin, Methyl dopa), aber auch komplementärmedizinischer Behandlungen die bei Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen als mögliche Therapie diskutiert werden. Ebenso fehlen durch gute RCT gesicherte Daten zu verhaltenstherapeutischen Interventionen<sup>254</sup>.

Die Effektivität und Sicherheit der hier genannten Therapien werden im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts nicht untersucht, da sie ein anderes Wirkprofil als die Estrogene enthaltenden Präparate besitzen. Ob sie in Zukunft eine effektive und sichere Alternative in der Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen und zur Prävention von chronischen Erkrankungen in der Postmenopause darstellen, ist jedoch noch offen<sup>107</sup>.

### 5.1.5 Sozioökonomischer Hintergrund

Die breite Akzeptanz der HT in den Wechseljahren und in der Postmenopause als medizinischer Standard zeigt sich für Deutschland in der Entwicklung der Zahl der verordneten Tagesdosen (defined daily dose, DDD) von Estrogen-Mono- und Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten (Abbildung 1: Entwicklung der verschriebenen Tagesdosen (DDD) von Estrogen-Mono- und Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten in Millionen für 1997 bis 2003.), die ausgehend von 587 Millionen DDD 1991 einen kontinuierlichen Anstieg bis auf 1043 Millionen DDD 1999 verzeichnete. Nach dem Erreichen dieses Höchstwerts nahm die Anzahl der verordneten Tagesdosen erstmals 2000 geringfügig ab und ist seitdem bis auf 726 Millionen DDD zurückgegangen - bei weiter rückläufiger Tendenz<sup>357</sup>.

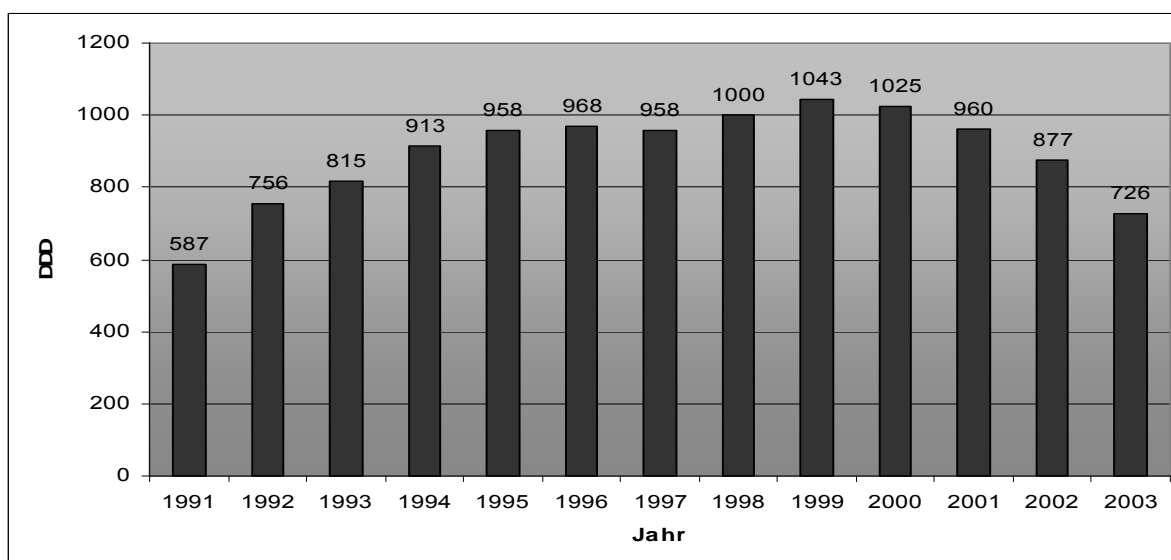


Abbildung 1: Entwicklung der verschriebenen Tagesdosen (DDD) von Estrogen-Mono- und Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten in Millionen für 1997 bis 2003.

2000 nahm die Verordnung von neueren Medikamenten wie z. B. selektiver Estrogenrezeptormodulatoren (SERM) stark zu. Neben der vermehrten Verschreibung dieser neueren Medikamente zeichnete sich in der dargestellten rückläufigen Entwicklung des Ordnungsverhaltens für Estrogen-Mono- und Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparate der Beginn einer Neuorientierung in der Bewertung von Nutzen und Risiken der HT ab<sup>293</sup>. Der weitere starke Rückgang von Verordnungen zur HT wird im Wesentlichen auf die Ergebnisse der amerikanischen WHI-Studie an über 16000 Frauen, die im Sommer 2002 vorzeitig abgebrochen worden war, zurückgeführt. Grund dafür war ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Herzinfarkt, Schlaganfall oder Thrombose in der Gruppe der Frauen, die die HT bekamen, im Vergleich zur Gruppe der Frauen, die Placebo bekamen. Dies stand im Gegensatz zu dem erwarteten Nutzen der HT, das Risiko für den Herzinfarkt zu senken<sup>351</sup>. Auch die Ergebnisse zweier weiterer 2003 veröffentlichter Studien – The Women's Health Initiative Memory

Study (WHIMS)<sup>269</sup> und der Million Women Study (MWS)<sup>242</sup> waren Grundlage für eine Neubewertung der Nutzen-Risiko-Relation der HT. Diese kommt insbesondere in den Änderungen der Zulassungen für Arzneimittel zur HT des Bundesinstituts für Arzneimittel (BfArM) zum Ausdruck. Nachdem hier die Zulassungen bereits im August 2003 bezüglich der Indikation „Wechseljahrsbeschwerden“ auf die Behandlung ausgeprägter Formen beschränkt worden war, wurden im Mai 2004 die Zulassungen der Hormonpräparate für die HT zur Prävention von Erkrankungen bei postmenopausalen Frauen eingeschränkt. Insbesondere solle in jedem Einzelfall mindestens einmal im Jahr eine sorgfältige Abwägung der Nutzen und Risiken gegeneinander erfolgen<sup>10, 15</sup>.

Auch die Therapieempfehlungen der ersten evidenzbasierten deutschsprachigen Leitlinie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) weisen in diese Richtung<sup>9</sup>.

Trotz der gezeigten Entwicklung wurden für die postmenopausale HT 2002 noch 964 Millionen Tagesdosen zur Estrogenbehandlung verordnet. Daraus lässt sich eine Gesamtzahl von 2,6 Millionen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Frauen oder 3 Millionen Frauen in der Gesamtbevölkerung ableiten, die eine HT erhielten<sup>295</sup>. Die relative Häufigkeit der Anwendung der HT wird auch gestützt durch die Angaben zur ambulanten Behandlungsmorbidität, die vom Zentralinstitut für kassenärztliche Versorgung bereitgestellt werden: So lag die Behandlungsdiagnose „Klimakterische Störungen“ (N95 nach ICD-10) sowohl 2002 mit 24,2 % als auch 2003 mit 22,8 % aller weiblichen Behandlungsfälle auf Rang 3 der häufigsten Diagnosen in der Frauenarztpraxis<sup>16</sup>.

Aus gesundheitsökonomischer Perspektive sind bei der Betrachtung der HT zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden sowie der Prävention von Erkrankungen in der Postmenopause die Komponenten direkte, indirekte und intangible Kosten zu berücksichtigen.

Direkte der HT im Klimakterium und der Postmenopause zurechenbare Kosten sind in erster Linie die Kosten der Medikation, die durch die Mengen der verbrauchten Einheiten multipliziert mit den Marktpreisen eine Gesamtkostenbelastung von 296,28 Millionen € im Jahr 2002 verursachten (Abbildung 2) und damit die anteilig größte Kostenkomponente der HT repräsentieren<sup>292-295</sup>. Dabei tragen die verordneten Hormonpräparate zu einem großen Teil zum Gesamtumsatz von insgesamt 487,5 Millionen Euro in der Indikationsgruppe „Sexualhormone“ bei. Trotz eines starken Verordnungsrückgangs von 5,4 % 2002 – der den oben genannten neuesten Studienergebnissen zugeschrieben wird - liegen die „Sexualhormone“ immerhin noch auf Rang 14 der 20 verordnungstärksten Indikationsgruppen in der GKV<sup>295</sup>.

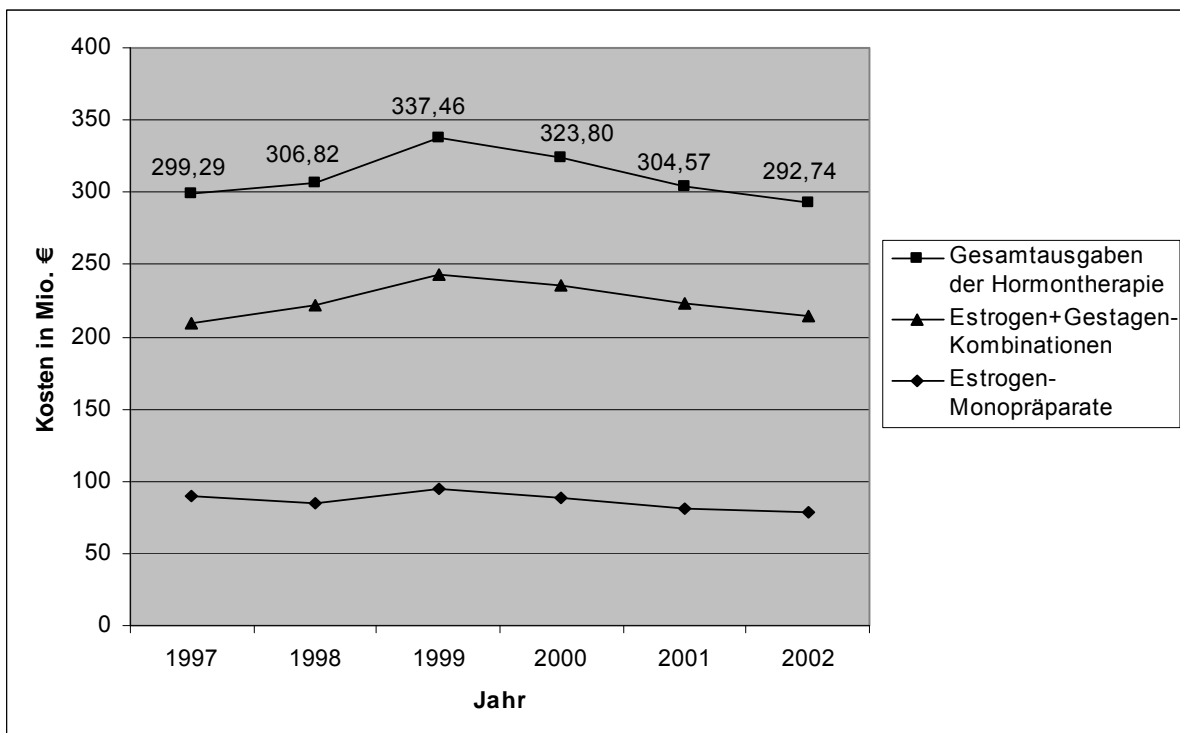


Abbildung 2: Entwicklung der Gesamtausgaben der zur Hormontherapie verordneten Präparate 1997 bis 2002 in Millionen Euro.

Da der Beginn des Klimakteriums für die Mehrzahl beschäftigter Frauen noch in die Zeit der Erwerbsphase fällt, können indirekte Kosten durch „klimakterische und postklimakterische Störungen (627 nach ICD-9)“ in Form von Arbeitsunfähigkeits-(AU-) Tagen anfallen. Die Daten der folgenden Tabelle entstammen der Krankheitsartenstatistik für 1995, die 1998 letztmalig vom Bundesgesundheitsministerium herausgegeben wurde und die Daten für alle GKV-Versicherten wiedergibt. Die folgende Tabelle 2 weist für die Diagnose „klimakterische und postklimakterische Störungen (627 nach ICD-9)“ Tage, Fälle und Tage / Fall für AU aus.

**Tabelle 2: Arbeitsunfähigkeit aufgrund klimakterischer und postklimakterischer Störungen (ICD-9 627) 1995.**

AU-Fälle und –Tage der Pflichtmitglieder ohne Rentner		
AU-Fälle	AU-Tage	Tage je Fall
15892	281253	17,7

AU = Arbeitsunfähigkeit. ICD-9 = International Code of Diseases, 9. Auflage.

Werden die hier für 1995 angegebenen insgesamt 281253 durch „klimakterische und postklimakterische Störungen“ bedingten AU-Tage als Basis einer Neuberechnung der Kostenbelastung 2003 angenommen, berechnen sich die indirekten Krankheitskosten wie folgt:

Über die volkswirtschaftliche Gesamtrechnung wurden die Daten für das Arbeitnehmerentgelt von 113272000000 Euro<sup>12</sup> und die Zahl der Arbeitnehmer (abhängig Beschäftigten) von 34047750 für 2003<sup>18</sup> ermittelt. Die AU-Tage werden auf der Basis von Kalendertagen berechnet, dabei gehen Wochenenden und Feiertage in die Berechnung mit ein<sup>48</sup>. Das durchschnittliche Bruttoeinkommen aus unselbständiger Arbeit pro Arbeitnehmer und Tag errechnet sich aus dem Arbeitnehmerentgelt geteilt durch die Zahl der Arbeitnehmer mal 365. Hieraus ergibt sich ein Wert von 91,15 Euro / Tag. Bei insgesamt 281253 durch klimakterische und postklimakterische Störungen verursachte AU-Tage ergeben sich indirekte Kosten von 25,7 Millionen Euro.

Allerdings liegt hier eher eine Unterschätzung der durch „klimakterische und postklimakterische Störungen“ ausgelösten Kostenbelastung durch AU vor, da nur pflichtversicherte Mitglieder der GKV in die Statistik der krankheitsbedingten AU einbezogen werden und auch lediglich Produktivitätsausfälle von abhängig Beschäftigten berücksichtigt werden. Rentnerinnen, Hausfrauen und Erwerbslose sowie Selbstständige und Freiberuflerinnen sind nicht repräsentiert.

Lange Zeiten der AU können schließlich auch zu Arbeitslosigkeit und Frühverrentung führen. Zu einer sachgerechten Ermittlung der indirekten Kosten müsste auch ein in Folge der Erkrankung verursachter Ausstieg aus der Erwerbstätigkeit herangezogen werden. Nach den derzeit verfügbaren Daten des statistischen Bundesamts sind aber nur sehr geringe Zugangszahlen zur gesetzlichen Rentenversicherung wegen verminderter Erwerbsfähigkeit aufgrund der Diagnose „klimakterische und postklimakterische Störungen“ zu verzeichnen (627- nach ICD-9): In der Altersgruppe ab 45 Jahren waren dies 1997 elf, 1998 fünf Fälle und 1999 sogar nur ein Fall. Die dadurch ausgelöste Kostenbelastung erscheint somit untergeordnet.

Im Rahmen der hier behandelten Themenstellung sind die neben direkten und indirekten Kosten ausgelösten Effekte der HT auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen von großer Bedeutung; diese intangiblen Kosten sind aber nur sehr schwer zu quantifizieren. Während im gegenwärtigen Versorgungssystem die Erfassung des Gesundheitszustands in erster Linie über medizinische Parameter erfolgt, ermöglicht die Einbeziehung der Lebensqualität die Berücksichtigung einer subjektiven Komponente. Einbezogen werden hier üblicherweise objektive Indikatoren der Lebensqualität wie psychische Fähigkeiten sowie die Fähigkeit zu arbeiten und subjektive Indikatoren wie die psychische und emotionale Situation des Patienten und seine wahrgenommene Lebenszufriedenheit im Allgemeinen<sup>290</sup>. Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität steht eine Reihe von Instrumenten zur Verfügung. Unterschieden wird hier zwischen Instrumenten, in denen die Probanden direkt befragt werden und solchen, wo die Lebensqualität des Patienten z. B. durch den Arzt beurteilt wird. Krankheitsunspezifische (generische Lebensqualitätsfragebögen verbinden verschiedenen Dimensionen des Konstrukts gesundheitsbezogener Lebensqualität, und gehen nicht auf spezielle Symptome oder Begleitscheinungen bestimmter Erkrankungen ein. Dagegen werden krankheitsspezifische Lebensqualitätsfragebögen zur quantitativen Bestimmung des subjektiven Gesundheitszustands

bzw. Wohlbefindens von Patienten mit der gleichen Krankheit eingesetzt und erzielen daher in der Regel eine höhere Sensitivität<sup>290</sup>.

Für die Lebensqualität im Zusammenhang mit vasomotorischen Symptomen scheint insbesondere auch die generelle Lebenszufriedenheit von Frauen im und nach dem Klimakterium ein ausschlaggebender Faktor zu sein, die auf allgemeine lebensgeschichtliche und psychosoziale Faktoren vor dem Beginn der Wechseljahre zurückzuführen sein könnte<sup>151</sup>.

Da die Folgekosten von durch die HT ausgelösten Erkrankungen und auch Einsparungen, die sich aufgrund von Nutzeneffekten wie z. B. niedrigerer Frakturrate aufgrund der Osteoporoseprophylaxe ergeben können, nur unvollständig direkt der HT attribuiert werden können, werden sie an dieser Stelle nicht diskutiert.

## 5.2 Fragestellung

### 5.2.1 Medizinische Effektivität

Die medizinische Intervention (z. B. die Gabe eines Medikaments) zur Behandlung einer vorhandenen Krankheit soll zur Heilung (Kuration) führen oder zumindest eine Linderung der Beschwerden und Symptome bewirken. Medizinische Interventionen werden aber auch im Sinn der Primärprävention eingesetzt, um die Entstehung von Krankheiten zu verhindern (Sekundärprävention beinhaltet Maßnahmen, die das Fortschreiten einer Krankheit durch Früherkennung und -behandlung verhindern sollen). Die medizinische Effektivität als Wirksamkeit einer Intervention sollte durch eine möglichst hohe Qualität und ausreichende Quantität an wissenschaftlichen Untersuchungen belegt sein. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Wirksamkeit der Therapie einer Erkrankung in Abhängigkeit von Alter oder anderen Faktoren unter Umständen nur bei einem Teil der betroffenen Patientinnen nachgewiesen werden kann.

Vor diesem Hintergrund stellen sich folgende Fragen für die Hormonbehandlung, die einerseits zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie andererseits zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen in der Postmenopause verabreicht wurde und noch wird:

- Genügen die vorliegenden Studien hinsichtlich ihres Designs und ihrer methodischen Transparenz und Qualität den für medizinische Interventionen geforderten Anforderungen?
- Für die Therapie vasomotorischer Symptome: Ist die HT eine effektive Behandlungsmethode bei Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen? Gibt es Unterschiede in der Effektivität der HT zwischen peri- und postmenopausalen Frauen?
- Für die Primärprävention von chronischen Erkrankungen in der Postmenopause: Wie effektiv ist die HT in der Vermeidung von osteoporotischen Frakturen und Herz-Kreislaufkrankungen bei Frauen in der Postmenopause? Besteht für Frauen in der Postmenopause, die eine HT erhalten, ein erhöhtes allgemeines Erkrankungsrisiko?
- Wo besteht aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse oder fehlender hochwertiger Studien noch weiterer medizinisch-epidemiologischer Forschungsbedarf?

### 5.2.2 Gesundheitsökonomische Effizienz

Nachdem in Kapitel 5.3 die unter 5.2.1. beschriebenen medizinischen Forschungsfragen zur Effektivität der HT von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie ihr Einsatz zur primärpräventiven Behandlung von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen für Frauen in der Postmenopause besprochen wurden, werden im Abschnitt 5.4 gesundheitsökonomische Fragen, die sich für diese Form der HT ergeben, diskutiert. Daraus lassen sich Schlussfolgerungen für den weiteren Forschungsbedarf auf diesem Gebiet sowie für weitere Konsequenzen z. B. in Bezug auf die Finanzierung der Leistungen ableiten.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht stehen daher folgende Fragen im Mittelpunkt der Wirtschaftlichkeitsbewertung:

- Genügen die bislang vorliegenden gesundheitsökonomischen Studien im Hinblick auf ihre Transparenz und methodische Qualität den in gesundheitsökonomischen Richtlinien formulierten Anforderungen?
- Ist die Kosteneffektivität der HT für die Therapie vasomotorischer Symptome (Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche) in gesundheitsökonomischen Studien belegt?

- Ist die Kosteneffektivität der HT zur Primärprävention von osteoporotischen Frakturen und Herz-Kreislaufkrankungen bei Frauen in der Postmenopause in gesundheitsökonomischen Studien belegt?
- Reichen die gegenwärtig vorliegenden Informationen zur Kosteneffektivität zur Unterstützung gesundheitspolitischer Entscheidungen in Deutschland aus?
- Wo besteht weiterer gesundheitsökonomischer Forschungsbedarf?

## 5.3 Medizinische Bewertung

### 5.3.1 Methodik

In die Bewertung der medizinischen Effektivität werden randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) sowie systematische Reviews inklusive Metaanalysen von RCT eingeschlossen, deren Aussagekraft sukzessive für die Einsatzbereiche verschiedener Hormonpräparate zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen und für die Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen in der Postmenopause betrachtet wird.

#### 5.3.1.1 Zielpopulation

Ein Großteil der Frauen, die eine HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen oder in der Postmenopause zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen erhalten, leiden bei Beginn der Hormongabe nicht an gravierenden Vorerkrankungen. Dies gilt ebenso für die Mehrzahl der Frauen, die im Rahmen von Studien diesbezüglich untersucht worden sind. Um eine möglichst präzise Aussage über die Effektivität und Sicherheit der HT machen zu können, wird die Zielpopulation zur Bewertung der Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie der Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen in der Postmenopause im vorliegenden HTA-Bericht daher aus Frauen ohne ernsthafte Vorerkrankungen bestehen. Ergebnisse aus Studien zur Sekundärprävention, wie HERS (Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study), die zeigten, dass HT bei Frauen mit schweren Herzerkrankungen keine sekundärpräventiven Effekte aufwies, also das Risiko weiterer Herz-Kreislaufkrankungen nicht senken konnte<sup>143</sup>, werden im vorliegenden HTA-Bericht nicht diskutiert.

#### 5.3.1.2 Literaturrecherche

Zur Beantwortung der Studienfragen wurde durch das DIMDI am 23. März 2004 eine breite systematische Literaturrecherche bezüglich medizinischer und gesundheitsökonomischer Publikationen zur HT im Klimakterium und in der Postmenopause durchgeführt. Die folgende Tabelle 3 zeigt die genutzten Suchbegriffe und die gewählten Verknüpfungen.

Tabelle 3: Aufbau der Suchstrategie.

Hormontherapie? or HT or Hormonersatztherapie or Hormone replacement therapy or HRT or HET or Hormonsubstitutionstherapie or Hormonsubstitution	<b>and</b>	Hormone or Hormon? or Östrogen? or Östr? or Oestr? or Estr? or Gestagen? or ?Progesteron? or Megestrolacetat or Progest?	<b>and</b>	Perimenopaus? or Menopaus? or Klimakteri? or Climacteric? or Wechseljahr? or Postmenopaus? or Post- Menopaus?	<b>and</b>	HTA or RCT, Random? or CCT or Clinical trial or Controlled trial or Trial or Klinische studie? or Kontrollierte studie or Review? or Übersichtsarbeit or Meta-analys? or Metaanalys? or Kohorte? or Cohort? or Fall-kontroll? or Case control?
<b>and</b>						
Cost? or Costeffectiv? or Cost-effectiv? or Costeffic? or Cost-Utility-Analysis or Cost-Analysis or Cost-benefit? or Cost-Utility-Analysis or Economic evaluation or Economic? or Effectiveness or Quality adjusted life years or Gesundheitsök? or Kosten Nutzen or Kosten? or Kosteneff? or Kosten?analyse or Kostenanalys? or Kosten- Nutzwert? or Kosten-Nutzen-Analyse or Lebensqualität? or Oekonom? or Ökonom?						

Dabei wurden folgende elektronische Datenbanken zunächst für den Zeitraum 01. Januar 1999 bis 23. März 2004 bei der Recherche ausgewertet: MEDLINE (ME90), MEDLINE Alert (ME0A), EMBASE (EM90), EMBASE Alert (EA08), AMED (CB85), BIOSIS Previews AB (BA90), SciSearch (IS90), Derwent Drug File (DD83), IPA (IA70), ISTPB + ISTP / ISSHP (II78), CATEFILEplus (CA66), Int. Health Technology Assessment (HT83), DAHTA-Datenbank (DAHTA), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93), Health Devices Alerts (HA85), ÄZQ-Leitlinien (LT01), German Medical Science (GA03), CCMed (CC00), SOMED (SM78), GeroLit (GE79), Karger-Verlagsdatenbank für Volltexte (KR03), Kluwer-Verlagsdatenbank für Volltexte (KL97), Springer PrePrint (SPPP), Springer-Verlagsdatenbank für Volltexte (SP97), Thieme-Verlagsdatenbank für Volltexte (TV01). In den Teildatenbanken der Cochrane Library The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), The Cochrane Database of Methodology Reviews sowie den Datenbanken des NHS Centre für Reviews and Dissemination der University of York, der NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), der Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und die Health Technology Assessment Database (INAHTA-Datenbank, HTA) wurde zunächst keine Begrenzung des Suchzeitraums gewählt. Insgesamt ergaben sich 3834 Treffer bei der durch das DIMDI durchgeführten Datenbankrecherche. Eine weitere Filterung nach medizinischen Publikationen von hoher Studienqualität (RCT, systematische Reviews inklusive Metaanalysen) generierte 834 Treffer. Aufgrund der umfangreichen Literatur wurde eine Einschränkung der zu verwendenden Literatur auf die Sprachen Englisch und Deutsch sowie auf den Publikationszeitraum 01. Januar 1999 bis 23. März 2004 nach Erstellung der Recherche vorgenommen. Aus den 834 Treffern erfolgte die weitere Auswahl der für den vorliegenden Bericht relevanten Studien wie im Folgenden beschrieben: Aus dem Titel oder dem Abstract musste hervorgehen, dass sich die Publikation mit dem Themenfeld des Einsatzes von Hormonen bei Frauen zur Therapie von vasomotorischen Symptomen oder zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen in der Postmenopause beschäftigt. Studien, aus deren Titel oder Abstract hervorging, dass sie die HT ausschließlich bei Frauen mit ernsthaften Vorerkrankungen wie z. B. Karzinomen oder ausschließlich bei Frauen nach einer Hysterektomie (Gebärmutterentfernung) untersuchten, wurden nicht berücksichtigt. Zudem wurde darauf geachtet, dass die ausgewählten Studien Informationen zu klinisch relevanten Endpunkten wie Tod oder Erkrankung gaben und nicht ausschließlich biochemische Marker als Surrogatparameter wie z. B. Knochendichtemessung oder Laborwerte als Zielgrößen verwendeten. Dies traf auf 272 Publikationen zu, deren Volltext zur Überprüfung der Relevanz und zur Bestimmung des Studien- bzw. Publikationstyps durchgesehen wurde. Ergänzt wurde die Recherche durch Handsuche einschließlich der Internetseiten nationaler und internationaler Fachgesellschaften für Gynäkologie und Menopause.

### 5.3.1.3 Bewertung der Information

Die Dokumentation der methodischen Qualität erfolgte anhand der Checkliste 1b für systematische Reviews und Metaanalysen und der Checkliste 2a für Primärstudien (inklusive RCT) der German Scientific Work Group Technology Assessment for Health Care (Deutsche Agentur für Health Technology Assessment). Die positive Bewertung der in den Checklisten mit QA gekennzeichneten Fragen war die Voraussetzung für die Einbeziehung der Publikationen in die Beurteilung.

Zu berücksichtigende Kriterien bei der Beurteilung der **systematischen Reviews** (qualitative / quantitative Informationssynthese) lauten wie folgt:

- Fragestellung: Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?
- Informationsgewinnung: Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?
- Bewertung der Information: Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?
- Quantitative Informationssynthese: Wurde das Metaanalyseverfahren angegeben?
- Qualitative Informationssynthese: Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?
- Schlussfolgerungen: Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?

Zu berücksichtigende Kriterien bei der Beurteilung der **RCT** lauteten wie folgt:

- Auswahl der Studienteilnehmer: Sind die Einschlusskriterien für die Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert? Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?

- Zuordnung und Studienteilnahme: Sind Interventions- und Kontrollgruppe(n) zu Studienbeginn vergleichbar?
- Intervention: Wurde die Intervention valide, reliabel und gleichartig erfasst?
- Studienadministration: Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen den Gruppen wechselten?
- Outcomemessung: Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?
- Dropouts: Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?
- Statistische Analyse: Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und ausreichend dokumentiert?

Ausgeschlossen von der Beurteilung wurden Studien, die die oben genannten Kriterien nicht erfüllten. Die Ergebnisdarstellung erfolgt gesondert für jede einzelne Publikation. Im Diskussionsteil werden die Einzelergebnisse zusammengeführt und im Kontext zu den Forschungsfragen behandelt.

### 5.3.2 Ergebnisse

Auf Basis der Literaturrecherche wurden insgesamt 272 medizinische Publikationen gefunden, die in die weitere Bewertung gingen. Die Recherche ergab, dass zur Beurteilung der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen und zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause bislang keine relevanten HTA-Berichte in englischer oder deutscher Sprache vorliegen.

Von den per Suchstrategie ermittelten Artikeln erfüllten 16 Publikationen mit Ergebnissen aus 18 Studien zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen die Einschlusskriterien: zwei systematische Reviews, davon einer mit Metaanalysen und 16 RCT. Zur Primärprävention in der Postmenopause konnten neun Publikationen mit Ergebnissen, sechs Studien berücksichtigt werden: drei systematische Reviews mit Metaanalysen und drei RCT.

Die auswertbaren Studien werden jeweils getrennt für die Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie die Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause in systematische Reviews und Metaanalysen und in RCT in tabellarischer und beschreibender Form dargestellt.

#### 5.3.2.1 Berücksichtigte Publikationen zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen

##### 5.3.2.1.1 Metaanalysen und systematische Reviews

###### 5.3.2.1.1.1 MacLennan et al. (2001)

MacLennan A, Lester S, Moore V: **Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: A systematic review.** In: Climacteric 4 (2001) Nr. 1: S. 58-74<sup>226</sup>.

Tabelle 4: Systematisches Review mit Metaanalysen in MacLennan<sup>226</sup>.

<b>Studientyp</b>	Systematisches Review mit Metaanalysen
<b>Förderer</b>	Australasian Menopause Society; Federführung: Menstrual Disorders Group und Subfertility Group der Cochrane Collaboration, Oxford, GB
<b>Zielsetzung</b>	1. Wirksamkeit oraler HT vs. Placebo bei Hitzewallungen 2. Vergleich Estrogene (alleine) vs. Estrogen + Gestagen-Kombinationen bei Hitzewallungen 3. Unterschiede der HT zwischen Peri- und Postmenopause bei Hitzewallungen
<b>Literaturrecherche</b>	- Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, CINAHL) - Manuelle Suche (in relevanten Zeitschriften und Kongressabstractbänden) - Kontakt mit pharmazeutischen Firmen (für nicht publizierte RCT)
<b>Zeitraum</b>	Bis Oktober / 2000
<b>Studientypen</b>	Nur doppelblinde, placebokontrollierte RCT (bei „Crossover“-Studien wurden nur Ergebnisse bis zum „Crossover“ verwendet)
<b>Zielgrößen</b>	Hitzewallungen (mit und ohne nächtliche Schweißausbrüche): Häufigkeit, Schweregrad
<b>Patientinnen</b>	Postmenopausale Frauen; keine schweren Grunderkrankungen; natürliche und operativ ausgelöste Menopause; keine HT ≤ 1 Monat vor Studienbeginn
<b>Interventionen</b>	<b>Orale Estrogene mit oder ohne Gestagene; ≥ 3 Monate</b>

Fortsetzung Tabelle 4: Systematisches Review mit Metaanalysen in MacLennan<sup>226</sup>

<b>Ergebnisse</b>	N = 21 RCT (insgesamt 2511 Frauen) von 1971 bis 1998; Studiensettings: Dänemark (6 RCT), USA (5), UK (4), Frankreich, Norwegen, Russland, Australien, Hongkong, Chile (je 1) Studiendauer: 15 RCT (3 bis 6 Monate), 5 RCT (1 bis 2 Jahre), 1 RCT (3 Jahre)
1. HT vs. Placebo	<u>Häufigkeit der Hitzewallungen:</u> N = 6 RCT (gesamt 317 Frauen) 17,5 Hitzewallungen (95 % KI: 24,7-10,2) pro Woche weniger entsprechend einer Reduktion von 77 % (95 % KI: 58,2-87,5) unter HT im Vergleich zu Placebo.
	<u>Schweregrad der Hitzewallungen:</u> N = 13 RCT (gesamt 1718 Frauen) Signifikante Reduktion des Schweregrads (OR: 0,13; 95 % KI: 0,08-0,22) unter HT vs. Placebo
2. Estrogene (allein) vs. Estrogen + Gestagen-Kombinationen	<u>Häufigkeit der Hitzewallungen:</u> N = 6 RCT (2 alleinige Estrogengabe; 4 kombinierte HT) Beide Therapieregime gleich wirksam: 77 % vs. 76,8 % Reduktion
	<u>Schweregrad der Hitzewallungen:</u> N = 6 RCT (2 alleinige Estrogengabe; 4 kombinierte HT) Signifikant größerer Behandlungseffekt mit kombinierter HT vs. Estrogene (allein) Komb. HT vs. Placebo: OR: 0,10 (95 % KI: 0,06-0,19) Estrogene (allein) vs. Placebo: OR: 0,35 (95 % KI: 0,22-0,56)
3. Peri- und Postmenopause	<u>Häufigkeit von Hitzewallungen:</u> N = 1 RCT (keine Metaanalyse) Geringfügig größere Reduktion bei perimenopausalen vs. postmenopausalen Frauen: 91,5 % (89,6-93,2) vs. 88,6 % (86,9-90,0); Unterschied statistisch nicht-signifikant

GB = Großbritannien. HT = Hormontherapie. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall. OR = Odds Ratio. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. UK = United Kingdom. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Die systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalysen von MacLennan et al.<sup>226</sup> war laut Autoren die erste über orale HT zur Behandlung von Hitzewallungen. Die Ergebnisse zeigen eindrücklich die Wirksamkeit der oralen HT in der Reduzierung bzw. Beseitigung vasomotorischer Symptome bei Frauen in den Wechseljahren. Es bestand jedoch substantielle Heterogenität zwischen den Studien. Bei der Häufigkeit der Hitzewallungen zeigte sich, dass sich bei den drei kürzesten RCT mit jeweils nur dreimonatiger Therapiedauer auch die größten Effekte fanden. Eine Metaanalyse nur der Drei-Monats-Ergebnisse aller Studien zeigte allerdings keine wesentlich veränderten Resultate. Beim Vergleich der alleinigen Estrogengabe mit Estrogen + Gestagen-Kombinationen zeigte sich bzgl. der Häufigkeit von Hitzewallungen eine ähnliche Wirksamkeit (ca. 77 % Reduktion) während der Schweregrad durch die kombinierte HT signifikant deutlicher gesenkt wurde als durch die alleinige Estrogengabe (90 % vs. 65 % verringertes Risiko).

Die einzige Studie, die mögliche Unterschiede zwischen peri- und postmenopausalen Frauen untersuchte, zeigte eine leicht bessere Wirkung für perimenopausale Frauen, die jedoch nicht statistisch signifikant war.

Daten zu Nebenwirkungen wurden in den RCT unterschiedlich berichtet und waren für eine Metaanalyse nicht geeignet. Nur eine Studie machte Angaben zur Mortalität (zwei verstorbene Patientinnen) ohne Verweis auf die erhaltene Intervention. Nur zwei RCT erfassten Thrombosen und drei Brustkrebs.

### Kommentar

Alle 15 in die Analysen eingeschlossenen RCT (sechs hatten keine verwertbaren Ergebnisse) zur Häufigkeit und zum Schweregrad der Hitzewallungen zeigten schon jeweils für sich genommen statistisch signifikant die Überlegenheit der HT gegenüber Placebo, so dass das Gesamtergebnis des Reviews nicht überraschte.

Die Überlegenheit der kombinierten HT sollte mit Vorsicht interpretiert werden, da die Interventionen in den RCT zu alleiniger Estrogengabe vor allem mit konjugierten equinen Estrogenen durchgeführt wurden, während in den RCT zur kombinierten HT vornehmlich Estradiol verwendet wurde. Weiterhin könnte der unterschiedliche Anteil an Frauen mit operativ ausgelöster Menopause das Ergebnis beeinflusst haben: Nur 20 % der Frauen in den kombinierten HT-Studien waren hysterektomiert während in den Studien zur alleinigen Estrogengabe die operativ ausgelöste Menopause bei allen Frauen vorlag. Mögliche Unterschiede in den Wirksamkeiten beider Therapieregime sollten



idealerweise im direkten Vergleich innerhalb einer Studie untersucht werden. Dies war jedoch aufgrund der Einschlusskriterien (nur Placebostudien) in diesem Review nicht möglich.

**Hinweis:** Eine nach unserer Literaturrecherche veröffentlichte Publikation der gleichen Arbeitsgruppe mit aktualisierten Daten von 2004 kam nicht zu wesentlich anderen Ergebnissen<sup>225</sup>.

### 5.3.2.1.1.2 Crandall et al. (2003)

Crandall C: **Low-dose estrogen therapy for menopausal women: A review of efficacy and safety.** In: Journal of Women's Health 12 (2003) Nr. 8: S. 723-747<sup>93</sup>.

Tabelle 5: Systematisches Review in Crandall<sup>93</sup>.

<b>Studientyp</b>	Systematisches Review
<b>Förderer</b>	Keine Angabe
<b>Zielsetzung</b>	Wirksamkeit niedrig dosierter HT bei Hitzewallungen (zusätzlich der Zusammenhang mit endometrialen Hyperplasien, Blutungen und Knochendichte)
<b>Literaturrecherche</b>	Datenbank (MEDLINE), manuelle Suche (aus Literaturangaben eingeschlossener Publikationen)
<b>Zeitraum</b>	1966 bis „present“ (2001 bis 2002?)
<b>Studientypen</b>	Nur doppelblinde, placebokontrollierte RCT
<b>Zielgrößen</b>	Hitzewallungen (mit und ohne nächtliche Schweißausbrüche): Häufigkeit, Schweregrad
<b>Patientinnen</b>	Menopausale Frauen (keine näheren Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien)
<b>Interventionen</b>	Niedrig dosierte Estrogentherapie, definiert als maximal: - <b>0,3 mg konjugierte equine, veresterte oder synthetische Estrogene</b> - <b>50 µg bis 1 mg Estradiol (oral) oder 25 bis 75 µg Estradiol (transdermal)</b> - <b>5 µg Ethinylestradiol</b>
<b>Ergebnisse</b>	N = 38 RCT (mit 51 bis 2673 Frauen) von 1984 bis 2002; Studiendauer: n = 12 RCT (3 bis 6 Monate), n = 24 (1 bis 2 Jahre), n = 2 (> 2 Jahre)
Konj. Estrogene	<u>Equine:</u> In niedrigen Dosierungen ab 0,3 mg genauso wirksam wie in höheren (1 Woche verzögert); mit und ohne Medroxyprogesteronacetat. <u>Veresterte:</u> 0,3 mg ist wirksam. <u>Synthetische:</u> Vermutlich nach 4 Wochen wirksam, aber keine Aussage über Unterschiede zwischen verschiedenen Dosierungen möglich.
Estradiol	<u>Oral:</u> In Kombination mit Norethisteronacetat (1 mg / 0,25-0,5) nach 4 Wochen genauso wirksam wie höhere Dosierungen. Estradiol (allein) zeigt dosisabhängige Wirksamkeit > 0,5 mg/Tag (bis 0,5 mg nicht besser als Placebo) <u>Transdermal:</u> Ab 25 µg/d ähnliche Wirksamkeit wie bei höheren Dosierungen. Bei schweren Hitzewallungen dosisabhängige Wirkung bzw. um einige Wochen verzögert einsetzend.
Ethinylestradiol	In Kombination mit Norethisteronacetat (1 mg / 5 µg) gleich wirksam wie höhere Dosierungen, mit 1 Woche Verzögerung.

HT = Hormontherapie. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie.

Die Übersichtsarbeit von Crandall<sup>93</sup> mit 38 RCT (die größte Studie untersuchte 2673 Frauen) zeigte bei der Behandlung von Hitzewallungen für viele Einzel- und Kombinationspräparate eine vergleichbare Wirksamkeit der niedrig im Vergleich zu höher dosierten Estrogenen. Für viele Substanzen konnten Dosis-Wirkungsbeziehungen beschrieben werden, wobei niedrige Dosierungen zwar wirksam in der Behandlung der Hitzewallungen waren, die Wirksamkeit bei höheren Dosierungen jedoch größer war bzw. eher eintrat.

Laut Autoren mangelt es an direkten Vergleichen zwischen niedrig dosierten Estrogenen unterschiedlicher Art und Applikationsformen, die „head-to-head“ durchgeführt werden sollten.

### Kommentar

Die Daten im Ergebnisteil und zu Beginn der Diskussion widersprachen sich zum Teil: Konjugierte equine Estrogene sollten laut Ergebnisteil schon ab 0,3 mg wirksam sein (dies entspräche noch der von den Autoren verwendeten Definition der Niedrigdosierung), in der Diskussion wurde jedoch 0,45 mg als untere Wirksamkeitsgrenze angegeben (also keine Niedrigdosierung mehr). Außerdem blieben Angaben zur Wirksamkeit von 0,5 mg Estradiol (alleine) unklar: es soll laut Ergebnisteil nicht besser als Placebo sein, laut Diskussion jedoch bereits Wirksamkeit zeigen.

Die Frage, ob durch niedrig dosierte Estrogene auch die Risiken der HT gesenkt werden können, wurde nicht diskutiert. Vermutlich lagen aus den Studien über niedrig dosierte Estrogene keine zuverlässig erhobenen Daten zum Herz-Kreislauf-, Fraktur- oder Karzinomrisiko vor und wenn, würden sie aufgrund der relativ kurzen Studiendauern auch nur bedingt valide Aussagen über langfristige Effekte zulassen.

### 5.3.2.1.2 Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT)

#### 5.3.2.1.2.1 Vestergaard et al. (2003)

Vestergaard P, Hermann AP, Stilgren L, Tofteng CL, Sørensen OH, Eiken P et al.: **Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure - A randomised controlled study.** In: Maturitas 46 (2003) Nr. 2: S. 123-132<sup>333</sup>.

Tabelle 6: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Vestergaard<sup>333</sup>.

<b>Studiename</b>	DOPS = RCT und Kohortenstudie
<b>Setting</b>	Dänemark
<b>Zeitraum</b>	1990 bis 1993 (Rekrutierung)
<b>Förderer</b>	Keine Angabe (Präparate von Novo Nordisk, Dänemark)
<b>Fragestellung</b>	Wirksamkeit von HT im Vergleich zu keiner HT bei Hitzewallungen
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Hitzewallungen (in der vorliegenden Publikation), osteoporotische Frakturen (in der Hauptstudie)
<b>Studienpopulation</b>	N = 1006 gesunden Frauen (Raucherinnen 44 %); falls intakter Uterus (81 %) auch Amenorrhoe 3 bis 24 Monate oder vasomotorische Symptome (+ erhöhtes FSH im Serum); falls hysterektomiert (19 %), auch erhöhtes FSH; keine HT ≤3 Monate vor Studienbeginn Mittleres Alter: 49,8 Jahre, Altersspanne: 45 bis 58 Jahre
<b>Studiendesign</b>	RCT (nicht verblindet)
<b>„Follow-Up“</b>	5 Jahre
<b>Intervention</b>	1.a) Uterus intakt: Tag 1 bis 12: <b>2 mg Estradiol</b> Tag 13 bis 22: <b>2 mg Estradiol + 1 mg Norethisteron</b> Tag 23 bis 28: <b>1 mg Estradiol</b> ; n = 407 b) Hysterektomiert: kontinuierlich <b>2 mg Estradiol</b> ; n = 95 2. Keine HT; n = 504
<b>Dropoutrate</b>	1. 30 % (vorzeitig beendet) + 10 % (andere HT) 2. 10 % (vorzeitig beendet) + 20 % (erhielten HT)
<b>Ergebnis</b>	<u>Hitzewallungen:</u> Reduktion des Anteils der Frauen mit Hitzewallungen nach 5 Jahren (unter HT: von 71 % auf 31 %; keine HT: von 75 % auf 50 %; „Intention-To-Treat“-Analyse). Statistisch signifikante Unterschiede ab 6 Monate (1. „Follow-Up“) bis 5 Jahre. Keine signifikanten Unterschiede zwischen kombinierter und alleiniger Estradioltherapie.

DOPS = Danish Osteoporosis Prevention Study. HT = Hormontherapie. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie.

Dieser fünfjährige RCT, publiziert von Vestergaard et al.<sup>333</sup>, untersuchte an 1006 dänischen Frauen die Wirksamkeit bei Hitzewallungen von mit Gestagen kombinierter bzw. alleiniger Estradioltherapie im Vergleich zu keiner HT. Er ist Teil der DOPS-Studie (DOPS = Danish Osteoporosis Prevention Study), deren primäres Studienziel die Untersuchung der Wirksamkeit der HT zur Vermeidung von Osteoporose ist. Es gab keinen Placebovergleich. Die Autoren beschreiben die Reduzierung vasomotorischer Symptome unter HT, die mittlere Anzahl der Hitzewallungen pro Tag wurde nicht explizit angegeben. Weitergehende Analysen zeigten, dass die HT-Abbrecherinnen wieder leicht zunehmende Symptome bekamen und nach fünf Jahren auf dem gleichen Niveau waren, wie die Frauen in der Gruppe, die keine HT bekam. Frauen ohne HT zeigten über fünf Jahre eine leichte, aber kontinuierliche Abnahme der Hitzewallungen.

## Kommentar

Die Autoren betonen, dass bewusst Frauen, die noch nicht lange in der Postmenopause waren, eingeschlossen werden sollten. Dies spiegelt sich im Durchschnittsalter der Probandinnen wider, dass mit 49,8 Jahren gut ein Jahr unter dem mittleren Alter für den Eintritt der Menopause lag. Hier unterscheidet sich dieser RCT deutlich von anderen zur Untersuchung vasomotorischer Symptome, die vor allem Frauen einschließen, die schon länger in der Postmenopause sind. Ebenso ist die Beobachtungsdauer mit fünf Jahren deutlich länger als die sonst üblichen drei bis zwölf Monate. Eine weitere Besonderheit dieses RCT ist die Vergleichsgruppe in der die Frauen nach der Randomisierung keine HT bekamen. Etwa 20 % aus dieser Gruppe ließen sich jedoch im Verlauf der fünf Jahre HT verschreiben, wurden aber in der „Intention-To-Treat“-Analyse berücksichtigt. Interessant wäre eine Placebogruppe gewesen, die in diesem RCT leider fehlte, um den bekannten, relativ großen, Placeboeffekt unter HT langfristig zu beurteilen.

### 5.3.2.1.2.2 Shulman et al. (2002)

Shulman LP, Yankov V, Uhl K: **Safety and efficacy of a continuous once-a-week 17beta-estradiol / levonorgestrel transdermal system and its effects on vasomotor symptoms and endometrial safety in postmenopausal women: The results of two multicenter, double-blind, randomized, controlled trials.** In: Menopause 9 (2002) Nr. 3: S. 195-207<sup>303</sup>.

Tabelle 7: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Shulman<sup>303</sup>.

<b>Studienname</b>	-
<b>Setting</b>	USA (2 RCT mit 32 und 73 Zentren),
<b>Zeitraum</b>	Keine Angabe
<b>Förderer</b>	Berlex Laboratories, USA (Schering AG)
<b>Fragestellung</b>	Wirksamkeit kombinierter HT-Pflaster bei Hitzewallungen
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Studie 1: Hitzewallungen; Studie 2: Hitzewallungen (primäre Zielgröße: endometriale Tumoren)
<b>Studienpopulation</b>	Studie 1: N = 293 gesunde Frauen; natürliche Postmenopause (Amenorrhoe ≥ 6 Monate) oder operativ ausgelöste; postmenopausaler Hormonstatus Studie 2: N = 845 gesunde Frauen; intakter Uterus; Amenorrhoe ≥ 6 Monate; postmenopausaler Hormonstatus Mittleres Alter: 54,8 Jahre, Altersspanne: 44 bis 68 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Zwei doppelblinde RCT (Studie 1 placebokontrolliert)
<b>„Follow-Up“</b>	Studie 1: 3 Monate; Studie 2: 1 Jahr
<b>Intervention</b>	Studie 1: 1. <b>45 µg/d Estradiol + 30 µg/d Levonorgestrel (LNG) transdermal</b> ; n = 96 2. <b>45 µg/d Estradiol + 40 µg/d LNG transdermal</b> ; n = 104 3. <b>Placebopflaster</b> ; n = 93 Studie 2: 1. <b>45 µg/d Estradiol + 15 µg/d LNG transdermal</b> ; n = 212 2. <b>45 µg/d Estradiol + 30 µg/d LNG transdermal</b> ; n = 211 3. <b>45 µg/d Estradiol + 40 µg/d LNG transdermal</b> ; n = 213 4. <b>45 µg/d Estradiol transdermal</b> ; n = 204 (jedes Hautpflaster 1 x/Woche)
<b>Dropouts</b>	14 % (Studie 1), 47 % (Studie 2)
<b>Ergebnis</b>	<u>Hitzewallungen:</u> Studie 1: Im Placebovergleich signifikante Abnahme der Anzahl und Schwere der Hitzewallungen ab der 2. Woche (nicht dosisabhängig). Studie 2 (Subanalysen): Kein signifikanter Unterschied der Wirksamkeit zwischen den 4 Interventionsarmen.

HT = Hormontherapie. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Die Publikation von Shulman et al.<sup>303</sup> präsentiert Ergebnisse von zwei RCT an insgesamt 1125 Frauen in den USA zur Wirksamkeit wöchentlicher Estrogen + Gestagen-Kombinationspflaster. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Anzahl und des Schweregrades der Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo in der ersten Studie. Die zweite Studie verglich drei unterschiedliche Dosierungen der

Estrogen + Gestagen-Pflaster mit Estradiol (allein) ohne Placebogruppe. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Abnahme der Hitzewallungen und der Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität. Primäres Studienziel der zweiten Studie war die Bestimmung der Inzidenz von endometrialen Hyperplasien (innerhalb eines Jahres traten 19 Fälle in der Estradiol (allein)-Gruppe auf im Vergleich zu keinen Fällen in den drei Kombinationsgruppen) und endometrialen Tumoren (keine Fälle). Zwei Teilnehmerinnen starben an Herzinfarkt (Studie 2, Gruppe 2) und Lungenkrebs (Studie 2, Gruppe 3).

#### Kommentar

Im kleineren RCT, der ersten Studie, waren die randomisierten Gruppen zu Studienbeginn nicht vergleichbar: 37 % bzw. 27 % Raucher in den HT-Gruppen im Vergleich zu nur 20 % in der Placebogruppe). Dies könnte auf weitere, nicht erhobene Unterschiede hindeuten. Die Größe des gefundenen Effekts in dieser Studie lässt sich daher nicht eindeutig auf die HT zurückführen. Für den größeren RCT, der zweiten Studie, bleibt unklar, warum die Ergebnisse nur für 118 der initial 845 randomisierten Frauen präsentiert wurden.

#### 5.3.2.1.2.3 Rozenbaum et al. (2002)

Rozenbaum H, Chevallier O, Moyal M, Durand G, Perineau M, This P: **Efficacy and tolerability of pulsed estrogen therapy: A 12-week double-blind placebo-controlled study in highly symptomatic postmenopausal women.** In: Climacteric 5 (2002) Nr. 3: S. 249-258<sup>279</sup>.

Tabelle 8: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Rozenbaum<sup>279</sup>.

<b>Studienname</b>	-
<b>Setting</b>	Frankreich (21 Zentren)
<b>Zeitraum</b>	Keine Angabe
<b>Förderer</b>	Servier / Frankreich
<b>Fragestellung</b>	Wirksamkeit der gepulsten Estradioltherapie bei klimakterischen Beschwerden
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Moderate und schwere Hitzewallungen pro Tag
<b>Studienpopulation</b>	N = 165 gesunde Frauen; Amenorrhoe $\geq$ 6 Monate; postmenopausaler Hormonstatus; keine HT $\leq$ 5 Wochen vor Studienbeginn; $\geq$ 7 moderate oder schwere Hitzewallungen bzw. nächtliche Schweißausbrüche Mittleres Alter: 53,3 Jahre, Altersspanne: 35 bis 65 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Multizentrischer, doppelblinder RCT
<b>„Follow-Up“</b>	3 Monate
<b>Intervention</b>	<b>150 <math>\mu</math>g/d Estradiol intranasal; n = 54</b> <b>300 <math>\mu</math>g/d Estradiol intranasal; n = 54</b> <b>Placebo intranasal; n = 57</b>
<b>Dropoutrate</b>	1. bis 3.: 6 %, 17 % und 12 %
<b>Ergebnis</b>	<u>Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche:</u> Reduktion der Häufigkeit moderater und schwerer Hitzewallungen sowie nächtliche Schweißausbrüche nach 3 Monaten: 75 % (150 $\mu$ g/d; sign. Unterschied ab 9. Woche), 85 % (300 $\mu$ g/d; sign. Unterschied ab 2. Woche) und 50 % (Placebo). Ähnliche Ergebnisse für Schweregrad der Symptome. Reduktion der nächtlichen Schweißausbrüche pro Tag für Gruppe 1.-3.: 71 %; 90 %; 59 % (keine Angaben zur statistischen Signifikanz dieser Unterschiede) Reduktion der nächtlichen Schweißausbrüche pro Tag für 1. bis 3.: -71 %; -90 %; -59 % (keine Angaben zur statistischen Signifikanz dieser Unterschiede)

HT = Hormontherapie. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie.

Die dreimonatige placebokontrollierte Studie von Rozenbaum et al.<sup>279</sup> untersuchte an 165 gesunden Frauen in Frankreich die Wirksamkeit von zwei unterschiedlich dosierten Estradiolnasalsprays im Vergleich zu Placebo bei Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen. Es zeigte sich eine deutliche dosisabhängige Überlegenheit der Estradiolsprays gegenüber dem Placebo.

#### Kommentar

Die beiden Estradiol- und die Placebogruppe waren zu Studienbeginn nicht unbedingt vergleichbar. In der 300  $\mu$ g Estradiolgruppe, waren die Frauen schon ein Jahr länger in der Postmenopause als in der Placebogruppe (im Mittel 4,0 vs. 2,9 Jahre). Außerdem waren sie durchschnittlich 1,7 Jahre jünger und litten im Mittel unter eine Hitzewallung mehr pro Tag. Diese Unterschiede könnten die bessere

Wirksamkeit in der 300 µg Estradiolgruppe zum Teil mitverursacht haben. Ebenso unterschieden sich die 150 µg Estradiol- und die Placebogruppe (20 % relativ weniger hysterektomierte Frauen und 25 % relativ geringerer Anteil von Frauen mit früherer HT-Therapie in der Estradiolgruppe). Die Überlegenheit der Estradioltherapien lässt sich also in dieser Studie nicht eindeutig auf die Intervention zurückführen, da es offensichtliche und evtl. auch nicht erfasste Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen gab.

#### 5.3.2.1.2.4 Rozenberg et al. (2001)

Rozenberg S, Caubel P, Lim PC: **Constant estrogen, intermittent progestogen vs. continuous combined hormone replacement therapy: Tolerability and effect on vasomotor symptoms.** In: International Journal of Gynecology and Obstetrics 72 (2001) Nr. 3: S. 235-243<sup>280</sup>.

Tabelle 9: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Rozenberg<sup>280</sup>.

<b>Studienname</b>	-
<b>Setting</b>	Nord- / Westeuropa (42 Zentren in Schweden, Finnland, Niederlande, Belgien)
<b>Zeitraum</b>	Keine Angabe
<b>Förderer</b>	Keine Angabe (Präparate von King bzw. Ortho-McNeil Pharmaceuticals, USA und Novo Nordisk, Dänemark)
<b>Fragestellung</b>	Wirksamkeit von gepulster vs. kontinuierlicher kombinierter HT bei Hitzewallungen (und Blutungen)
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Hitzewallungen (und Blutungen)
<b>Studienpopulation</b>	N = 656 gesunde postmenopausale Frauen; postmenopausaler Hormonstatus; BMI $\pm$ 30 % der Altersnorm (BMI im Mittel 24,7); keine HT $\leq$ 2 Wochen (transdermal), $\leq$ 6 Wochen (konjugierte Estrogene oral oder vaginal) oder $\leq$ 4 Wochen (andere HT oral) vor Studienbeginn Mittleres Alter: 54,2 Jahre, Altersspanne: 41 bis 65 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Multinationaler RCT (nicht verblindet)
<b>„Follow-Up“</b>	1 Jahr
<b>Intervention</b>	1. <b>1 mg Estradiol + 90 µg Norgestimat (NGM)</b> ; n = 221 2. <b>2 mg Estradiol + 180 µg NGM</b> *; n = 219 3. <b>2 mg Estradiol + 1 mg Norethisteronacetat (NETA)</b> ; n = 216 (Gruppe 1 und 2: je 3 Tage nur Estradiol im Wechsel mit Kombination) * <i>Präparat nicht mehr in klinischer Entwicklung wg. verstärkter Blutungen</i>
<b>Dropoutrate</b>	Gruppe 1 bis 3: 20 %, 50 %, 15 %
<b>Ergebnis</b>	<u>Hitzewallungen:</u> Reduktion der Häufigkeit für Gruppe 1 bis 3 nach 1 Jahr: 95 %, 93 % bzw. 93 %. Erster symptomfreier Tag: Nach 13, 14 bzw. 11 Tagen. Der Anteil der symptomfreien Patientinnen lag ab 4. Monat in allen Gruppen bei 70 %. Erster symptomfreie Tag wurde nach 13, 14 bzw. 11 Tagen erreicht. Der Anteil der symptomfreien Patientinnen lag ab 4. Monat in allen Gruppen bei 70 %.

BMI = Body Mass Index. HT = Hormontherapie. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie.  
USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Die einjährige Studie von Rozenberg et al.<sup>280</sup> an 656 gesunden Nord- und Westeuropäerinnen untersuchte die Wirksamkeit einer kombinierten HT (kontinuierliches Estradiol und alle drei Tage gepulstes NGM für drei Tage) im Vergleich zu einer kontinuierlichen kombinierten Gabe (Estradiol + NETA) bei Hitzewallungen. Es zeigte sich eine vergleichbare Reduktion in der Häufigkeit der Hitzewallungen, jedoch gab es keinen Placebogruppenvergleich. Die Frauen in der Estradiol + NETA-Gruppe gaben häufiger Brust- (25 % vs. 12 %) und Bauchschmerzen (14 % vs. 10 %) an. Die Autoren vermuten, dass vielleicht sogar die Hälfte der verabreichten 2 mg Estradiol in dieser Gruppe ähnlich wirksam wäre, bei vermutlich weniger Nebenwirkungen. Bei keiner Frau zeigte sich eine Hyperplasie des Endometriums. Die Intervention des zweiten Behandlungsarms untersuchte eine Kombinationstherapie, die inzwischen aus der klinischen Weiterentwicklung genommen wurde, da unter dieser Therapie deutlich mehr uterine Blutungen auftraten, die sich auch in der hohen Abbrecherquote von 50 % widerspiegeln.

#### Kommentar

Bei gleicher Wirksamkeit sollte die gepulste Estradiol + NGM-Therapie aufgrund seltenerer Nebenwirkungen favorisiert werden. Die Autoren erklären jedoch nicht zufrieden stellend die höhere

Dropoutrate unter dieser Therapie im Vergleich zur kontinuierlichen Estradiol + NETA-Kombination. Diese könnte jedoch bei der (hier nicht untersuchten) halben Estradioldosis (1 statt 2 mg) ebenfalls geringere Nebenwirkungen aufweisen. Grundsätzlich ist bei diesem RCT zu kritisieren, dass der Vergleich der beiden Estrogen + Gestagen-Kombinationen nicht doppelblind erfolgte.

#### 5.3.2.1.2.5 Meuwissen et al. (2001)

Meuwissen JHJM, Beijers-De B, Vihtamaki T, Tuimala R, Siseles N, Magaril C et al.: **A 1-year comparison of the efficacy and clinical tolerance in postmenopausal women of two hormone replacement therapies containing estradiol in combination with either norgestrel or trimegestone.** In: Gynecological Endocrinology 15 (2001) Nr. 5: S. 349-358<sup>237</sup>.

Tabelle 10: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Meuwissen<sup>237</sup>.

<b>Studienname</b>	-
<b>Setting</b>	Keine Angabe zum Land (56 Zentren)
<b>Zeitraum</b>	Keine Angabe
<b>Förderer</b>	Sanofi-Aventis, Frankreich; Wyeth-Ayerst, USA
<b>Fragestellung</b>	Wirksamkeit von 2 unterschiedlichen kombinierten HT-Medikamenten bei klimakterischen Beschwerden
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	50 %ige Reduktion in der Häufigkeit von Hitzewallungen nach 3 Monaten
<b>Studienpopulation</b>	N = 634 gesunde Frauen; intakter Uterus; Amenorrhoe $\geq$ 6 Monate oder HT seit mindestens 12 Monaten; $\geq$ 4 Hitzewallungen /d Mittleres Alter: 52,9 Jahre, Altersspanne: 34 bis 65 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Multizentrischer, doppelblinder RCT
<b>„Follow-Up“</b>	1 Jahr
<b>Intervention</b>	In jedem von 13 Zyklen: 1. Tag 1 bis 14: <b>2 mg Estradiol</b> Tag 15 bis 28: <b>2 mg Estradiol + 0,5 mg Trimegeston (TMG)</b> ; n = 320 2. Tag 1 bis 7: <b>Placebo</b> Tag 8 bis 18: <b>2 mg Estradiolvalerat</b> Tag 19 bis 28: <b>2 mg Estradiolvalerat + 0,5 mg Norgestrel (NG)</b> ; n = 314
<b>Dropoutrate</b>	23 % (Gruppe 1); 25 % (Gruppe 2)
<b>Ergebnis</b>	<u>Hitzewallungen:</u> Nach 3 Monaten bei 98,5 % (Gruppe 1) bzw. 93,3 % (Gruppe 2) 50 %ige Reduktion der Anzahl der täglichen Hitzewallungen. In beiden Gruppen mittlere Abnahme von > 7/d auf < 1/d nach 3 Monaten. Nach 3, 6 und 12 Monaten war der Effekt für Estradiol + TMG bzgl. Häufigkeit und Schweregrad der Hitzewallungen signifikant besser als für Estradiol + NG.

RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Die Studie von Meuwissen et al.<sup>237</sup> untersuchte an 634 gesunden Frauen mit  $\geq$  4 Hitzewallungen pro Tag zwei unterschiedliche Kombinationspräparate. Beide reduzierten die Häufigkeit und den Schweregrad von Hitzewallungen deutlich. Es zeigte sich ein leichter und statistisch signifikanter Vorteil für 2 mg Estradiol + 0,5 mg TMG gegenüber 2 mg Estradiolvalerat + 0,5 mg NG. In der Estradiol + TMG-Gruppe trat ein Fall von Brustkrebs auf, in der Estradiolvalerat + NG-Gruppe ein Fall von endometrialer Hyperplasie. 11 % der Frauen in jeder Gruppe hatten Brust- und Bauchschmerzen. Die Evaluation endometrialer Biopsien einer Stichprobe (n = 400) der Studienpopulation nach zwölf Monaten ergab: vier endometriale Hyperplasien unter Estradiol + TMG und fünf unter Estradiolvalerat + NG. In letztgenannter Gruppe wurde darüber hinaus nach drei Monaten bei einer Frau Endometriumkrebs diagnostiziert.

#### Kommentar

Die Autoren gaben nicht an, wo ihre Untersuchungen durchgeführt wurden. Sie wollten laut Titel die „efficacy“, also Wirksamkeit gegenüber Placebo, untersuchen, haben jedoch eine dafür notwendige Placebogruppe nicht mituntersucht. Die von Aventis (jetzt Sanofi-Aventis) und Wyeth-Ayerst geförderte Studie zeigte eine statistisch signifikante leichte Überlegenheit ihres eigenen Produkts gegenüber dem Vergleichsprodukt der Schering AG. Die Autoren stufen diesen Unterschied im Ergebnisteil zunächst als klinisch nicht relevant ein, da er weniger als 10 % betrug, betonen im Diskussionsteil jedoch ausführlich die „greater effectiveness“ des Präparats der Studienförderer.

**5.3.2.1.2.6 Al Azzawi et al. (2001)**

Al Azzawi F, Wahab M, Thompson J, Pornel B, Hirvonen E, Ylikorkala O et al.: **Acceptability and patterns of endometrial bleeding in estradiol-based HRT regimens: A comparative study of cyclical sequential combinations of trimegestone or norethisterone acetate.** In: Climacteric 4 (2001) Nr. 4: S. 343-354<sup>31</sup>.

Tabelle 11: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Al Azzawi<sup>31</sup>.

<b>Studienname</b>	-
<b>Setting</b>	Keine Angabe (42 Zentren)
<b>Zeitraum</b>	Keine Angabe
<b>Förderer</b>	Aventis (jetzt Sanofi-Aventis), Frankreich; Wyeth-Ayerst, USA
<b>Fragestellung</b>	Vergleich der Wirksamkeit einer sequentiellen mit einer kontinuierlichen kombinierten HT bei klimakterischen Symptomen
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Anteil der Frauen mit $\geq 50\%$ Reduktion in der Anzahl der Hitzewallungen / d
<b>Studienpopulation</b>	N = 487 gesunde, postmenopausale Frauen; Amenorrhoe $\geq 6$ Monate oder HT $\geq 12$ Monate; intakter Uterus; postmenopausaler Hormonstatus; keine HT < 4 Wochen vor Studienbeginn; $\geq 3$ Hitzewallungen / Tag Mittleres Alter: 53,2 Jahre, Altersspanne: < 65 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Multizentrischer doppelblinder RCT
<b>„Follow-Up“</b>	1 Jahr
<b>Intervention</b>	Für alle 3 Gruppen Tag 1 bis 14: <b>2 mg/d Estradiol oral</b> anschließend: 1. Tag 15 bis 28: <b>2 mg/d Estradiol + 0,25 mg Trimegeston (TMG) oral</b> ; n = 163 2. Tag 15 bis 28: <b>2 mg/d Estradiol + 0,5 mg TMG oral</b> ; n = 165 3. Tag 15 bis 22: <b>2 mg/d Estradiol + 0,5 mg Norethisteronacetat (NETA) oral</b> Tag 23-28: <b>1 mg/d Estradiol oral</b> ; n = 159
<b>Dropoutrate</b>	1. bis 3.: 28 %, 27 % und 31 %
<b>Ergebnis</b>	<u>Hitzewallungen:</u> Ab dem 3. Monat hatten 60-70% der Frauen keine Hitzewallungen mehr (signifikante Reduktion). Effekt unverändert bis Studienende. Reduktion in der mittleren Anzahl der Hitzewallungen in allen Gruppen ähnlich: Von > 6 auf < 1 pro Tag ab dem 3. Monat. Etwas geringere Anzahl in der Gruppe 2. vs. 1. und 3. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

HT = Hormontherapie. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie.

In der Studie von Al Azzawi et al.<sup>31</sup> an 487 gesunden Frauen wurde die Wirksamkeit von zwei unterschiedlich dosierten sequentiell kombinierten Estradiol + TMG-Präparate und einer Estradiol + NETA-Kombination bei Hitzewallungen verglichen. Es gab keine Placebogruppe. Für alle drei Therapiegruppen zeigte sich eine deutliche und signifikante Abnahme der Hitzewallungen. In der ersten Gruppe traten ein Schlaganfall und ein Brustkrebsfall auf, in der zweiten erlitten zwei Frauen eine Thrombose und drei erkrankten an Brustkrebs (davon war eine jedoch schon zu Beginn erkrankt gewesen laut nachträglicher Expertenbegutachtung des „Baseline“-Mammogramms).

**Kommentar**

Methodik und Ergebnisse dieses doppelblinden RCT werden in der Publikation präzise beschrieben und übersichtlich dargestellt. Die Autoren gaben zwar die Reduktion von Hitzewallungen als primäres Zielkriterium an, diskutieren aber fast ausschließlich die unterschiedlichen Einflüsse der drei Präparate auf die Blutungsprofile und sehen hier einen klaren Vorteil für die sequentielle Kombination von 2 mg Estradiol + 0,5 mg TMG, einem Produkt des Studienförderers.

**5.3.2.1.2.7 Simon et al. (2001)**

Simon JA, Stevens RE, Ayres SA, Phelps KV: **Perimenopausal women in estrogen vasomotor trials: Contribution to placebo effect and efficacy outcome.** In: Climacteric 4 (2001) Nr. 1: S. 19-27<sup>307</sup>.

**Tabelle 12: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Simon<sup>307</sup>.**

<b>Studiename, Setting, Zeitraum</b>	- Keine Angabe (4 Zentren), Keine Angabe
<b>Förderer</b>	Duramed Pharmaceuticals Inc., USA
<b>Fragestellung</b>	Wirksamkeit eines synthetischen konjugierten Estrogens vs. Placebo bei vasomotorischen Beschwerden peri- und postmenopausaler Frauen
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Häufigkeit moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome
<b>Studienpopulation</b>	N = 120 peri- und postmenopausale Frauen ohne schwere Grunderkrankungen; $\geq 60$ vasomotorische Symptome (= moderate bis schwere Hitzewallungen oder nächtliche Schweißausbrüche) pro Woche; keine HT $\leq 2$ Wochen vor Studienbeginn (Serumhormonstatus nicht erhoben) Mittleres Alter: 48 Jahre, Altersspanne: 38 bis 66 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Multizentrischer doppelblinder, placebokontrollierter RCT
<b>„Follow-Up“</b>	3 Monate
<b>Intervention</b>	1. <b>0,625 mg/d synthetisches konjugiertes Estrogen</b> oral; n = 72 Falls nach 1 Woche keine Besserung der Symptome => Dosisverdoppelung; bei Unverträglichkeit => Dosisreduzierung (nach Ermessen des Untersuchers) 2. <b>Placebo</b> oral; n = 48 Falls notwendig, Dosisadaptation wie Gruppe 1.
<b>Dropoutrate</b>	7 % unter Estrogen; 13 % unter Placebo; (p = 0,30)
<b>Ergebnis</b>	<u>Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche:</u> Ab der 4. Woche signifikante Reduktion der vasomotorischen Symptome und signifikanter Vorteil für die Estrogengruppe vs. Placebo (p < 0,022). Nach 3 Monaten Reduktion der Anzahl der Hitzewallungen pro Woche von 97 auf 17 unter Estrogen (-81 %) bzw. von 94 auf 38 unter Placebo (-38 %)
	<u>Peri- (Amenorrhoe 0- <math>\leq 6</math> Monate) vs. postmenopausale (&gt; 12 Monate) Frauen:</u> Bei perimenopausalen Frauen (28 %) : Vergleichbare Reduktion der vasomotorischen Symptome: -78 % unter Estrogen vs. -74 % unter Placebo; nicht-signifikant. Bei postmenopausalen Frauen (66 %) signifikante Überlegenheit der Estrogentherapie vs. Placebo: -85 % vs. -47 % (bei $\leq 3$ Jahre Postmenopause) bzw. -80 % vs. -53 % (> 3 Jahre); beide Unterschiede signifikant (p < 0,05)

HT = Hormontherapie. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

In dem placebokontrollierten RCT von Simon et al.<sup>307</sup> an 120 Frauen wurde die Wirksamkeit einer synthetischen konjugierten Estrogentherapie im Vergleich zu Placebo untersucht. Es wurden nicht nur post-, sondern auch perimenopausale Frauen rekrutiert, ebenso gab es keine Beschränkung bzgl. des Körpergewichts. Für alle Frauen zusammen zeigte sich eine deutliche Abnahme der klimakterischen Beschwerden ab der vierten Studienwoche mit einem signifikanten Vorteil für Frauen unter Estrogentherapie im Vergleich zu Placebo. Für Frauen in der Perimenopause (0 bis  $\leq 6$  Monate seit letzter Regelblutung) fand sich ein vergleichbar hoher Therapieerfolg in HT- und Placebogruppe (78 % bzw. 74 %), der für die postmenopausalen Frauen nicht zu sehen war (HT 80 % bzw. Placebogruppe 50 %).

**Kommentar**

Überraschend in dieser Studie ist der ähnlich hohe Behandlungserfolg (> 70 %) sowohl unter HT als auch unter Placebo für perimenopausale Frauen. Diese Gruppe ist bisher in RCT zur HT wenig untersucht worden. Sie scheinen sich bei der Therapie für Wechseljahrsbeschwerden von postmenopausalen Frauen zu unterscheiden: Der Placeboeffekt war mit 74 % deutlich höher als bei postmenopausalen Frauen mit 50 %. Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass die Subgruppe der perimenopausalen Frauen relativ klein gewesen ist (n = 34) und die Vergleichbarkeit der „Baseline“-Charakteristika der beiden Gruppen nicht dargestellt wurde. Weiterhin erscheinen die Angaben in Tabelle 1 zum Zeitraum seit der letzten Regelblutung nicht plausibel: Im Mittel über sieben Jahre (maximal 34 Jahre) scheint beim mittleren Alter der Studienteilnehmerinnen von 48 Jahren



ungewöhnlich hoch, wobei ein Drittel der Frauen noch in der Perimenopause waren. Plausibler wären hier Monate als Einheit statt Jahre.

### 5.3.2.1.2.8 Mattson et al. (2000)

Mattsson LA, Christiansen C, Colau JC, Palacios S, Kenemans P, Bergeron C et al.: **Clinical equivalence of intranasal and oral 17beta-estradiol for postmenopausal symptoms.** In: American Journal of Obstetrics and Gynecology 182 (2000) Nr. 3: S. 545-552<sup>233</sup>.

Tabelle 13: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Mattsson<sup>233</sup>.

<b>Studienname, Setting, Zeitraum</b>	- Keine Angabe (4 Zentren), Keine Angabe
<b>Förderer</b>	Duramed Pharmaceuticals Inc., USA
<b>Fragestellung</b>	Wirksamkeit eines synthetischen konjugierten Estrogen vs. Placebo bei vasomotorischen Beschwerden peri- und postmenopausaler Frauen
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Häufigkeit moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome
<b>Studienpopulation</b>	N = 120 peri- und postmenopausale Frauen ohne schwere Grunderkrankungen; ≥ 60 vasomotorische Symptome (= moderate bis schwere Hitzewallungen oder nächtliche Schweißausbrüche) pro Woche; keine HT ≤ 2 Wochen vor Studienbeginn (Serum-Hormonstatus nicht erhoben) Mittleres Alter: 48 Jahre, Altersspanne: 38 bis 66 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Multizentrischer doppelblinder, placebokontrollierter RCT
<b>„Follow-Up“</b>	3 Monate
<b>Intervention</b>	1. <b>0,625 mg/d synthetisches konjugiertes Estrogen oral</b> ; n = 72 Falls nach 1 Woche keine Besserung der Symptome => Dosisverdoppelung; bei Unverträglichkeit => Dosisreduzierung (nach Ermessen des Untersuchers) 2. <b>Placebo oral</b> ; n = 48 Falls notwendig, Dosisadaption wie Gruppe 1.
<b>Dropoutrate</b>	7 % unter Estrogen; 13 % unter Placebo; (p = 0,30)
<b>Ergebnis</b>	<u>Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche:</u> Ab der 4. Woche signifikante Reduktion der vasomotorischen Symptome und signifikanter Vorteil für die Estrogengruppe vs. Placebo (p < 0,022). Nach 3 Monaten Reduktion der Anzahl der Hitzewallungen pro Woche von 97 auf 17 unter Estrogen (-81 %) bzw. von 94 auf 38 unter Placebo (-38 %)
	<u>Peri- (Amenorrhoe 0 bis ≤ 6 Monate) vs. postmenopausale (&gt; 12 Monate) Frauen:</u> Bei perimenopausalen Frauen (28 %): Vergleichbare Reduktion der vasomotorischen Symptome: -78 % unter Estrogen vs. -74 % unter Placebo; nicht-signifikant. Bei postmenopausalen Frauen (66 %) signifikante Überlegenheit der Estrogentherapie vs. Placebo: -85 % vs. -47 % (bei ≤ 3 Jahre Postmenopause) bzw. -80 % vs. -53 % (> 3 Jahre); beide Unterschiede signifikant (p < 0,05)

HT = Hormontherapie. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

In dem multinationalen RCT von Mattsson et al.<sup>233</sup> an 659 europäischen Frauen wurde, laut Autoren, zum ersten Mal die Wirksamkeit von Estradiolnasenspray mit oraler Estradioltherapie bei vasomotorischen Symptomen in der Postmenopause verglichen. Es zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit der beiden unterschiedlich applizierten Medikamente. Eine Placebogruppe wurde nicht mituntersucht.

### Kommentar

Das Hauptzielkriterium war die Bestimmung vasomotorischer Beschwerden in der Postmenopause mit dem Kupperman-Index. Dieser in den 50er Jahren in den USA entwickelte Index ist jedoch nach psychometrischen Kriterien nie auf Englisch geschweige denn in anderen Sprachen validiert worden. Er ist damit nach heutigen Qualitätskriterien für RCT nicht geeignet zur Bestimmung der Wirksamkeit von HT. Weiterhin wurde in dieser Studie die Häufigkeit der täglichen Hitzewallungen als sekundäre Zielgröße verglichen und hier bewertet.

Bei der Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse ist die im Studiendesign erlaubte Dosisadaption zu beachten. Ab der 14. Woche konnte, bei mangelnder Wirksamkeit, die Dosis des Nasensprays von einem bis zu vier Hüben pro Tag erhöht werden. Das ist aus Patientinnensicht vielleicht verständlich und entspräche der Anwendung unter realen Bedingungen, reduziert aber leider die Aussagekraft der Ergebnisse. Die Wirksamkeit einer streng beibehaltenen Dosis von 300 µg / d

Estradiol (intranasal) könnte also möglicherweise geringer sein als die Ergebnisse vermuten lassen, da bei immerhin 20 % der Patientinnen in jeder Gruppe die Dosis erhöht wurde.

### 5.3.2.1.2.9 Speroff et al. (2000)

Speroff L, Symons J, Kempfert N, Rowan J: **The effect of varying low-dose combinations of norethindrone acetate and ethinyl estradiol (Femhr<sup>®</sup>) on the frequency and intensity of vasomotor symptoms.** In: Menopause 7 (2000) Nr. 6: S. 383-390<sup>313</sup>.

Tabelle 14: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Speroff<sup>313</sup>.

<b>Studienname</b>	-
<b>Setting</b>	Keine Angabe (2 Studien mit 11 und 24 Zentren)
<b>Zeitraum</b>	Keine Angabe (Studie 2 fand 5 Jahre nach Studie 1 statt)
<b>Förderer</b>	Parke-Davis, USA; Warner-Lambert, USA
<b>Fragestellung</b>	Wirksamkeit unterschiedlicher Dosierungen von kombinierter Ethinylestradiol + Norethisteronacetattherapie vs. Placebo bei Hitzewallungen
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Anzahl der Hitzewallungen pro Woche
<b>Studienpopulation</b>	<u>Studie 1:</u> N = 219 gesunde Frauen; natürliche Postmenopause ≤ 5 Jahre; postmenopausaler Hormonstatus; keine HT ≤ 4 Wochen (transdermal) bzw. ≤ 8 Wochen (oral) vor Studienbeginn; ≥ 20 Hitzewallungen / Woche im Monat und ≥ 10 Hitzewallungen in der letzten Woche vor Studienbeginn Mittleres Alter: 51,7 Jahre, Altersspanne: 41 bis 65 Jahre <u>Studie 2:</u> N = 266 gesunde Frauen; natürliche oder operativ ausgelöste Postmenopause ≤ 5 Jahre; falls Amenorrhoe seit 6 bis 12 Monaten, postmenopausaler Hormonstatus; keine HT ≤ 4 Wochen (transdermal) bzw. ≤ 8 Wochen (oral) vor Studienbeginn; ≥ 56 moderate / schwere Hitzewallungen pro Woche Mittleres Alter: 51 Jahre, Altersspanne: 40 bis 62 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Zwei multizentrische doppelblinde RCT
<b>„Follow-Up“</b>	4 Monate (Studie 1); 3 Monate (Studie 2)
<b>Intervention</b>	<u>Studie 1:</u> 1. 1 µg/d Ethinylestradiol + 0,2 mg/d Norethisteronacetat (NETA) oral; n = 43 2. 2,5 µg/d Ethinylestradiol + 0,5 mg/d NETA oral; n = 45 3. 5 µg/d Ethinylestradiol + 1 mg/d NETA oral; n = 41 4. 10 µg/d Ethinylestradiol + 1 mg/d NETA oral; n = 45 5. Placebo oral; n = 45 <u>Studie 2:</u> 1. 2,5 µg/d Ethinylestradiol + 0,5 mg/d NETA oral; n = 67 2. 5 µg/d Ethinylestradiol + 1 mg/d NETA oral; n = 67 3. 10 µg/d Ethinylestradiol + 1 mg/d NETA oral; n = 67 4. Placebo oral; n = 65
<b>Dropoutrate(n)</b>	14,2 % (gesamt Studie 1); 13,5 % (bis 3. Monat gesamt Studie 2)
<b>Ergebnis</b>	<u>Hitzewallungen:</u> In beiden Studien zeigten sich deutliche, dosisabhängige Senkungen der Häufigkeit von Hitzewallungen um 80 % bis 90 % bei kombinierter HT vs. 50 % bei Placebo. Statistisch signifikant unterschiedlich von Placebo waren die Ergebnisse für HT dosisabhängig ab 2. bis 5. Woche. Die beste Wirksamkeit zeigte sich in der Gruppe 1 mg NETA + 10 µg/d Ethinylestradiol.

HT = Hormontherapie. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Diese zwei placebokontrollierten RCT von Speroff et al.<sup>313</sup> an 485 gesunden, postmenopausalen Frauen (in Studie 2 teilweise auch hysterektomierte Frauen) untersuchten die Wirksamkeit unterschiedlich dosierten Ethinylestradiol + NETA-Kombinationen bei Hitzewallungen. Es zeigte sich in beiden Studien gegenüber Placebo eine deutliche und signifikante dosisabhängige Besserung der Beschwerden durch Hitzewallungen.

### Kommentar

In den Therapiegruppen beider Studien waren jeweils nur 41 bis 67 Frauen. Es zeigten sich trotz Randomisierung bei „Baseline“ deutliche Ungleichverteilungen zwischen den Gruppen: mittlere Anzahl der Hitzewallungen pro Woche von 42 bis 54 (Studie 1) bzw. 79 bis 92 (Studie 2) sowie beim Anteil

aktueller Raucherinnen von 11 % bis 37 % (Studie 1) bzw. 23 % bis 31 % (Studie 2). Daher bleibt es letztlich unklar, ob die in den Studien gefundene bessere Wirksamkeit der 10 µg Ethinylestradiol + 1 mg NETA-Kombination an der höheren Dosierung, den häufigeren Hitzewallungen zu Studienbeginn, dem geringeren Anteil an Raucherinnen oder an anderen Faktoren lag.

### 5.3.2.1.2.10 Lopes et al. (2000)

Lopes P, Merkus HMWM, Nauman J, Bruschi F, Foidart JM, Calaf J: **Randomized comparison of intranasal and transdermal estradiol**. In: *Obstetrics and Gynecology* 96 (2000) Nr. 6: S. 906-912<sup>221</sup>.

Tabelle 15: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Lopes<sup>221</sup>.

<b>Studiename</b>	-
<b>Setting</b>	Sieben europäische Länder
<b>Zeitraum</b>	Keine Angabe
<b>Förderer</b>	Servier, Frankreich
<b>Fragestellung</b>	Wirksamkeit von intranasaler vs. transdermaler Estradioltherapie bei klimakterischen Beschwerden
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Hitzewallungen (mit Schwitzen) und nächtliche Schweißausbrüche
<b>Studienpopulation</b>	N = 361 gesunde, weiße Frauen; Amenorrhoe ≥ 6 Monate bis < 10 Jahre; auch hysterektomiert (32 %); Hormonstatus eindeutig postmenopausal; Kupperman-Index ≥ 18 und ≥ 3 Hitzewallungen/d; > 6 Wochen keine HT vor Studienbeginn Mittleres Alter: 51,5 Jahre, Altersspanne: 40 bis 65 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Multizentrischer RCT mit „Crossover“-Design (nicht verblindet)
<b>„Follow-Up“</b>	3 Monate (danach Wechsel der beiden Therapien für einen weiteren Monat)
<b>Intervention</b>	1. <b>300 µg/d Estradiol intranasal</b> ; n = 176 2. <b>50 µg/d Estradiol transdermal</b> ; n = 185 (Frauen mit intaktem Uterus bekamen 10 oder 20 mg Dydrogesteron zusätzlich für 2 Wochen pro Zyklus)
<b>Dropoutrate</b>	6 % (je Gruppe)
<b>Ergebnis</b>	(Ergebnisextraktion nur bis zum Wechsel der Therapien nach 3 Monaten) <u>Hitzewallungen (mit Schwitzen) und nächtliche Schweißausbrüche:</u> Die Häufigkeit der täglichen Hitzewallungen als auch der nächtlichen Schweißausbrüche war nach 3 Monaten signifikant reduziert (p < 0,001): 85 % (Nasenspray) und 90 % (Pflaster).

RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie.

Die Studie von Lopes et al.<sup>221</sup> an 361 Europäerinnen in der Postmenopause verglich die Wirksamkeit eines Estradiolnasensprays mit der eines Estradiolpflasters bei Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen. Nach drei Monaten zeigte sich eine deutliche, statistisch signifikante Besserung in beiden Gruppen von ähnlicher Größenordnung. Es gab keine Placebogruppen zum Vergleich. Die Studienteilnehmer wechselten die beiden Therapieformen nach drei Monaten für einen weiteren Monat. Aufgrund möglicher „Carry-Over“-Effekte durch die fehlende „Washout“-Phase wurden für den vorliegenden HTA-Bericht nur Ergebnisse bis zum Therapiewechsel berücksichtigt. Da alle Teilnehmerinnen beide Therapieformen kennen gelernt hatten, konnte, bei Interesse an langfristiger Behandlung, nach Abschluss der Studie eine Präferenz abgegeben werden: Unabhängig von der Reihenfolge während der Studie entschieden sich 66 % der Frauen für das intranasale Spray gegenüber 34 % für das Pflaster. Schwere Nebenwirkungen wurden in keiner Gruppe angegeben. Mittelgradige bis schwere Brustschmerzen wurden signifikant häufiger in der Pflaster- im Vergleich zur Nasenspraygruppe verzeichnet: 15,5 % vs. 7,2 %; p = 0,02.

### Kommentar

Die deutliche Patientinnenpräferenz (66 %) für das intranasale Estradiolspray, bei gleicher Wirksamkeit wie Estradiolpflaster, liegt vermutlich an der besseren Verträglichkeit bzw. angenehmeren Applikation und hygienischen Überlegungen. Knapp ein Drittel aller Studienteilnehmerinnen waren hysterektomiert. Leider präsentieren die Autoren keinen Vergleich der Wirksamkeit zwischen diesen und Frauen mit natürlicher Menopause.

**5.3.2.1.2.11 De Vrijer et al. (2000)**

De Vrijer B, Snijders MPM, Troostwijk AL, The S, Iding RJ, Friese S et al.: **Efficacy and tolerability of a new estradiol delivering matrix patch (Estraderm MX®) in postmenopausal women.** In: Maturitas 34 (2000) Nr. 1: S. 47-55<sup>110</sup>.

Tabelle 16: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in de Vrijer<sup>110</sup>.

<b>Studienname</b>	-
<b>Setting</b>	Niederlande (16 Zentren)
<b>Zeitraum</b>	Keine Angabe
<b>Förderer</b>	Keine Angabe*
<b>Fragestellung</b>	Wirksamkeit von Estradiolhautpflastern vs. Placebo bei klimakterischen Beschwerden
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag in den letzten 2 Behandlungswochen
<b>Studienpopulation</b>	N = 254 gesunde Frauen (99 % weiß); Amenorrhoe ≥ 8 Monate oder operativ ausgelöste Menopause ≥ 6 Wochen; postmenopausaler Hormonstatus; ≥ 7 moderate bis schweren Hitzewallungen oder nächtlichen Schweißausbrüchen Mittleres Alter: 52 Jahre, Altersspanne: 40 bis 60 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Multizentrischer, doppelblinder RCT
<b>„Follow-Up“</b>	3 Monate
<b>Intervention</b>	1. <b>0,10 mg/d Estradiol transdermal</b> ; n = 86 2. <b>0,05 mg/d Estradiol transdermal</b> ; n = 82 3. <b>Placebopflaster</b> ; n = 86
<b>Dropoutrate</b>	11 % (gesamt; keine vollständigen Angaben zu den einzelnen Gruppen)
<b>Ergebnis</b>	<u>Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche:</u> Reduktion um 95 % (Gruppe 1), 90 % (Gruppe 2) und 40 % (Placebo) der moderaten bis schweren Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüche pro Tag. Beide transdermalen Estradioltherapien waren dabei Placebo signifikant überlegen (p < 0,001). Unterschiede waren ab der 4. Woche signifikant.

RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie.

Die dreimonatige placebokontrollierte Studie von de Vrijer et al.<sup>110</sup> an 254 Frauen in den Niederlanden untersuchte die Wirksamkeit zweier unterschiedlich dosierter Estradiolhautpflaster vs. Placebopflaster bei moderaten bis schweren Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen. Es zeigte sich ein deutlicher, signifikant besserer, Behandlungserfolg durch die Estradiolpflaster schon ab der vierten Woche. Keine Unterschiede zeigten sich zwischen den Ergebnissen der Auswertungen aller Frauen zu Studienbeginn („Intention-To-Treat“) im Vergleich zu der Subgruppe der Frauen (n = 170), für die in den letzten zwei Wochen der Studie noch verwertbare Daten vorlagen. Endometriale Hyperplasien traten nur in den beiden Estradiolgruppen auf (zusammen n = 5). Schmerzen in der Brust während der Studie gaben für die Gruppen 1 bis 3 69 %, 41 % und 16 % an; Bauchschmerzen hatten 12 %, 7 % und 0 %.

**Kommentar**

Die deutliche Überlegenheit der Estradiolpflaster gegenüber Placebo lässt sich in dieser Studie nicht eindeutig auf die HT zurückführen. Die drei Behandlungsgruppen unterschieden sich zu Studienbeginn trotz Randomisierung erheblich. Die mittlere Dauer seit der letzten Regelblutung war in der Placebogruppe mit 3,6 Jahren deutlich geringer als in den beiden Estradiolgruppe (5,5 und 4,0 Jahre), ebenso war die mittlere Dauer der vasomotorischen Symptome um sieben Monate länger und der Anteil hysterektomierter Frauen betrug nur 34 % im Vergleich zu 48 % bzw. 44 % in den beiden Estradiolgruppen. Weiterhin hatten Frauen in der Placebogruppe zu Studienbeginn im Mittel ein um 2 kg niedrigeres Gewicht. Diese Unterschiede müssen nicht, könnten aber die Unterschiede in den Zielgrößen mit beeinflusst haben.

Die Autoren gaben den Handelsnamen des neuen Estradiolhautpflasters im Titel an, nennen jedoch in ihrer Publikation keinen Förderer der Studie. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass Estraderm MX® von Novartis (Schweiz) hergestellt wird.

**5.3.2.1.2.12 Notelovitz et al. (2000)**

Notelovitz M, Cassel D, Hille D, Furst KW, Dain MP, VandePol C et al.: **Efficacy of continuous sequential transdermal estradiol and norethindrone acetate in relieving vasomotor symptoms associated with menopause.** In: American Journal of Obstetrics and Gynecology 182 (2000) Nr. 1: S. 7-12<sup>256</sup>.

Tabelle 17: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in de Notelovitz<sup>256</sup>.

<b>Studienname, Setting, Zeitraum</b>	- 26 nicht näher benannte Zentren in den USA ; Zeitraum nicht spezifiziert
<b>Förderer</b>	Rhône-Poulenc Rorer, Frankreich
<b>Fragestellung</b>	Wirksamkeit einer kombinierten sequentiellen transdermalen HT vs. Placebo bei vasomotorischen Symptomen in der Postmenopause
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Hitzewallungen pro Tag
<b>Studienpopulation</b>	N = 220 gesunde, postmenopausale Frauen; intakter Uterus; keine HT ≤ 8 Wochen (oral), ≤ 4 Wochen (transdermal) vor Studienbeginn; ≥ 8 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag Mittleres Alter: 53,3 Jahre, Altersspanne: 40 bis 70 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Multizentrischer, doppelblinder, placebokontrollierter RCT
<b>„Follow-Up“</b>	3 Monate
<b>Intervention</b>	Die Gruppen 1 bis 3 erhielten an Tag 1 bis 14 jeweils <b>50 µg/d Estradiol (allein) transdermal</b> ; anschließend an Tag 15 bis 28: 1. <b>50 µg/d Estradiol+140 µg/d Norethisteronacetat (NETA) transdermal</b> ; n = 54 2. <b>50 µg/d Estradiol + 250 µg/d NETA transdermal</b> ; n = 59 3. <b>50 µg/d Estradiol + 400 µg/d NETA transdermal</b> ; n = 53 4. <b>Placebopflaster</b> (ebenfalls 14-tägig gewechselt); n = 53
<b>Dropoutrate(n)</b>	7 % (gesamt in den Estradiolgruppen), 2 % (Placebo)
<b>Ergebnis</b>	<u>Hitzewallungen:</u> Signifikante Reduktion vom „Baseline“-Wert der Häufigkeit und des Schweregrades der Hitzewallungen ab der 2. Woche in allen 3 HT-Gruppen. Signifikante dosisabhängige Unterschiede zu Placebo in der Häufigkeit der Hitzewallungen pro Tag (nach 3 Monaten: 2,4 - 1,1 vs. 6,3; p < 0,001). Dies entspricht einer Reduktion der Symptome für Gruppe 1 bis 4 von 80 %, 90 %, 95 % und 50 %.

RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Die placebokontrollierte Studie von Notelovitz et al.<sup>256</sup> an 220 gesunden postmenopausalen Frauen untersuchte die Wirksamkeit bei Hitzewallungen von kombinierten sequentiellen HT-Hautpflastern mit unterschiedlich dosierten NETA-Anteilen. Es zeigte sich eine deutliche, dosisabhängige Wirksamkeit aller drei Kombinationspräparate im Vergleich zu Placebo. Es werden keine Angaben zu Endometriums- oder Brustkrebs gemacht, ebenso fehlen detaillierte Werte zu den „häufig aufgetretenen“ Brustschmerzen. Laut Autoren, hätten Frauen unter HT doppelt so häufig über Bauchschmerzen geklagt wie Frauen unter Placebo.

### Kommentar

Unterschiede bei den Patientinnencharakteristika zu Studienbeginn zwischen den vier Gruppen (z. B. mittleres Alter von 52 bis 55 Jahren oder Zeit seit Menopause von vier bis sechs Jahren) erklären wahrscheinlich nicht den deutlichen Unterschied zwischen Placebo- und den HT-Gruppen, könnten jedoch theoretisch die Ergebnisse beeinflusst haben. Ungleichverteilungen bei nicht aufgeführten möglichen Einflussfaktoren sind bei den relativ niedrigen Fallzahlen in den vier Studiengruppen nicht auszuschließen gewesen. Unbefriedigend ist die oberflächliche Beschreibung der Autoren zu möglichen Komplikationen oder Nebenwirkungen der untersuchten sequentiellen kombinierten HT-Medikamente.

#### 5.3.2.1.2.13 De Aloysio et al. (2000)

De Aloysio D, Rovati LC, Giacobelli G, Setnikar I, Bottiglioni F: **Efficacy on climacteric symptoms and safety of low dose estradiol transdermal matrix patches / A randomized, double-blind placebo-controlled study.** In: Arzneimittel-Forschung / Drug Research 50 (2000) Nr. 3: S. 293-300<sup>108</sup>.

Tabelle 18: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in De Aloysio<sup>108</sup>.

<b>Studienname</b>	-
<b>Setting</b>	Italien (1 Zentrum)
<b>Zeitraum</b>	Keine Angabe
<b>Förderer</b>	Rotta Research, Italien
<b>Fragestellung</b>	Wirksamkeit von 2 unterschiedlich niedrig dosierten Estradiolhautpflastern im Vergleich zu Placebopflaster bei Hitzewallungen
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Prozentualer Anteil der Frauen mit < 3 Hitzewallungen pro Tag
<b>Studienpopulation</b>	N = 156 gesunde Frauen; Amenorrhoe ≥ 6 Monate; oder operativ ausgelöste Menopause ≥ 4 Wochen (5 %); postmenopausaler Hormonstatus; ≥ 5 Hitzewallungen pro Tag Mittleres Alter: 53,3 Jahre, Altersspanne: > 35 bis ? Jahre
<b>Studiendesign</b>	Doppelblinder, placebokontrollierter RCT
<b>„Follow-Up</b>	3 Monate
<b>Intervention</b>	1. <b>25 µg/d Estradiol transdermal</b> ; n = 52 2. <b>37,5 µg/d Estradiol transdermal</b> ; n = 52 3. <b>Placebopflaster</b> ; n = 52
<b>Dropoutrate</b>	1. bis 3.: 10 %, 4%, 25 % (statistisch signifikant unterschiedlich zwischen 2. und 3.)
<b>Ergebnis</b>	Hitzewallungen: Der Anteil der Patientinnen mit < 3 Hitzewallungen pro Tag in den Gruppen 1 bis 3: 82 %, 90 % und 44 %. Signifikanter Unterschied zwischen den beiden Estradiolgruppen und Placebo (p < 0,0001), aber nicht im direkten Vergleich der beiden Estradiolpflaster. Vergleichbare Wirksamkeit bei Schweregrad der Hitzewallungen und selbst eingeschätzter Zufriedenheit. Reduktion der Häufigkeit der Hitzewallungen: 85 % (Estradiolgruppen) und 60 % (Placebogruppe).

RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie.

Die dreimonatige Untersuchung von De Aloysio et al<sup>108</sup> an 156 italienischen Frauen, zu 95 % in natürlicher Postmenopause, verglich die Wirksamkeit zweier unterschiedlich dosierter Estradiol-mit Placebopflaster bei Hitzewallungen. Es zeigten sich eine vergleichbare deutliche Besserung unter den beiden HT-Pflastern und ein signifikanter Vorteil gegenüber Placebo bei wenigen, nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen. Die höhere Dropoutrate in der Placebogruppe wird von den Autoren durch die mangelnde Wirksamkeit erklärt.

#### Kommentar

Gute Beschreibung des methodischen Vorgehens und übersichtliche Darstellung der Ergebnisse, die eindrücklich die Überlegenheit der Estradiolpflaster gegenüber Placebo zeigen. Bedenklich jedoch erscheint die mangelnde Vergleichbarkeit der HT- und Placebogruppen zu Studienbeginn. Unter den wenigen angegebenen Parametern unterscheiden sich die Frauen in der 37,5 µg/d Estradiolgruppe z. B. durch eine zehn Monate länger bestehende Amenorrhoe. Unterschiedlich verteilte Faktoren (bekannte und nicht-bekannt) könnten jedoch theoretisch auch die Unterschiede in der Wirksamkeit erklären.

#### 5.3.2.1.2.14 Sulak et al. (1999)

Sulak PJ, Caubel P, Lane R: **Efficacy and safety of a constant-estrogen, pulsed-progestin regimen in hormone replacement therapy.** In: International Journal of Fertility and Women's Medicine 44 (1999) Nr. 6: S. 286-296<sup>320</sup>.

Tabelle 19: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Sulak<sup>320</sup>.

<b>Studienname</b>	-
<b>Setting</b>	1. RCT: USA (18 Zentren), 2. RCT: USA (65), Puerto Rico (1) Costa Rica (1)
<b>Zeitraum</b>	Keine Angabe
<b>Förderer</b>	R.W. Johnson Pharmaceutical Research, USA
<b>Fragestellung</b>	Wirksamkeit von unterschiedlich dosierten Estrogen + Gestagen-Kombinationen im Vergleich zu kontinuierlicher alleiniger Estrogengabe bei Hitzewallungen
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Häufigkeit der Hitzewallungen in der letzten Woche des 3. Monats

Fortsetzung Tabelle19: Studiendesign und -ergebnisse in Sulak<sup>320</sup>.

<b>Studienpopulation</b>	N = 1253 (1. RCT: n = 236; 2. RCT: n = 1017) gesunde, postmenopausale Frauen (84 % weiß; 17 % Raucherinnen); intakter Uterus; keine HT ≤ 8 Wochen vor Studienbeginn; Mittleres Alter: 54,1 Jahre, Altersspanne: 40 bis 65 Jahre
<b>Studiendesign</b>	2 multizentrische, doppelblinde, Parallelgruppen-RCT
<b>„Follow-Up“</b>	3 Monate (für Hitzewallungen); 1 Jahr (nur für Blutungen)
<b>Intervention</b>	1. <b>1 mg mikronisiertes Estradiol</b> oral; n = 311 Gruppe 2 bis 4 erhielt jeweils 3 Tage Estradiol (allein) im Wechsel mit: 2. <b>1 mg mikronisiertes Estradiol + 30 µg Norgestimat (NGM)</b> oral; n = 313 3. <b>1 mg mikronisiertes Estradiol + 90 µg NGM</b> oral; n = 313 4. <b>1 mg mikronisiertes Estradiol + 180 µg NGM</b> oral; n = 316
<b>Dropoutrate</b>	Keine Angabe für 3 Monate (nach 1 Jahr: 28 % insgesamt)
<b>Ergebnis</b>	(Ergebnisse für beide RCT zusammen) <u>Hitzewallungen:</u> 73 % der Patientinnen litten zu Studienbeginn an Hitzewallungen, davon waren nach 3 Monaten symptomfrei in den Gruppen 1 bis 4: 70 %, 72 %, 76 % und 75 % (Unterschiede statistisch nicht-signifikant, 95 % KI nicht explizit angegeben)

HT = Hormontherapie. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Die beiden RCT von Sulak et al.<sup>320</sup> untersuchten an insgesamt 1253 nord- und mittelamerikanischen Frauen die Wirksamkeit von unterschiedlich dosierten Estradiol + NGM- Kombinationen (im dreitägigen Wechsel mit Estradiol allein) im Vergleich zu kontinuierlicher alleiniger Estradioltherapie bei Hitzewallungen. Es zeigte sich für alle vier Behandlungsgruppen eine deutliche Reduktion der Hitzewallungen. Frauen mit alleiniger Estradiolgabe berichteten seltener über Brustschmerzen als Frauen mit kombinierter HT (13 % vs. 21 %, 19 %, 18 %). Außerdem trat in jeder der kombinierten HT-Gruppe jeweils ein Fall von Brustkrebs auf. Vaginale Blutungen waren in den Therapiegruppen 1 und 4 etwas häufiger als in den anderen beiden (6 bzw. 7 % vs. 3 %). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die kontinuierliche Gabe von 1mg Estradiol + gepulstem 90 µg NGM die beste therapeutische Alternative sei, da bei 30 µg NGM und unter Estradiol (allein) endometriale Hyperplasien eher zum Studienabbruch führten.

#### Kommentar

Die Vergleichbarkeit der vier Behandlungsgruppen scheint gegeben, obwohl nur wenige „Baseline“-Charakteristika aufgelistet wurden. Wichtige Angaben zur Dauer der Postmenopause bzw. zur Häufigkeit der Hitzewallungen fehlten leider, hätten bei der Fragestellung der Studie jedoch erwartet werden dürfen. Leider konnten die Autoren für die Zielgröße Hitzewallungen nur Ergebnisse für drei Monate präsentieren, da nach dieser Zeit nur noch Daten zu uterinen Blutungen erhoben wurden. Die fehlende Placebogruppe erlaubt keine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit, da ein großer Placeboeffekt bei HT bekannt ist. Die Schlussfolgerung, dass die kontinuierliche Gabe von 1 mg Estradiol + gepulstem 90 µg NGM zu bevorzugen sei, lässt sich nur begrenzt nachvollziehen, da unter Estradiol (allein) kein Fall von Brustkrebs auftrat, in allen drei Gruppen mit kombinierter HT jedoch jeweils einer. Die Beobachtungsdauer von drei Monaten ist aber zu kurz, um das langfristige Risiko der untersuchten Medikamente valide einschätzen zu können.

#### 5.3.2.1.2.15 Cohen et al. (1999)

Cohen L, Coxwell WL, Melchione T, Koltun W, Gibson E, Gupta N et al.: **Low-dose 17-beta estradiol matrix transdermal system in the treatment of moderate-to-severe hot flashes in postmenopausal women.** In: Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental 60 (1999) Nr. 10: S. 534-547<sup>87</sup>.

Tabelle 20: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Cohen<sup>87</sup>.

<b>Studienname</b>	-
<b>Setting</b>	Keine Angabe
<b>Zeitraum</b>	Keine Angabe
<b>Förderer</b>	Novartis, Schweiz
<b>Fragestellung</b>	Wirksamkeit eines niedrig dosierten Estradiol- vs. Placebopflasters bei vasomotorischen Beschwerden

Fortsetzung Tabelle 20: Studiendesign und -ergebnisse in Cohen<sup>87</sup>.

<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Anzahl der Hitzewallungen pro Tag
<b>Studienpopulation</b>	N = 257 gesunde Frauen (24 % Raucher); natürliche (21 %) oder operativ ausgelöste (76 %) Postmenopause oder Amenorrhoe $\geq 6$ bis 11 Monate (3 %) mit postmenopausalem Hormonstatus; keine HT $\leq 1$ Monat (transdermal), $\leq 2$ Monate (oral) und $\leq 6$ Monate (injiziert bzw. implantiert); Hitzewallungen $\geq 7$ / Tag oder $\geq 60$ / Woche und an $\geq 10$ Tagen innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn Mittleres Alter: 50 Jahre, Altersspanne: 35 bis ? Jahre
<b>Studiendesign</b>	Multizentrischer, doppelblinder, placebokontrollierter RCT
<b>„Follow-Up“</b>	3 Monate
<b>Intervention</b>	1. <b>0,0375 mg/d Estradiol transdermal</b> (11 cm <sup>2</sup> ); n = 130 2. <b>Placebopflaster</b> (11 cm <sup>2</sup> ); n = 127
<b>Dropoutrate</b>	1.: 4 %; 2.: 8 %
<b>Ergebnis</b>	<u>Hitzewallungen:</u> Nach 1 Monat: Reduktion von 11 auf 4 Hitzewallungen pro Tag (65 %) unter Estradiol und von 11 auf 7 Hitzewallungen/d (38 %) unter Placebo; Unterschied statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen (p < 0,001). Anhaltende Wirksamkeit in den Monaten 2 und 3 mit Reduktion zu Studienende um 80 % bzw. 50 %. Ähnliche Ergebnisse für den Schweregrad der Hitzewallungen. <u>Subjektives Empfinden der Wirksamkeit durch die Patientinnen:</u> Unter Placebo signifikant schlechter als unter Estradiolpflaster: 7 % vs. 25 % bewerteten die Therapie als „unverändert“ bis „sehr viel schlechter“ (p < 0,001).

HT = Hormontherapie. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie.

Der dreimonatige RCT von Cohen et al.<sup>87</sup> untersuchte an 257 Frauen die Wirksamkeit eines niedrig dosierten Estradiolpflasters im Vergleich zu einem Placebopflaster bei Hitzewallungen. Es zeigte sich nach einem Monat eine deutliche, bis zum Studienende anhaltende, signifikant größere Reduktion von moderaten bis schweren Hitzewallungen unter dem niedrig dosierten Estradiolpflaster. Es traten jedoch auch häufiger Brustschmerzen auf (10 % unter Estradiol vs. 1 % unter Placebo). Während der Studiendauer starben keine Patientinnen.

#### Kommentar

Gut beschriebener Methoden- und insgesamt übersichtlicher Ergebnisteil in dieser Publikation. Bedenken wegen leichter Unterschiede zwischen den Gruppen zu Studienbeginn (etwas höherer Anteil an Frauen mit natürlicher Menopause und Raucherinnen in der Estradiolgruppe) hätten durch Angabe von Ergebnissen aus statistischen Tests auf Unterschiede ausgeräumt werden können.

#### 5.3.2.1.2.16 Utian et al. (1999)

Utian WH, Burry KA, Archer DF, Gallagher JC, Boyett RL, Guy MP et al.: **Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Eslim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients.** In: American Journal of Obstetrics and Gynecology 181 (1999) Nr. 1: S. 71-79<sup>328</sup>.

Tabelle 21: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Utian<sup>328</sup>.

<b>Studienname</b>	-
<b>Setting</b>	USA (25 Zentren)
<b>Zeitraum</b>	1994 bis 1996
<b>Förderer</b>	Fournier Pharma Inc., USA
<b>Fragestellung</b>	Wirksamkeit von Estradiolhautpflastern in unterschiedlichen Dosierungen bei vasomotorischen Symptomen
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Häufigkeit von Hitzewallungen oder nächtlichen Schweißausbrüchen pro Tag (nach 1 Monat)
<b>Studienpopulation</b>	N = 196 gesunde Frauen in der Postmenopause oder Amenorrhoe $\geq 6$ bis 12 Monate mit postmenopausalem Hormonstatus; natürliche und operativ ausgelöste Postmenopause durch beidseitige Ovariectomie $\geq 1,5$ Monate; keine HT < 8 Wochen vor Studienbeginn; $\geq 56$ vasomotorische Symptome pro Woche (= moderate bis schwere Hitzewallungen oder nächtliche Schweißausbrüche) Mittleres Alter: 50,4 Jahre, Altersspanne: 41 bis 65 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Multizentrischer doppelblinder RCT



Fortsetzung Tabelle 21: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Utian<sup>328</sup>

„Follow-Up“	3 Monate
Intervention	1. <b>0,025 mg/d Estradiol transdermal</b> (11 cm <sup>2</sup> -Patch); evaluiert: n = 42 2. <b>0,050 mg/d Estradiol transdermal</b> (22 cm <sup>2</sup> -Patch); evaluiert: n = 39 3. <b>0,100 mg/d Estradiol transdermal</b> (44 cm <sup>2</sup> -Patch); evaluiert: n = 38 4. <b>Placebopflaster</b> (11, 22 oder 44 cm <sup>2</sup> -Patch); evaluiert: n = 48
Dropoutrate	1.: 15 %; 2. bis 4.: je 9 %
Ergebnis	<u>Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche:</u> Eine statistisch signifikante Reduktion in der Häufigkeit ergab sich im Placebovergleich ab der 2. Woche. Die Wirkung war dosisabhängig und erreichte nach 3 Monaten 86 bis 97 % in den Estradiolgruppen vs. 55 % in der Placebogruppe. Eine Reduktion von $\geq 80$ % der Symptome hatten nach 3 Monaten dosisabhängig 78 % bis 94 % in den Estradiolgruppen vs. 35 % in der Placebogruppe.  <u>Subjektive Bewertung der Patientinnen:</u> Zufriedenheit: > 90 % der Patientinnen in den Estradiolgruppen waren zufrieden / sehr zufrieden, wohingegen fast 30 % in der Placebogruppe unzufrieden / sehr unzufrieden waren. 43 % der Placebobehandelten bewerteten die Therapie als ineffektiv. Verbesserte Lebensfreude (74 %) und Wohlbefinden (83 %) waren in der 0,025 mg Estradiolgruppe am höchsten.

HT = Hormontherapie. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

In dem placebokontrollierten RCT von Utian et al.<sup>328</sup> wird an 196 US-amerikanischen Frauen die Wirksamkeit von drei unterschiedlich dosierten Estradiolpflastern mit einem Placebopflaster bei moderaten bis schweren klimakterischen Beschwerden untersucht. Alle drei Estradiolpflaster zeigten schon ab der zweiten Woche eine deutliche signifikante Besserung der Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüche, bei der leichte dosisabhängige Unterschiede zu erkennen waren.

#### Kommentar

Die Autoren schätzen das am niedrigsten dosierte Estradiolpflaster (0,025 mg) am günstigsten ein. Trotz etwas geringerer, aber guter Wirksamkeit, verursachte es seltener uterine Blutungen und endometriale Hyperplasien als die beiden höher dosierten Estradiolpflaster und würde daher ein Mittel der ersten Wahl darstellen. Die Ergebnisse wirken überzeugend, jedoch muss auf die deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen bei „Baseline“ hingewiesen werden, die bei den sehr niedrigen Fallzahlen je Gruppe von nur 38 bis 48 Frauen nicht auszuschließen waren. Die Ergebnisse könnten daher neben der Intervention auch durch ungleich verteilte andere Faktoren mitbeeinflusst worden sein: z. B. die größere mittlere Dauer seit der letzten Regelblutung bei den Frauen in der 0,025 mg-Gruppe (6,6 vs. 3,4 Jahre), dem höheren Anteil an hysterektomierten Frauen (71 % vs. 52 %) oder durch ungleich verteilte, aber nicht erfasste Parameter.

#### 5.3.2.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißattacken

Von den insgesamt 834 gesichteten Titeln und 272 gesichteten Artikeln konnten für die Bewertung der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen 16 Publikationen berücksichtigt werden, die unterschiedliche Applikations- und Dosierungsformen der HT bei der Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen in den Wechseljahren untersucht haben. Neben 14 Publikationen mit Informationen zu 16 RCT konnte ein systematisches Review mit Metaanalysen berücksichtigt werden, das die Wirksamkeit oraler HT im Vergleich zu Placebo und alleiniger Estrogengabe im Vergleich zu Estrogen + Gestagen-Kombinationen untersuchte. Ein weiteres systematisches Review, das berücksichtigt wurde, beurteilte die Wirksamkeit niedrig im Vergleich zu höher dosierter HT.

Die 18 berücksichtigten RCT setzen sich zusammen aus zehn RCT mit und acht RCT ohne Placebovergleich. Die wichtigsten Charakteristika des Studiendesigns und die Hauptergebnisse der zehn RCT mit Placebovergleich sind in Tabelle 22 zusammengefasst.

Die Anzahl der Studienteilnehmerinnen der RCT mit Placebovergleich lag zwischen 120 und 293, die Beobachtungsdauer betrug drei bzw. vier Monate. Es zeigte sich für alle untersuchten HT-Präparate eine deutliche Wirksamkeit von 75 % bis 95 % in der Reduktion der Anzahl der Hitzewallungen pro Tag. Der Effekt für Placebo war mit 40 % bis 60 % Wirksamkeit zwar relativ hoch, aber immer signifikant unter der Wirkung der HT-Präparate. Eine Ausnahme jedoch fand sich in der Studie von Simon et al.<sup>257</sup>, die gezielt auch perimenopausale Frauen (< 12 Monate seit der letzten Regelblutung)

eingeschlossen hatte. Bei diesen wies Placebo eine höhere Wirksamkeit auf (74 %), die sich dabei nicht-signifikant von der Wirksamkeit in der Gruppe der mit HT behandelten Frauen (77,5 %) unterschied.

Die wichtigsten Charakteristika des Studiendesigns und die Hauptergebnisse der acht RCT ohne Placebovergleich sind in Tabelle 23 zusammengefasst.

Die Anzahl der Studienteilnehmerinnen der acht RCT ohne Placebovergleich lag zwischen 361 und 1253, die Beobachtungsdauer betrug zwischen drei Monaten und fünf Jahren. Es zeigte sich für alle untersuchten Präparate zum jeweiligen Studienende eine deutliche Reduktion der Symptome um 85 % bis 95 % in fünf der acht RCT. Zwei Studien gaben nur die Reduktion des Anteils betroffener Frauen an allen Studienteilnehmerinnen an, der in der kürzesten Studie (drei Monate) mit 70 bis 75 % ähnlich hoch lag wie in der längsten Studie (fünf Jahre) mit 70 %. In dieser Untersuchung von Vestergaard et al.<sup>282</sup> erhielt eine Gruppe keine HT (auch kein Placebo). Hier reduzierte sich der Anteil betroffener Frauen um 30 %.

Beim Vergleich der RCT mit und ohne Placebovergleich, zeigt sich, dass die Studien mit Placebogruppe im Durchschnitt schwerer betroffene Frauen untersuchten (sieben bis 14 Hitzewallungen pro Tag) im Vergleich zu den RCT ohne Placebogruppe (drei bis neun Hitzewallungen pro Tag). Beim Vergleich unterschiedlicher Dosierungen eines Wirkstoffs zeigten sich dosisabhängige Wirkungen, häufig waren die Unterschiede, ebenso zwischen unterschiedlichen Medikamenten oder Applikationsformen nicht statistisch signifikant. Unter den berichteten Nebenwirkungen waren am häufigsten Brust- und Bauchschmerzen vor allem unter mit HT behandelten Frauen, deutlich seltener oder gar nicht unter Placebo. Nur sehr vereinzelt und nicht in jeder Studie traten schwerwiegendere Ereignisse wie Brustkrebs, Herzinfarkt oder Thrombose auf. Die geringen Fallzahlen und die kurzen Beobachtungszeiträume erlauben keine Aussage über die ursächliche Beteiligung der HT bei diesen Komplikationen. Die oft unter HT auftretenden vaginalen Blutungen sind individuell sehr abhängig von der Art der verabreichten Medikamente und ihrer Dosis. Ihre Beurteilung muss differenziert erfolgen und ist nicht Bestandteil des vorliegenden HTA-Berichts.

**Tabelle 22: Übersicht der berücksichtigten RCT mit Placebogruppe (n = 10) zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen.**

Autor (Jahr)	Studienpopulation gesamt, mittleres Alter	Dauer	Behandlungsgruppen mit Art der HT und Dosis pro Tag (falls nicht kontinuierlich, in kursiv angegeben)	Hitzewallungen pro Tag #	
				Studienbeginn (n)	Reduktion zum Studienende (%)
<b>Orale HT</b>					
Speroff (2000) Studie 1	219 52 Jahre	4 Monate	- 1 µg EE* + 0,2 mg NETA - 2,5µg EE* + 0,5 mg NETA - 5 µg EE* + 1mg NETA -10 µg EE* + 1mg NETA -Placebo	7	80 80 90 90 50
Speroff (2000) Studie 2	266 51 Jahre	3 Monate	-2,5 µg EE* +0,5mg NETA -5 µg EE* + 1mg NETA -10 µg EE* + 1mg NETA -Placebo	12	80 85 90 50
Simon (2001)	120 48 Jahre	3 Monate	-0,625 mg synth. konj. Estrogen  -Placebo  <i>Dosisadaption je nach Symptomen</i>	14	80 Peri vs Post <sup>o</sup> : 78 vs 80 60 Peri vs Post <sup>o</sup> : 74 vs 50

Fortsetzung Tabelle 22: Übersicht der berücksichtigten RCT mit Placebogruppe (n = 10) zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen.

Autor (Jahr)	Studien population gesamt, mittleres Alter	Dauer	Behandlungsgruppen mit Art der HT und Dosis pro Tag (falls nicht kontinuierlich, in kursiv angegeben)	Hitzewallungen pro Tag #	
				Studien- beginn (n)	Reduktion zum Studienende (%)
<b>HT-Hautpflaster</b>					
Shulman (2001) Studie 1	293 55 Jahre	3 Monate	-45 µg Estradiol+30 µg LNG -45 µg Estradiol+40 µg LNG -Placebo	12	80 80 40
De Vrijer (2000)	254 52 Jahre	3 Monate	-100 µg Estradiol -50 µg Estradiol -Placebo	10	95 90 40
Notelovitz (2000)	220 53 Jahre	3 Monate	-50 µg Estradiol+0,14 mg NETA -50 µg Estradiol+0,25 mg NETA -50 µg Estradiol+0,4 mg NETA -Placebo <i>Sequentiell: Im 14-tägigen Wechsel mit 50 µg/d Estradiol (alleine)</i>	11	80 90 95 50
De Aloysio (2000)	156 53 Jahre	3 Monate	-25 µg Estradiol -37,5 µg Estradiol -Placebo	7	85 85 60
Cohen (1999)	257 50 Jahre	3 Monate	-37,5 µg Estradiol -Placebo	12	80 50
Utian (1999)	196 50 Jahre	3 Monate	- 25 µg Estradiol - 50 µg Estradiol -100 µg Estradiol -Placebo	11	85 95 95 55
<b>HT-Nasensprays</b>					
Rozen baum (2002)	165 53 Jahre	3 Monate	-150 µg Estradiol -300 µg Estradiol -Placebo	11	75 85 50
<b>Sublinguale, subkutane, intramuskuläre, vaginale und rektale HT</b>					
Keine RCT mit Placebovergleich aus den Jahren 1999 bis 2004 eingeschlossen.					

\* EE = Ethinylestradiol.

# Werte gerundet bzw. falls notwendig, aus Abbildungen geschätzt.

• Peri = Perimenopause (0- ≤ 6 Monate seit letzter Regelblutung).

Post = Postmenopause

HT = Hormontherapie.

RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie.

**Tabelle 23: Übersicht der berücksichtigten RCT ohne Placebogruppe (n = 8) zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen.**

Autor (Jahr)	Studienpopulation gesamt, mittleres Alter	Dauer	Behandlungsgruppen mit Art der HT und Dosis pro Tag	Hitzewallungen pro Tag #	
				Studienbeginn (n)	Reduktion zum Studienende (%)
<b>Orale HT</b>					
Vestergaard (2003)	1006 50 Jahre	5 Jahre	- <i>Uterus intakt</i> : 2 mg Estradiol (12 Tage), 2 mg Estradiol + 1 mg Norethisteron (10 Tage), 1 mg Estradiol (6 Tage) <i>Hysterektomiert</i> : 2 mg Estradiol -Keine HAT	3	55°  35°
Rozenberg (2001)	656 54 Jahre	1 Jahr	-1 mg Estradiol + 90µg Norgestimat -2 mg Estradiol + 180µg Norgestimat -2 mg Estradiol + 1 mg Norethisteronacetat	Keine Angabe	95 95 95
Meuwissen (2001)	634 53 Jahre	1 Jahr	-2 mg Estradiol (14 Tage), 2 mg Estradiol + 0,5mg Trimegeston (14 Tage) -Placebo (7 Tage), 2 mg Estradiolvalerat (11 Tage), 2 mg Estradiolvalerat+ 0,5 mg Norgestrel (10 Tage)	7	90  95
Al Azzawi (2001)	487 53 Jahre	1 Jahr	-2 mg Estradiol (14 Tage), 2 mg Estradiol + 0,25 mg Trimegeston (14 Tage) -... + 0,5 mg Trimegeston (14 Tage) -... + 0,5 mg Norethisteronacetat (8 Tage), 1 mg Estradiol (6 Tage)	7	90  95 90
Sulak (2000)	1253 54 Jahre	3 Monate	-1 mg Estradiol (allein) -... + 30 µg Norgestimat -... + 90 µg Norgestimat -... + 180 µg Norgestimat	Keine Angabe	70° 70° 75° 75°
<b>HT-Hautpflaster</b>					
Shulman (2001) Studie 2	845 55 Jahre	1 Jahr	-45 µg Estradiol (allein) -... + 15µg Levonorgestrel -... + 30 µg Levonorgestrel -... + 40 µg Levonorgestrel		-6 (absolute Reduktion) -5 (absolute Reduktion) -6 (absolute Reduktion) -5 (absolute Reduktion)
<b>HT-Nasensprays vs. orale HT</b>					
Mattsson (2000)	659 51 Jahre	6 Monate	-300 µg Estradiol (intranasal) + Placebo (oral) -2 mg Estradiol (oral) + Placebonasenspray <i>Dosiserhöhung des Nasensprays von 1 bis zu 4 Hüben/d ab 4. Monat möglich</i>	6	90  95
<b>HT-Nasensprays vs. HT-Hautpflaster</b>					
Lopes (2000)	361 52 Jahre	3 Monate	-300 µg Estradiol (intranasal) - 50 µg Estradiol (transdermal)	9	85 90
<b>Sublinguale, subkutane, intramuskuläre, vaginale und rektale HT</b>					
Keine RCT ohne Placebovergleich aus den Jahren 1999 bis 2004 eingeschlossen.					

# Werte gerundet bzw. falls notwendig, aus Abbildungen geschätzt.

• Reduktion des Anteils der Frauen mit Symptomen.

HT = Hormontherapie.

RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie.

### 5.3.2.2 Nicht-berücksichtigte Publikationen

Die 244 Publikationen, die im Rahmen der Fragestellung dieses HTA-Berichts nicht berücksichtigt werden konnten, sind in Tabelle 43 im Anhang unter Angabe des Ausschlussgrunds aufgeführt.

### 5.3.2.3 Diskussion zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen

Die HT wird als Tabletten, Hautpflaster, Nasensprays und in anderen Applikationsformen bei Millionen Frauen weltweit zur Behandlung vasomotorischer Symptome im Klimakterium (Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche) eingesetzt. Von diesen im Zusammenhang mit der Abnahme des Estrogenspiegels auftretenden Symptomen ist weltweit ein großer Teil der peri- und postmenopausalen Frauen in unterschiedlichem Ausmaß betroffen.

Das erste Ziel des vorliegenden HTA-Berichts ist es, die HT bei Frauen, die von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen betroffen sind, auf ihre medizinische und gesundheitsökonomische Effizienz anhand der bewerteten Artikel zu überprüfen.

#### Qualität der Ergebnisse der Literaturrecherche zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen

Wie geeignet sind die vorliegenden publizierten Daten hinsichtlich ihrer methodischen Transparenz und Qualität zur Beantwortung der Forschungsfragen?

An der Darstellung der ausgewerteten Artikel zeigte sich, dass es nur wenig Veröffentlichungen gibt, die die Bedingungen der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care erfüllen. Von den insgesamt gesichteten 834 Titeln und 272 Artikeln aus dem Zeitraum 01. Januar 1999 bis 23. März 2004 konnten insgesamt 18 Publikationen mit Ergebnissen aus 20 Untersuchungen zur Beantwortung der ersten Forschungsfrage herangezogen werden. Als Hauptursache für die hohe Ausschlussquote von Studien sind zu nennen: Bewertungen nicht patientinnenrelevanter Zielgrößen (z. B. Laborwerte, Blutdruckveränderungen), Expertenmeinungen (narrative, also nicht-systematische Reviews, Leitartikel) und fehlende methodische Qualitätskriterien (mangelhafte Durchführung oder Präsentation von randomisierten Interventionsstudien).

Die eingeschlossenen Studien entsprechen im Wesentlichen den in den medizinischen Richtlinien formulierten Standards hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und Transparenz.

#### Verblindung

Wenn die behandelnden Studienärzte und die Patientinnen nicht wissen, ob sie Verum oder Placebo bekommen haben, wird diese Untersuchung als doppelblind bezeichnet. Dieses Vorgehen soll verhindern, dass das Wissen über das vorhandene oder fehlende Medikament die Studienteilnehmerinnen oder -ärzte / innen während der Beobachtungszeit beeinflussen kann. In den beiden berücksichtigten systematischen Reviews von MacLennan et al.<sup>226</sup> (inklusive Metaanalysen) und Crandall<sup>93</sup> wurden nur doppelblinde RCT eingeschlossen, um eine mögliche Verzerrung im Sinn eines Untersucherbias auszuschließen. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass bei RCT mit Placebogruppen zur HT bei Frauen mit intaktem Uterus eine vollständige Verblindung nicht immer gewährleistet sein kann. Die Medikamente können im Gegensatz zum Placebo bei postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus zu Blutungen führen, so dass es für die betroffenen Frauen erkennbar sein könnte, dass sie Hormone und kein Placebo erhalten haben. In dem vorliegenden HTA-Bericht war das Kriterium „fehlende Verblindung“ für die Einzelstudien daher kein Ausschlusskriterium, so dass auch drei nicht verblindete RCT berücksichtigt wurden (Vestergaard et al.<sup>333</sup>, Rozenberg et al.<sup>280</sup>, Lopes et al.<sup>221</sup>). Die Ergebnisse dieser drei RCT unterschieden sich dabei nicht von denen der anderen berücksichtigten Studien mit vergleichbaren Medikamenten.

#### Unterschiedliche Arten der HT

Die in der HT eingesetzten Medikamente unterscheiden sich bei gleichem Wirkstoff z. T. in der Dosierung, in der Kombination (Estrogene plus unterschiedliche Gestagene; kontinuierliche, sequentielle oder intermittierende Gabe) sowie in der Applikationsform, bei der fast jeder erdenkliche Zugang in den Körper gewählt werden kann. Die in diesem Teil des vorliegenden HTA-Berichts berücksichtigten Studien untersuchten nur orale, transdermale und intranasale Applikationsformen. Für sublinguale, subkutane, intramuskuläre, vaginale und rektale Verabreichungsformen konnten keine qualitativ guten Studien für den berücksichtigten Suchzeitraum gefunden werden. Insgesamt erschwert die große Variabilität der verwendeten Medikamente und Wirkstoffkombinationen die

Vergleichbarkeit der Studienergebnisse. Interessanterweise zeigen jedoch die Ergebnisse für alle untersuchten Wirkstoffe sehr ähnliche relative Symptomreduktionen von 75 bis 95 % (für alle RCT) und 80 bis 90 % für höher dosierte, sowie 60 bis 70 % für niedrig dosierte HT (Crandall<sup>93</sup>). In den berücksichtigten Studien fanden sich fast immer dosisabhängige, jedoch statistisch nicht signifikante Unterschiede, wenn unterschiedliche Dosierungen der gleichen Wirkstoffe miteinander verglichen wurden (MacLennan et al.<sup>226</sup>, Crandall<sup>93</sup>, Speroff et al.<sup>313</sup>, De Vrijer et al.<sup>110</sup>, Notelovitz et al.<sup>256</sup>, Utian et al.<sup>328</sup>, Rozenbaum et al.<sup>279</sup>, Al Azzawi et al.<sup>30</sup>, Sulak et al.<sup>320</sup>, Lopes et al.<sup>221</sup>). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine höhere Wirksamkeit für manche Frauen auch mit stärkeren Nebenwirkungen wie z. B. vermehrten Blutungen oder Brustschmerzen einhergehen kann, so dass die Dosis individuell titriert werden sollte, um ein gutes Verhältnis von möglichst viel Wirkung bei möglichst wenigen Nebenwirkungen zu erreichen.

Der Vergleich Kombinations- versus Mono-HT wurde nur in zwei Studien<sup>303, 303, 320</sup> gezielt untersucht. Dabei zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Formen der HT. Ebenso konnte beim Vergleich der übrigen Studien miteinander weder für die Mono- noch für die Kombinations-HT Überlegenheit gezeigt werden.

#### Peri- und Postmenopause

Das Alter beim Eintritt der natürlichen Menopause (letzte Regelblutung) liegt in Ländern mit vorliegenden Daten zur Prävalenz im Mittel bei 51 Jahren. Von den mit der Menopause zusammenhängenden vasomotorischen Symptomen können die Frauen teils mehrere Jahre betroffen sein. Die Symptome treten typischerweise in der Perimenopause auf, oft schon vor dem Zeitpunkt der letzten Regelblutung. Bis auf zwei Ausnahmen hatten die berücksichtigten Studien jedoch nur Frauen eingeschlossen, die schon eindeutig in der Postmenopause waren, dies oft auch durch Überprüfung der Serumhormonspiegel bestätigt. Diese haben vermutlich weniger häufig und / oder weniger intensive Symptome, zumindest steigt die Wahrscheinlichkeit des natürlichen Rückgangs der Beschwerden mit zunehmendem Alter. Nur einer der berücksichtigten RCT hatte gezielt auch perimenopausale Frauen eingeschlossen (Simon et al.<sup>306</sup>). Die Frauen in dieser Studie waren im Schnitt 48 Jahre alt, deutlich jünger als in allen anderen Studien, in denen das Durchschnittsalter der Teilnehmerinnen 50 bis 55 Jahre betrug. Es ist daher nicht verwunderlich, dass in der Untersuchung von Simon et al.<sup>306</sup> die Frauen zu Studienbeginn mit im Mittel 14 Hitzewallungen am Tag auch am stärksten betroffen waren (sonst drei bis zwölf Hitzewallungen pro Tag zu Beginn). Interessanterweise war hier der Effekt der HT mit ca. 80 % etwas schwächer als in fast allen anderen Studien und der Placeboeffekt mit 60 % in keiner anderen Untersuchung größer. Bei getrennter Analyse nur der perimenopausalen Frauen allein ließ sich sogar kein signifikanter Unterschied zwischen HT und Placebo finden (78 % vs. 74 %). Nur postmenopausale Frauen für sich betrachtet, zeigten dagegen die in anderen Studien gefundenen signifikanten ähnlich großen Unterschiede zwischen HT und Placebo (80 % vs. 50 %). Zu bemerken ist, dass bei diesem RCT die Fallzahl mit initial 120 Frauen relativ klein war und eine Dosisadaptation nach Ermessen der Untersucher während der Studie möglich war. Die einzige andere Studie, die zwischen peri- und postmenopausalen Frauen unterschied, wird im Review von MacLennan et al.<sup>226</sup> beschrieben, in der Frauen in der Perimenopause eine leicht höhere, aber nicht signifikante Besserung zeigten als Frauen in der Postmenopause (92 % vs. 89 %). Der Placeboeffekt wurde jedoch nicht für diese beiden Gruppen getrennt angegeben. Die große Mehrzahl der berücksichtigten RCT schloss Frauen in der Perimenopause von vorn herein aus: 20 von 21 RCT im systematischen Review von MacLennan et al.<sup>226</sup>, und 19 der im vorliegenden HTA-Bericht berücksichtigten 20 RCT. In Ermangelung ausreichender qualitativ hochwertiger Studien lässt sich daher keine zuverlässige Aussage über der Wirksamkeit der HT, Placebos und möglicher Nebenwirkungen für die große Zahl der Frauen machen, die sich noch in der Perimenopause befinden und die im Praxisalltag bei Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen HT verschrieben bekommen. Aufgrund lediglich einer Untersuchung lässt sich eine geringere Wirksamkeit der HT bei peri- im Vergleich zu postmenopausalen Frauen vermuten, es besteht hier aber dringender Forschungsbedarf.

#### Placeboeffekt

Neben der bereits angesprochenen vermutlich höheren Placebowirkung bei peri- im Vergleich zu postmenopausalen Frauen, zeigten die zehn berücksichtigten RCT mit Placebovergleich einen sehr hohen Placeboeffekt (40 % bis 60 % Wirksamkeit). Dieser könnte zum Teil jedoch auch darauf zurückzuführen sein, dass die vasomotorischen Symptome mit zunehmendem Lebensalter von alleine zurückgehen (natürlicher Verlauf). Dies wird im RCT von Vestergaard et al.<sup>333</sup> bestätigt, in dem die

Vergleichsgruppe keine HT, aber auch kein Placebo erhielt (70 % der Frauen hielten sich laut Autoren daran, 20 % wechselten zur HT, 10 % schieden aus). In dieser Gruppe nahm der Anteil betroffener Frauen nach fünf Jahren um ein Drittel ab (von 75 % auf 50 %).

Nichtsdestotrotz ist in allen berücksichtigten Publikationen die HT der Verabreichung von Placebo signifikant überlegen, also zusätzlich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung und über den Placeboeffekt hinaus, kann die HT bei den betroffenen Frauen zu einer spürbaren Erleichterung, häufig sogar zum vollständigen Verschwinden der Hitzewallungen und der nächtlichen Schweißausbrüche führen.

#### Nebenwirkungen, Risiken

Die häufigsten Nebenwirkungen unter HT sind, neben uterinen Blutungen, vor allem Brust- und Bauchschmerzen, die signifikant häufiger unter HT als unter Placebo auftraten. Andere allgemeine Beschwerdesymptome wie depressive Verstimmungen, Schwindel, Kopfschmerzen u. a. können auf die HT nicht eindeutig zurückgeführt werden, da sie oft ähnlich häufig unter Placebo auftraten. Schwerwiegendere Ereignisse, „serious adverse events“, wie Brustkrebs, Herzinfarkt, Thrombosen u. a. traten nur vereinzelt auf und ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Zu schwerwiegenden oder langfristigen Komplikationen beim Einsatz der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen lässt sich aufgrund der niedrigen Fallzahlen und der relativ kurzen Beobachtungszeit fast aller berücksichtigten Studien zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine endgültige Aussage machen. Die einzige längere Studie von Vestergaard et al.<sup>333</sup> in Dänemark berichtete als schwerwiegendste Ereignisse nur von drei Frauen, die unter HT einen Bluthochdruck entwickelten und die weitere Studienteilnahme abbrachen. Die Bestimmung des Blutdrucks erfolgte jedoch in den Arztpraxen und wurde nicht durch z. B. 24-Stundenmessungen gesichert. Für die, eher selten auftretenden, schwerwiegenden Ereignisse ist die Fallzahl dieser Studie mit lediglich 1006 Frauen aber auch noch zu klein, um valide Aussagen machen zu können.

#### **Beantwortung der Forschungsfragen**

*Genügen die vorliegenden Studien hinsichtlich ihres Designs und ihrer methodischen Transparenz und Qualität den für medizinische Interventionen geforderten Anforderungen?*

Für den vorliegenden HTA-Bericht wurden nur Studien von höchstem wissenschaftlichem Evidenzniveau, also randomisierte Interventionsstudien (RCT) oder systematische Übersichtsarbeiten (Reviews) zu RCT berücksichtigt. Longitudinale Beobachtungsstudien, wie Kohorten- oder Fallkontrollstudien, die nur an zweiter und dritter Stelle in der Hierarchie der Evidenzgrade von Studientypen eingestuft werden, wurden nicht ausgewertet<sup>83</sup>. Aus 36 Publikationen über RCT zur Wirkung der HT auf Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche, konnten letztlich 16 (mit Ergebnissen aus 18 RCT) aufgrund guter methodischer Transparenz und Qualität berücksichtigt werden. Die zwei systematischen Reviews, die die Qualitätskriterien erfüllten, stellen eine ideale Ergänzung zu den RCT dar, da sie mit ihren eingeschlossenen RCT auch den Zeitraum vor 1999 berücksichtigten, insbesondere bei den Metaanalysen von MacLennan et al.<sup>189</sup> waren nur qualitativ höherwertige RCT bis Januar 2000 berücksichtigt worden.

Einschränkend ist zu den Studiendesigns der vorliegenden RCT anzumerken, dass die Beobachtungszeiten nur begrenzte Aussagen zur Beantwortung der Studienfrage erlauben, da alle RCT mit Placebovergleich nur maximal vier Monate liefen und von den RCT ohne Placebovergleich nur einer länger als ein Jahr (Vestergaard et al.<sup>333</sup>). Die vorliegenden Studien reflektieren daher in ihrer Gesamtheit nicht die gängige Praxis, nach der Frauen mit Wechseljahrsbeschwerden auch über zwei oder mehr Jahre mit Hormonen behandelt werden. Der Grund dafür liegt wahrscheinlich an den Anforderungen für Medikamentenzulassungsstudien, da fast alle hier bewerteten RCT von den Herstellern der Hormonpräparate gefördert wurden. Weiterhin fällt auf, dass sich in den Studienpopulationen nicht das typische Altersspektrum der Patientinnen, die wegen Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen behandelt werden, reflektiert. Diese vasomotorischen Symptome des Klimakteriums treten bereits und oft auch am schwerwiegendsten in der Perimenopause, der Zeit kurz vor und nach der Menopause, auf. Die überwiegende Zahl der Studien hatte jedoch diese Frauen a priori ausgeschlossen und HT an eher etwas älteren und eindeutig postmenopausalen Frauen (> 1 Jahr seit der letzten Regelblutung) untersucht. Es könnte sein, dass die Wirksamkeit der HT bei etwas jüngeren, aber schwerwiegender betroffenen Frauen in der Peri- oder frühen Postmenopause geringer ausfällt oder sich sogar nicht signifikant vom Placeboeffekt unterscheidet, wie sich im einzigen RCT mit Durchschnittsalter < 50 Jahre andeutete (Simon et al.<sup>306</sup>).

*Für die Therapie vasomotorischer Symptome: Ist die HT eine effektive Behandlungsmethode bei Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen? Gibt es Unterschiede in der Effektivität der HT zwischen peri- und postmenopausalen Frauen?*

Die HT wird zur Behandlung einer Vielzahl von Beschwerden und Symptomen im Klimakterium, wie Kopfschmerzen, Schwindel, depressiven Verstimmungen, Abgeschlagenheit, Hautveränderungen, kognitiven Einschränkungen u. a. eingesetzt. Die einzigen dem Klimakterium spezifisch zuzuordnenden Beschwerden sind jedoch nur die vasomotorischen Symptome: Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche. Viele der anderen Beschwerden werden nicht (mehr) als Folge des sinkenden Estrogenspiegels angesehen, sondern können altersabhängige Veränderungen darstellen, eine Folge der vasomotorischen Symptome sein bzw. ganz andere Ursachen haben.

Bei Frauen, die in der Postmenopause von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen betroffen sind, und vermutlich auch bei Frauen mit diesen Symptomen in der Perimenopause, kann die HT eine spürbare Erleichterung, wenn nicht sogar das völlige Verschwinden ihrer Beschwerden bewirken. Trotz eines erheblichen Placeboeffekts von bis zu 60 % zeigten alle berücksichtigten Studien eine noch höhere und signifikante Wirksamkeit (bis zu 95 %) für die HT im Vergleich zu Placebo. Dies kann jedoch bisher nur für eindeutig postmenopausale Frauen als gesichert angesehen werden. Für perimenopausale Frauen fehlen leider qualitativ hochwertige Interventionsstudien. Nur ein berücksichtigter RCT ging dieser Frage gezielt nach und konnte bei perimenopausalen Frauen nur eine geringfügig bessere Wirkung für die HT vs. Placebo zeigen, die statistisch jedoch nicht signifikant war. Eine ältere Studie aus dem systematischen Review von MacLennan et al.<sup>226</sup> zeigte ein ähnliches Ergebnis. Der Beobachtungszeitraum der berücksichtigten Studien war jedoch in der Regel nicht lang genug, um valide Aussagen über die Wirksamkeit einer mehrjährigen HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen zuzulassen. Das Gleiche gilt für die Risiken der Therapie, den Nebenwirkungen oder schwerwiegenden Ereignissen. Bei den kurzen Beobachtungszeiten traten vor allem Allgemeinsymptome auf und nur vereinzelt schwerwiegende Ereignisse (z. B. Karzinome oder Herzinfarkt) auf. Es ist jedoch aus den hier berücksichtigten Studien nicht möglich, Rückschlüsse über die Risiken mehrjähriger HT zur Behandlung der vasomotorischen Symptome zu schließen.

*Wo besteht weiterer Forschungsbedarf?*

Es besteht weiterhin erheblicher Forschungsbedarf für Frauen in der Peri- und Postmenopause:

- Es fehlen längerfristige (> 1 Jahr) RCT zur HT für Frauen kurz vor und nach der Menopause mit stark eingeschränkter Lebensqualität als Einschlusskriterium (nicht Häufigkeit von Hitzewallungen).
- Es sollten vermehrt auch längerfristige (> 1 Jahr) RCT zu anderen pharmakologischen Substanzen (z. B. neuere Antidepressiva, Phytopharmaka) durchgeführt werden, aber auch zu nicht-pharmakologischen (z. B. Verhaltenstherapien) und komplementärmedizinischen Behandlungsstrategien (z. B. Akupunktur) für Frauen mit Hitzewallungen bzw. in der Lebensmitte stark eingeschränkter Lebensqualität.
- Aufgrund des hohen Placeboeffekts, der sich konsistent in allen hier berücksichtigten RCT zeigte, ist es wichtig, dass neue Studien zur Behandlung vasomotorischer Beschwerden immer auch eine geeignete Kontrollgruppe haben (Placebo- oder Standardtherapie).
- Es fehlen standardisierte Messinstrumente zur Bestimmung vasomotorischer und urogenitaler Symptome um Studienergebnisse zu vergleichen oder Metaanalysen durchzuführen.

Grundsätzlich zu bedenken ist, dass die Gefahr besteht, durch das „starre“ Festhalten an Konzepten mit immer neuen, ggf. anders dosierten Pharmakotherapien das Konzept der Medikalisierung von Frauen in der Lebensmitte fortzuführen. Zukünftige Studien zu dieser Thematik müssten primär bevölkerungsbezogene Daten über die Situation von Frauen dieser Altersgruppe in Deutschland bzw. Europa erheben:



- Dringend erforderlich sind Beobachtungsstudien (langfristige Kohorten- und Fallkontrollstudien) zu „Beschwerden und gesundheitsbezogener Lebensqualität in der Lebensmitte (40- bis 60-Jährige) in Deutschland“. Welche Beschwerden hängen wirklich ursächlich mit dem relativen Estrogenmangel zusammen und welche eher mit allgemeinen Alterungsprozessen bzw. mit genetischen, neurobiologischen, physiologischen, ethnischen oder anderen Faktoren? Wie sieht der natürliche Verlauf der Beschwerden aus, die mit den „Wechseljahren“, der menopausalen Transition, in Verbindung gebracht werden?
- Ebenfalls notwendig sind Beobachtungsstudien über Häufigkeiten und Einflussfaktoren von Beschwerden bei bisher kaum untersuchten Subgruppen: (i) Frauen mit so genannter natürlicher Menopause vor dem 40. Lebensjahr, also etwa zehn Jahre vor der Zeit anderer Frauen bzw. (ii) Frauen mit vorzeitigem Ausfall der Ovarialfunktion durch eine Krebstherapie.

In der Gesundheitsversorgung tätige Personen und Institutionen benötigen für die Beratung der betroffenen Frauen adäquate Informationen, um die relativen und absoluten allgemeinen Risiken durch HT verständlich erläutern zu können. Hier besteht erheblicher Forschungsbedarf, um das Wissen über Verlauf der Symptome (bei Frauen mit und ohne HT) bei Anbietern von Gesundheitsleistungen und den Frauen selber zu verbessern.

### Zusammenfassung und Empfehlung

Die Ergebnisse der ausgewerteten Artikel können unter Berücksichtigung der individuellen Wünsche und Bedürfnisse der Patientinnen mit Wechseljahrsbeschwerden für die behandelnden Ärzte eine wertvolle Hilfestellung in der therapeutischen Entscheidungsfindung bieten. Die HT kann als eine wirksame Behandlungsform für Frauen mit Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen angesehen werden. Hierbei ist nicht nur die relativ hohe Besserung der Beschwerden von 75 bis 95 % hervorzuheben, sondern, je nach Medikament und Dosierung, auch ein relativ schneller Wirkungseintritt, teilweise schon ab der zweiten Behandlungswoche. Entscheidend für den Erfolg und die Akzeptanz dieser Therapie bei den betroffenen Frauen ist die Minimierung der möglichen Nebenwirkungen, insbesondere der vaginalen Blutungen, Brust- und Bauchschmerzen. Da es bisher nur wenige Erkenntnisse über Wirksamkeit und Risiko der HT für Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche bei mehrjähriger Einnahme vorliegen, könnte die Notwendigkeit der Therapie mit Auslassversuchen in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Entsprechende klinische Studien zu dieser Thematik werden derzeit in den USA durchgeführt.

#### 5.3.2.4 Berücksichtigte Publikationen zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause

##### 5.3.2.4.1 Frakturen

##### 5.3.2.4.1.1 Metaanalysen und systematische Reviews

##### 5.3.2.4.1.1.1 Wells et al. (2002)

Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N et al.: V. **Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women.** In: Endocrine Reviews 23 (2002) Nr. 4: S. 529-539<sup>347</sup>.

Tabelle 24: Systematisches Review - Ergebnisse in Wells et al.<sup>347</sup>.

<b>Studientyp</b>	Systematisches Review mit Metaanalysen
<b>Förderer</b>	Keine Angabe
<b>Zielsetzung</b>	Wirksamkeit der HT zur Prävention von Frakturen (und Knochendichte) in der Postmenopause
<b>Literaturrecherche</b>	- Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Register) - Manuelle Suche (relevante Publikationen, Abstractbände internationaler Kongresse) - Kontakt mit Osteoporoseforschern (für nicht publizierte RCT)
<b>Zeitraum</b>	1966 bis 1999
<b>Studientypen</b>	Nur placebokontrollierte RCT (mit $\geq 1$ Jahr „Follow-Up“)
<b>Zielgrößen</b>	Vertebrale Frakturen (= Wirbelkörper) und nicht-vertebrale Frakturen (nur: Handgelenk und Hüfte); Diagnosen mussten separat erhoben und radiologisch bestätigt sein
<b>Patientinnen</b>	Postmenopausale Frauen; mit und ohne Frakturen bei Studienbeginn
<b>Interventionen</b>	Jegliche HT (zusätzlich Calcium- oder Vitamin D-Gabe möglich)

Fortsetzung Tabelle24: Systematisches Review - Ergebnisse in Wells et al.<sup>347</sup>.

<b>Ergebnisse</b>	N = 57 RCT (21 bis 2764 Frauen) inklusive Zielgröße Knochendichte; für die Zielgröße Frakturen nur N = 7 RCT von 1992 bis 1999, Studiensettings unklar; Studiendauer: 1 bis 5 Jahre
	<u>Vertebrale Frakturen (= Wirbelkörper):</u> N = 5 RCT (nur Estrogene (allein)); Reduziertes Risiko unter HT vs. Placebo (nicht-signifikant): RR 0,66 (95 % KI 0,41-1,07)
	<u>Nicht-vertebrale Frakturen (nur: Handgelenk und Hüfte):</u> N = 6 RCT (nur Estrogene (allein)); Reduziertes Risiko unter HT vs. Placebo (nicht-signifikant): RR 0,87 (95 % KI 0,71-1,08)

HT = Hormontherapie. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. RR = Relatives Risiko.

Die systematische Übersichtsarbeit von Torgerson und Bell-Syer ist die erste ihrer Art zu RCT über HT zur Prävention von nicht-vertebralen Frakturen bei postmenopausalen Frauen. Es zeigte sich ein um 27 % signifikant reduziertes Frakturrisiko unter HT vs. Kontrollgruppe (Placebo, keine Therapie oder Kalzium). Diese Reduktion war ähnlich, wenn nur placebokontrollierte Studien analysiert wurden. Bei Subgruppenanalysen fand sich ein um 33 % reduziertes Frakturrisiko für Frauen unter 60 Jahre und um 40 %, wenn nur Handgelenk- und Oberschenkelhalsfrakturen betrachtet wurden. Laut Autoren gelang es für acht RCT bisher nicht publizierte Daten durch Kontakt mit den Studienverantwortlichen zu bekommen und so die auswertbare Anzahl an RCT deutlich zu erhöhen. Dabei zeigten sich Anhaltspunkte für einen Publikationsbias, da sich für die nicht publizierten Ergebnisse kein reduziertes Frakturrisiko im Vergleich zu den publizierten Studien finden ließ (RR 1,09 vs. 0,64). Laut Autoren könnte der Alterseffekt an der größten und damit in der Metaanalyse am stärksten gewichteten Studie (HERS) liegen, die an kardiovaskulär vorbelasteten Frauen durchgeführt wurde. In diesem RCT waren 55 % der Frauen deutlich übergewichtig (BMI > 27 kg/m<sup>2</sup>), welches zu einer geringeren Wirkung der HT geführt haben könnte im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen. Eine Sensitivitätsanalyse ohne diese Studie zeigte ein deutlich besseres Ergebnis für ältere Frauen.

#### Kommentar

Die Autoren erwähnen zwar, dass sie zur Bewertung der Qualität ein validiertes Instrument, die Jadadskala verwendet hatten, berichteten aber nicht, ob sie eine Mindestpunktzahl festgelegt hatten, um Studien einzuschließen. Fünf RCT hatten weniger als 50, zwei sogar weniger als 20 Teilnehmer pro Behandlungsgruppe, welches die Vergleichbarkeit dieser Behandlungsgruppen in Frage stellen muss.

#### 5.3.2.4.1.2 Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT)

##### 5.3.2.4.1.2.1 Cauley et al. (2003)

Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ et al.: **Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density: The Women's Health Initiative Randomized Trial.** In: Journal of the American Medical Association 290 (2003) Nr. 13: S. 1729-1738<sup>82</sup>.

##### Details zum Studiendesign

The Women's Health Initiative Study Group: **Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study.** In: Controlled Clinical Trials 19 (1998) Nr. 1: S. S61-S109.

##### Details zu den „Baseline“-Charakteristika

Stefanick ML, Cochrane BB, Hsia J, Barad DH, Liu JH, Johnson SR: **The Women's Health Initiative postmenopausal hormone trials: Overview and baseline characteristics of participants.** In: Annals of Epidemiology 13 (2003) Nr. 9: S. S78-S86<sup>315</sup>.

Tabelle 25: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Cauley<sup>82</sup>.

<b>Studienname</b>	WHI (Women's Health Initiative) – RCT mit Estrogen + Gestagen-Kombination
<b>Setting</b>	USA (40 Zentren)
<b>Zeitraum</b>	1993 bis 1998 (Rekrutierung)
<b>Förderer</b>	The National Heart, Lung, and Blood Institute, US Department of Health and Human Services; Studienmedikation kostenfrei durch Wyeth-Ayerst
<b>Fragestellung</b>	Bestimmung des Frakturrisikos unter kombinierter HT im Vergleich zu Placebo (allgemein und für Subgruppen mit Risikofaktoren für Frakturen)
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Osteoporotische Frakturen (und Knochendichte bei einer Subgruppe von 1024 Frauen)
<b>Studienpopulation</b>	N = 16608 gesunde Frauen; Amenorrhoe $\geq$ 6 Monate (12 Monate bei 50- bis 54-jährigen Frauen); Uterus intakt; keine HT $\leq$ 3 Monate vor Studienbeginn Mittleres Alter: 63,3 Jahre, Altersspanne: 50 bis 79 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Multizentrischer, doppelblinder, placebokontrollierter RCT
<b>„Follow-Up“</b>	Im Mittel 5,6 Jahre (nach vorzeitigem Abbruch); ursprünglich geplant 8,5 Jahre
<b>Intervention</b>	1. <b>0,625mg/d konj. equine Estrogene + 2,5 mg/d Medroxyprogesteronacetat;</b> n = 8506 2. <b>Placebo;</b> n = 8102
<b>Dropoutrate</b>	42 % (Gruppe 1); 38 % (Gruppe 2)
<b>Ergebnis</b>	<u>Frakturen (gesamt):</u> Signifikantes um 24 % reduziertes Risiko unter HT vs. Placebo HR 0,76 (95 % KI 0,69-0,83)
	<u>Oberschenkelhalsfrakturen („hip fractures“):</u> Signifikantes um 33 % reduziertes Risiko unter HT vs. Placebo HR 0,67 (95 % KI 0,47-0,96)
	<u>Handgelenk- und Unterarmfrakturen:</u> Um 29 % reduziertes Risiko unter HT vs. Placebo HR 0,71 (95 % KI nicht angegeben)
	<u>Vertebrale (Wirbelkörper-) Frakturen:</u> Um 32 % reduziertes Risiko unter HT vs. Placebo HR 0,68 (95 % KI nicht angegeben)
<b>Subgruppenanalyse</b>	<u>Frakturen (gesamt):</u> Ähnlich reduziertes Risiko unter HT vs. Placebo bei getrennten Analysen für Altersgruppen, Kalziumeinnahme, Rauchen, frühere Stürze und Frakturen, frühere HT, Frakturen der Eltern, Jahre seit Menopause und den Gesamtfrakturrisikoscore <u>Oberschenkelhalsfrakturen („hip fractures“):</u> <i>Kalzium &gt; 1200 mg/d:</i> Signifikantes um 60 % reduziertes Risiko unter HT vs. Placebo; HR 0,40 (95 % KI 0,21-0,76) <i>Kalzium &lt; 1200 mg/d:</i> Keine signifikante Reduktion des Risikos unter HT vs. Placebo Alle anderen Subgruppenanalysen zeigten keine signifikanten Interaktionen
<b>Zeittrends</b>	Für alle Frakturarten waren Unterschiede zwischen HT und Placebo schon kurz nach Behandlungsbeginn zu erkennen und verstärkten sich mit zunehmender Dauer.

HR = Hazard Ratio. HT = Hormontherapie. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie.  
USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Nachdem bereits Rossouw et al.<sup>277</sup> in der Hauptpublikation Ergebnisse zum Frakturrisiko aus dem WHI-RCT zur Estrogen + Gestagen-Kombination präsentiert hatten, wurden von Cauley et al.<sup>82</sup> aktuellere und detailliertere Ergebnisse veröffentlicht und insbesondere das reduzierte Frakturrisiko für unterschiedliche Subgruppen der Studienteilnehmerinnen untersucht. Es zeigte sich ein um 24 % signifikant reduziertes Risiko für alle Frakturen unter HT im Vergleich zu Placebo. Keine der untersuchten Subgruppen differierte dabei signifikant von der Gesamtpopulation. Für Oberschenkelhalsfrakturen war das Risiko in der Gesamtpopulation um 33 % signifikant reduziert und in der Subgruppe der Frauen, die > 1200 mg Kalzium am Tag zu sich nehmen, um 60 % signifikant erniedrigt.

Ebenfalls zeigten sich signifikant gesenkte Frakturrisiken in der Gesamtpopulation auch für Handgelenk- und Unterarm- sowie für Wirbelkörperfrakturen.

Die Autoren weisen darauf hin, dass dieser RCT der erste ist, der für die kombinierte HT in der Postmenopause eine Reduktion des Frakturrisikos von Hüfte, Wirbelkörper und Handgelenk zeigen konnte. Dieser Effekt zeigte sich unabhängig vom Alter oder Jahre seit der Menopause.

## Kommentar

Dieser RCT beeindruckt durch eine stringente Methodik und klare, übersichtliche Beschreibung und Präsentation seiner Hauptergebnisse. Es gibt bisher keinen anderen RCT ähnlich hoher Qualität, der die HT zur Primärprävention von osteoporotischen Frakturen bei Frauen in der Postmenopause untersucht hat. Die Ergebnisse sind vor allem auf Frauen zwischen 50 und 79 Jahren (mit intaktem Uterus), die allgemein gesund sind, übertragbar. Bei Subgruppenanalysen zeigten sich keine Ergebnisse, die von der Gesamtstudienpopulation statistisch signifikant abwichen.

### 5.3.2.4.1.2.2 Mosekilde et al. (2000)

Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P et al.: **Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women - Results of the Danish Osteoporosis Prevention Study.** In: Maturitas 36 (2000) Nr. 3: S. 181-193<sup>244</sup>.

Tabelle 26: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Mosekilde<sup>244</sup>.

<b>Studienname</b>	DOPS = RCT und Kohortenstudie
<b>Setting</b>	Dänemark (40 Zentren)
<b>Zeitraum</b>	1990 bis 1993 (Rekrutierung)
<b>Förderer</b>	Karen Elise Jensen's Stiftung und Danish Medical Research Council; Studienmedikation kostenfrei durch Novo Nordisk, Novartis und Leo (Dänemark)
<b>Fragestellung</b>	Bestimmung der primärpräventiven Wirkung auf das Frakturrisiko bei Frauen in der Peri- und Postmenopause
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Röntgenologisch bestätigte Frakturen (und Knochendichte)
<b>Studienpopulation</b>	N = 1006 gesunde Frauen (Raucherinnen 44 %); Uterus intakt (81 %) und entweder Amenorrhoe 3 bis 24 Monate oder vasomotorische Symptome (+ erhöhtes FSH im Serum); falls hysterektomiert (19 %), auch erhöhtes FSH; keine HT ≤ 3 Monate vor Studienbeginn Mittleres Alter: 50,8 Jahre, Altersspanne: 45 bis 58 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Multizentrischer RCT (nicht verblindet)
<b>„Follow-Up“</b>	5 Jahre (Studiendauer 20 Jahre)
<b>Intervention</b>	1.a: <b>Intakter Uterus:</b> Tag 1 bis 12: <b>2 mg/d Estradiol</b> , Tag 13 bis 22: <b>2 mg/d Estradiol + 1 mg/d Norethisteronacetat</b> , Tag 23 bis 28: <b>1 mg/d Estradiol</b> ; 1.b: Hysterektomierte Frauen: <b>2 mg/d Estradiol</b> ; n = 501 (a + b) 2. <b>Keine HT</b> ; n = 504
<b>Dropoutrate</b>	30 % (nach 5 Jahren)
<b>Ergebnis</b>	<b>Frakturen (gesamt):</b> Um 18 %, aber nicht-signifikant, reduziertes Risiko unter HT vs. Placebo RR: 0,82 (95 % KI 0,53-1,29)
	<b>Subgruppen von Frakturen:</b> Keine signifikant reduzierten Risiken unter HT vs. Placebo

DOPS = Danish Osteoporosis Prevention Study. FSH = Follikel-stimulierendes Hormon. HT = Hormontherapie. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. RR = Relatives Risiko.

Die Publikation von Mosekilde et al.<sup>244</sup> präsentiert fünfjährige Zwischenergebnisse des auf insgesamt 20 Jahre angelegten DOPS-Projekts, bestehend aus RCT und Kohortenstudie zur Untersuchung der primärpräventiven Wirkung bzgl. des Frakturrisikos. Den Einschlusskriterien für den vorliegenden HTA-Bericht entsprechend, werden hier nur die Ergebnisse des DOPS-RCT zusammengefasst und diskutiert. Im RCT zeigte sich zwar ein leicht reduziertes allgemeines Frakturrisiko für peri- und postmenopausale Frauen unter HT im Vergleich zu keiner HT, die Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant. Auch bei Betrachtung einzelner Frakturuntergruppen zeigten sich keine signifikanten Risikoreduktionen.

Die Autoren vermuten, dass sich bei den Studienteilnehmerinnen (im Mittel knapp 51 Jahre) eventuell erst nach längerer Beobachtungszeit eine signifikante Risikoreduktion für Frakturen zeigen könnte.

## Kommentar

Die Vergleichsgruppe in diesem RCT bekam nicht Placebo, sondern erhielt nach der Randomisierung überhaupt keine Intervention. Aus der Publikation von Vestergaard et al.<sup>282</sup> über klimakterische Beschwerden innerhalb derselben Studienpopulation geht hervor, dass nach fünf Jahren 20 % in der Gruppe ohne HT doch die eine oder andere Art der HT bekommen hatten. Dieser relativ große Anteil

an behandelten Frauen in der Vergleichsgruppe könnte dazu geführt haben, dass der protektive Effekt für Frakturen in dieser Studie unterschätzt wurde.

### 5.3.2.4.2 Herz-Kreislaufkrankungen

#### 5.3.2.4.2.1 Metaanalysen und systematische Reviews

##### 5.3.2.4.2.1.1 Miller et al. (2002)

Miller J, Chan BKS, Nelson HD: **Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force.** In: Annals of Internal Medicine 136 (2002) Nr. 9: S. 680-690<sup>241</sup>.

Tabelle 27: Systematisches Review - Ergebnisse in Miller et al.<sup>241</sup>.

<b>Studientyp</b>	Systematisches Review und Metaanalysen
<b>Förderer</b>	Agency for Healthcare Research and Quality, USA
<b>Zielsetzung</b>	Bestimmung des Thromboserisikos der HT bei postmenopausalen Frauen
<b>Literaturrecherche</b>	Nur englischsprachige Artikel aus - Datenbanken (MEDLINE, HealthSTAR, Cochrane Library) - Manuelle Suche (relevante Publikationen)
<b>Zeitraum</b>	1966 bis Dezember 2000 (HealthSTAR erst ab 1975)
<b>Studientypen</b>	RCT, Kohorten- und Fallkontrollstudien
<b>Zielgröße(n)</b>	Tiefe Venenthrombosen, pulmonale Embolien und venöse Thromboembolien
<b>Patientinnen</b>	Postmenopausale Frauen ohne thrombotische Ereignisse in der Vorgeschichte und ohne Grunderkrankungen, die mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert sind.
<b>Interventionen</b>	Jegliche HT
<b>Ergebnisse</b>	N = 3 RCT (309 bis 2763 Frauen); 1995 bis 2000; Studiensettings: alle in USA; Studiendauer: 3 bis 4 Jahre
	Metaanalyse der 3 RCT: Signifikantes, fast 4-fach erhöhtes Thromboserisiko RR 3,75 (95 % KI 1,23-10,26)

HT = Hormontherapie. KI = Konfidenzintervall. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. RR = Relatives Risiko.  
USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Die systematische Übersichtsarbeit inklusive Metaanalysen von Miller et al.<sup>241</sup> untersuchte alle auf Englisch publizierten RCT, Kohorten- und Fallkontrollstudien, um das Thromboserisiko unter HT bei postmenopausalen Frauen zu bestimmen. In der Metaanalyse der drei RCT zeigte sich für Frauen unter HT ein signifikantes, fast vierfach erhöhtes Risiko eine Thrombose zu erleiden im Vergleich zu Frauen, die keine HT erhielten.

Die Autoren sehen als Einschränkung die teils unterschiedlichen Einschlusskriterien der Studien: zwei der drei RCT wurden an ausschließlich herzkranken Frauen zur Sekundärprävention durchgeführt. Diese Frauen waren im Mittel 67 Jahre alt und damit ca. zehn Jahre älter als die Frauen des einzigen primärpräventiven RCT.

#### Kommentar

Im vorliegenden HTA-Bericht werden nur Untersuchungen zur Primärprävention bewertet. Der einzige RCT in der Metaanalyse von Miller et al., der dieses Kriterium erfüllte, zeigte ein noch höheres, aber statistisch nicht-signifikantes Risiko (RR = 5,1), hatte jedoch auch zusätzlich oberflächliche Venenentzündungen mit einbezogen und die Ereignisse nicht als Zielgrößen, sondern als Nebenwirkungen erfasst. Da die Bestimmungsmethode nicht genannt wurde und thrombovenöse Ereignisse schwer präzise zu diagnostizieren sind, kann man eine Missklassifizierung nicht ausschließen.

#### 5.3.2.4.2.2 Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT)

##### 5.3.2.4.2.2.1 Rossouw et al. (2002)

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al.: **Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial.** In: Journal of the American Medical Association 288 (2002) Nr. 3: S. 321-333<sup>277</sup>.

Detailliertere Ergebnisse zur koronaren Herzkrankheit

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. **Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease.** In: New England Journal of Medicine 349 (2003) Nr. 6: S. 523-534<sup>229</sup>.

Tabelle 28: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Rossouw<sup>277</sup>.

<b>Studienname Setting Zeitraum</b>	WHI (Women's Health Initiative) – RCT mit Estrogen + Gestagen-Kombination USA (40 Zentren) 1993 bis 1998 (Rekrutierung)
<b>Förderer</b>	The National Heart, Lung, and Blood Institute, US Department of Health and Human Services; Studienmedikation kostenfrei durch Wyeth-Ayerst
<b>Fragestellung</b>	Bestimmung von Risiken und Nutzen der häufigsten Estrogen + Gestagen-Kombination in den USA
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	KHK definiert als Herzinfarkt oder Tod durch KHK
<b>Studienpopulation</b>	N = 16608 gesunde Frauen; Amenorrhoe $\geq$ 6 Monate (12 Monate bei 50- bis 54-jährigen Frauen); Uterus intakt; keine HT $\leq$ 3 Monate vor Studienbeginn Mittleres Alter: 63,3 Jahre, Altersspanne: 50 bis 79 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Multizentrischer, doppelblinder placebokontrollierter RCT
<b>„Follow-Up“</b>	Im Mittel 5,2 Jahre (nach vorzeitigem Abbruch); ursprünglich geplant 8,5 Jahre Für KHK: Im Mittel 5,6 Jahre „Follow-Up“
<b>Intervention</b>	1. 0,625 mg/d konj. equine Estrogene + 2,5 mg/d Medroxyprogesteronacetat; n = 8506 2. Placebo; n = 8102
<b>Dropoutrate</b>	42 % (Gruppe 1); 38 % (Gruppe 2)
<b>Ergebnis</b>	<u>KHK:</u> Um 24 % erhöhtes Risiko unter HT vs. Placebo (statistisch grenzwertig signifikant) HR 1,24 (95 % KI 1,00-1,54)
	<u>Schlaganfall:</u> Signifikantes um 41 % erhöhtes Risiko unter HT vs. Placebo HR 1,41 (95 % KI 1,07-1,85)
	<u>Venöse Thromboembolien:</u> Signifikantes um 111 % erhöhtes Risiko unter HT vs. Placebo HR 2,11 (95 % KI 1,58-2,82)
	<u>Kardiovaskuläre Erkrankungen insgesamt:</u> Signifikantes um 22 % erhöhtes Risiko unter HT vs. Placebo HR 1,22 (95 % KI 1,09-1,36)

HR = Hazard Ratio. HT = Hormontherapie. KHK = Koronare Herzkrankheit. KI = Konfidenzintervall. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Dieser placebokontrollierte RCT ist der erste der beiden RCT, die innerhalb der WHI der nationalen Gesundheitsinstitute der USA vorzeitig abgebrochen wurden. Das unabhängige Data and Safety Monitoring Board bewertete die Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen und Brustkrebs höher als den möglichen Nutzen durch die Abnahme des Risikos für Frakturen und Darmkrebs. Es zeigte sich, dass das Risiko für KHK für Frauen unter HT 24 % höher war als für Frauen, die Placebo bekamen<sup>229</sup>. Für alle kardiovaskulären Erkrankungen zusammen genommen war es 22 % erhöht<sup>277</sup>. Die Unterschiede im Risiko zwischen HT und Placebo waren für KHK schon im ersten Studienjahr und für Schlaganfall ab dem zweiten Jahr sichtbar, für KHK deutete sich ab dem sechsten Studienjahr wieder eine Angleichung des Risikos für die beiden Gruppen an. Die relativ kleine Subgruppe der Frauen (2,5 %; n = 400), die vor Studienbeginn schon eindeutig herzkrank waren (z. B. Herzinfarkt oder Revaskularisierungsmaßnahmen der Koronararterien) zeigte ein ähnlich erhöhtes Risiko unter HT wie die übrigen Frauen.

Die Autoren folgern, dass die untersuchte HT-Kombination (die häufigste in den USA) nicht vor kardiovaskulären Erkrankungen schützt, sie aber das Risiko möglicherweise erhöht. Daher ist sie nicht zur Primärprävention von Herz-Kreislaufkrankungen geeignet.

**Kommentar**

Dieser RCT beeindruckt durch eine stringente Methodik und klare, übersichtliche Beschreibung und Präsentation seiner Hauptergebnisse. Es gibt bisher keinen anderen RCT ähnlich hoher Qualität, der

die HT zur Primärprävention von Herz-Kreislaufkrankungen bei Frauen in der Postmenopause untersucht hat. Die Ergebnisse sind vor allem auf Frauen zwischen 50 und 79 Jahre (mit intaktem Uterus), die allgemein gesund sind, übertragbar. Ein Vergleich kardiovaskulärer Parameter deutscher Frauen gleichen Alters mit den US-amerikanischen Studienteilnehmerinnen der WHI-Studie unterstützt diese Überlegung der Übertragbarkeit der WHI-Ergebnisse auf deutsche Verhältnisse<sup>222</sup>. Dies scheint angemessen, so lange keine Daten vergleichbar stringenter RCT aus Deutschland erhoben werden. Da die WHI-Studie nur eine Form der HT untersucht hat, wäre es theoretisch denkbar, dass andere Dosierungen oder HT-Präparate zu anderen Ergebnissen führen würden. Ebenso kann nur spekuliert werden, wie das kardiovaskuläre Risiko einer Anwendung über sechs Jahre hinaus aussehen könnte.

### 5.3.2.5 Brustkrebs

#### 5.3.2.5.1 Metaanalysen und systematische Reviews

Keine Studien berücksichtigt.

#### 5.3.2.5.2 Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT)

##### 5.3.2.5.2.1 Chlebowski et al. (2003)

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D et al.: **Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Randomized Trial.** In: Journal of the American Medical Association 289 (2003) Nr. 24: S. 3243-3253<sup>85</sup>.

##### Details zu „Baseline“-Charakteristika

Stefanick ML, Cochrane BB, Hsia J, Barad DH, Liu JH, Johnson SR: **The Women's Health Initiative postmenopausal hormone trials: Overview and baseline characteristics of participants.** In: Annals of Epidemiology 13 (2003) Nr. 9: S. S78-S86<sup>315</sup>.

##### Details zum Studiendesign

**The Women's Health Initiative Study Group: Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study.** In: Controlled Clinical Trials 19 (1998) Nr. 1: S. S61-S109.

Tabelle 29: RCT-Studiendesign und -ergebnisse in Chlebowski<sup>85</sup>.

<b>Studienname</b>	WHI (Women's Health Initiative) – RCT mit Estrogen + Gestagen-Kombination
<b>Setting</b>	USA (40 Zentren)
<b>Zeitraum</b>	1993 bis 1998 (Rekrutierung)
<b>Förderer</b>	The National Heart, Lung, and Blood Institute, US Department of Health and Human Services; Studienmedikation kostenfrei durch Wyeth-Ayerst
<b>Fragestellung</b>	Untersuchung der Assoziation zwischen kombinierter HT und Brustkrebs
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Invasive Tumore der Brust
<b>Studienpopulation</b>	N = 16608 gesunde Frauen; Amenorrhoe ≥ 6 Monate (≥ 12 Monate bei 50- bis 54-jährigen Frauen); Uterus intakt; keine HT ≤ 3 Monate vor Studienbeginn Mittleres Alter: 63,3 Jahre, Altersspanne: 50 bis 79 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Multizentrischer, doppelblinder, placebokontrollierter RCT
<b>„Follow-Up“</b>	Im Mittel 5,6 Jahre (nach vorzeitigem Abbruch); ursprünglich geplant 8,5 Jahre
<b>Intervention</b>	1. <b>0,625mg/d konj. equine Estrogene + 2,5 mg/d Medroxyprogesteronacetat;</b> n = 8506 2. <b>Placebo;</b> n = 8102
<b>Dropoutrate</b>	42 % (Gruppe 1); 38 % (Gruppe 2)

Fortsetzung Tabelle 29: RCT-Studiendesign und -ergebnisse in Chlebowski<sup>85</sup>.

<b>Ergebnis</b>	<b>Brustkrebs (gesamt):</b> Signifikant um 24 % erhöhtes Risiko unter HT vs. Placebo HR 1,24 (95 % KI 1,02-1,50)
	<b>Brustkrebs (invasiv):</b> Ebenfalls signifikant um 24 % erhöhtes Risiko unter HT vs. Placebo HR 1,24 (95 % KI 1,01-1,54) Nur Probandinnen mit mindestens 80 %iger Einnahme der Studienmedikation: Signifikant um 49 % erhöht: HR 1,49 (95 % KI 1,13-1,96)
<b>Zeittrends</b>	Das erhöhte Risiko unter HT ist nach 4 Jahren zu erkennen und verstärken sich mit zunehmender Dauer. Insbesondere bei Frauen, die früher schon peri- oder postmenopausale HT erhielten, war das Risiko ab dem 3. Studienjahr > 2-fach erhöht.

HR = Hazard Ratio. HT = Hormontherapie. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Die Publikation von Chlebowski et al.<sup>85</sup> präsentiert weitere Ergebnisse aus dem ersten der beiden RCT, die innerhalb der WHI der nationalen Gesundheitsinstitute der USA, vorzeitig abgebrochen wurden. Das unabhängige Data and Safety Monitoring Board bewertete die Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen und Brustkrebs höher als den möglichen Nutzen durch die Abnahme des Risikos für Frakturen und Darmkrebs. Es zeigte sich, dass das Risiko für Brustkrebs gesamt bzw. nur invasive Tumore 24 % höher war für Frauen unter HT als für Frauen, die Placebo bekamen. Für Frauen, die regelmäßig (definiert als  $\geq 80\%$ ) ihre Studienmedikation einnahmen, war das Risiko unter HT mit 49 % Zunahme noch größer.

#### Kommentar

Dieser RCT beeindruckt durch eine stringente Methodik und klare, übersichtliche Beschreibung und Präsentation seiner Hauptergebnisse. Es gibt bisher keinen anderen RCT ähnlich hoher Qualität, der die HT zur Primärprävention von Brustkrebs bei Frauen in der Postmenopause untersucht hat. Die Ergebnisse sind vor allem auf Frauen zwischen 50 und 79 Jahren (mit intaktem Uterus), die allgemein gesund sind, übertragbar. In dieser Altersgruppe der Frauen treten unter Kombinations-HT pro Jahr und 10000 Frauen zehn Brustkrebsfälle mehr auf als ohne HT (41 Fälle pro Jahr und 10000 Frauen).

#### 5.3.2.6 Endometrium- und Ovarialkrebs

##### 5.3.2.6.1 Metaanalysen und systematische Reviews

Keine Studien berücksichtigt.

##### 5.3.2.6.2 Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT)

###### 5.3.2.6.2.1 Anderson et al. (2003)

Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SAA, Pettinger M et al.: **Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures: The Women's Health Initiative Randomized Trial.** In: Journal of the American Medical Association 290 (2003) Nr. 13: S. 1739-1748<sup>37</sup>.

###### Details zu „Baseline“-Charakteristika

Stefanick ML, Cochrane BB, Hsia J, Barad DH, Liu JH, Johnson SR: **The Women's Health Initiative postmenopausal hormone trials: Overview and baseline characteristics of participants.** In: Annals of Epidemiology 13 (2003) Nr. 9: S. S78-S86<sup>315</sup>.

###### Details zum Studiendesign

**The Women's Health Initiative Study Group: Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study.** In: Controlled Clinical Trials 19 (1998) Nr. 1: S. S61-S109.



Tabelle 30: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Anderson<sup>37</sup>.

<b>Studienname Setting Zeitraum</b>	WHI (Women's Health Initiative) – RCT mit Estrogen + Gestagen-Kombination USA (40 Zentren) 1993 bis 1998 (Rekrutierung)
<b>Förderer</b>	The National Heart, Lung, and Blood Institute, US Department of Health and Human Services; Studienmedikation kostenfrei durch Wyeth-Ayerst
<b>Fragestellung</b>	Untersuchung der Assoziation zwischen kombinierter HT und Endometrium- und Ovarialkrebs
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Invasive Tumore der Ovarien und des Endometriums
<b>Studienpopulation</b>	N = 16608 gesunde Frauen; Amenorrhoe $\geq$ 6 Monate ( $\geq$ 12 Monate bei 50- bis 54-jährigen Frauen); Uterus intakt; keine HT $\leq$ 3 Monate vor Studienbeginn Mittleres Alter: 63,3 Jahre, Altersspanne: 50 bis 79 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Multizentrischer, doppelblinder, placebokontrollierter RCT
<b>„Follow-Up“</b>	Im Mittel 5,6 Jahre (nach vorzeitigem Abbruch); ursprünglich geplant 8,5 Jahre
<b>Intervention</b>	1. <b>0,625mg/d konj. equine Estrogene + 2,5 mg/d Medroxyprogesteronacetat;</b> n = 8506 2. <b>Placebo;</b> n = 8102
<b>Dropoutrate</b>	42 % (Gruppe 1); 38 % (Gruppe 2)
<b>Ergebnis</b>	<u>Invasive Ovarialtumore:</u> Um 58 % erhöhtes Risiko unter HT vs. Placebo (statistisch nicht-signifikant) HR: 1,58 (95 % KI 0,70-3,24)  <u>Endometrialkarzinome:</u> Um 19 % erniedrigtes Risiko unter HT vs. Placebo (statistisch nicht-signifikant) HR: 0,81 (95 % KI 0,48-1,36)

HR = Hazard Ratio. HT = Hormontherapie. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie.  
USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Die Publikation von Anderson et al.<sup>37</sup> präsentiert Ergebnisse aus dem ersten der beiden RCT, die innerhalb der WHI der nationalen Gesundheitsinstitute der USA, vorzeitig abgebrochen wurden. Das unabhängige Data and Safety Monitoring Board bewertete die Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen und Brustkrebs höher als den möglichen Nutzen durch die Abnahme des Risikos für Frakturen und Darmkrebs.

In dieser Auswertung zeigte sich, dass das Risiko für invasive Ovarialtumoren unter kombinierter HT fast 60 % erhöht war im Vergleich zu Placebo, das Risiko für endometriale Karzinome dagegen leicht erniedrigt. Beide Ergebnisschätzer waren statistisch nicht-signifikant. Andere gynäkologische Karzinome waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen. Die Fallzahlen aller untersuchten gynäkologischen Karzinome waren jedoch laut Autoren gering, entsprechend die 95 % Konfidenzintervalle (95 % KI) sehr weit, so dass valide Aussagen kaum zu treffen sind. Weiterhin vermuten die Autoren, dass das häufige Monitoring bei uterinen Blutungen bzw. zur Behandlung der Hyperplasien dazu geführt haben könnten, dass Endometriumkrebs bei den Frauen unter HT nicht häufiger als unter Placebo auftrat.

#### Kommentar

Gynäkologische Karzinome waren nicht primäre Zielgrößen dieses RCT. Daher sind die Ergebnisse vorsichtig zu interpretieren. Bei vielen untersuchten Zielgrößen innerhalb einer Studie steigt die Wahrscheinlichkeit von Zufallsbefunden. Ebenso lässt sich aus der hier untersuchten Kombinations-HT nicht auf die Wirkung anderer postmenopausaler HT schließen.

#### 5.3.2.6.2.2 Shulman et al. (2002)

Shulman LP, Yankov V, Uhl K: **Safety and efficacy of a continuous once-a-week 17beta-estradiol/levonorgestrel transdermal system and its effects on vasomotor symptoms and endometrial safety in postmenopausal women: The results of two multicenter, double-blind, randomized, controlled trials.** In: Menopause 9 (2002) Nr. 3: S. 195-207<sup>303</sup>.

Tabelle 31: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Shulman<sup>303</sup>.

<b>Studienname</b>	-
<b>Setting</b>	USA (73 Zentren),
<b>Zeitraum</b>	Keine Angabe
<b>Förderer</b>	Berlex Laboratories, USA (Schering AG)
<b>Fragestellung</b>	Entstehung endometrialer Hyperplasien und Karzinome unter kombinierter HT-Gabe vs. Estradiol (allein)
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	Endometriale Hyperplasien und Karzinome (Biopsien)
<b>Studienpopulation</b>	N = 845 gesunde Frauen; intakter Uterus; Amenorrhoe $\geq$ 6 Monate; postmenopausaler Hormonstatus Mittleres Alter: 54,8 Jahre, Altersspanne: 44 bis 68 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Doppelblinder RCT
<b>„Follow-Up“</b>	1 Jahr
<b>Intervention</b>	1. <b>0,045 mg/d Estradiol + 0,015 LNG transdermal</b> ; n = 212 2. <b>0,045 mg/d Estradiol + 0,030 LNG transdermal</b> ; n = 211 3. <b>0,045 mg/d Estradiol + 0,040 LNG transdermal</b> ; n = 213 4. <b>0,045 mg/d Estradiol transdermal</b> ; n = 204 (alle Pflaster 1 x / Woche)
<b>Dropoutrate</b>	31 % waren ohne verwertbare endometriale Biopsien (nicht nach Gruppen getrennt angegeben)
<b>Ergebnis</b>	<u>Endometriale Hyperplasien und Karzinome:</u> Signifikant häufiger endometriale Hyperplasien unter alleiniger Estradiolgabe als unter Kombinationstherapie Gruppe 1 bis 3: n = 0 Gruppe 4: n = 19 (13 %), davon einfache (n = 17) und atypische (n = 2) Hyperpl. Fisher's exact test: p < 0,001 In keiner der 4 Gruppen wurden endometriale Karzinome diagnostiziert.

HT = Hormontherapie. LNG = Levonogestrel. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Die Publikation von Shulman et al.<sup>303</sup> präsentiert Ergebnisse von zwei RCT an insgesamt 1125 Frauen in den USA zur Wirksamkeit wöchentlicher Estrogen + Gestagen-Kombinationspflaster. Die Ergebnisse des ersten kürzeren RCT wurden unter der Therapie klimakterischer Beschwerden aufgeführt. An dieser Stelle des vorliegenden HTA-Berichts werden nur die Ergebnisse des längeren und größeren zweiten RCT bewertet, in dem drei unterschiedlich dosierte Estrogen + Gestagen-Pflaster mit einem Estradiolpflaster im Hinblick auf die Entstehung endometrialer Hyperplasien und Karzinome verglichen wurden. Hier zeigte sich nach einjähriger Beobachtungsdauer, dass bei keiner der Frauen in den drei Estrogen + Gestagen-Kombinationsgruppen, jedoch bei 19 Frauen in der alleinigen Estradiolgruppe endometriale Hyperplasien auftraten. Davon waren 17 einfache und zwei von atypischer Art, letztere bergen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Endometrialkrebs. Endometriale Karzinome wurden bei keiner der untersuchten Frauen entdeckt.

#### Kommentar:

Zur Beurteilung des Risikos der Entstehung endometrialer Karzinome bei kombinierter HT war dieser RCT mit einer einjährigen Studiendauer sicherlich zu kurz. Die 31 % der Frauen, für die fehlende oder inadäquate Biopsien dazu führten, dass sie nicht ausgewertet werden konnten, werden leider nicht nach Therapiegruppen getrennt aufgeführt. Darüber hinaus fehlen die Angaben zu Biopsien von weiteren 2 % der Studienteilnehmerinnen, da in der Tabelle (Table 3, S. 201 der Publikation) nur die Biopsieergebnisse von 67 % der Studienteilnehmerinnen aufgeführt wurden. Insgesamt kann in diesem RCT die Möglichkeit einer systematischen Verzerrung im Sinn eines „Measurement“-Bias nicht ausgeschlossen werden.

#### 5.3.2.7 Darmkrebs

##### 5.3.2.7.1 Metaanalysen und systematische Reviews

Keine Studien berücksichtigt.

### 5.3.2.7.2 Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT)

#### 5.3.2.7.2.1 Rossouw (2002)

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al.: **Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial.** In: Journal of the American Medical Association 288 (2002) Nr. 3: S. 321-333<sup>277</sup>.

Details zu den „Baseline“-Charakteristika

Stefanick ML, Cochrane BB, Hsia J, Barad DH, Liu JH, Johnson SR: **The Women's Health Initiative postmenopausal hormone trials: Overview and baseline characteristics of participants.** In: Annals of Epidemiology 13 (2003) Nr. 9: S. S78-S86<sup>315</sup>.

Details zum Studiendesign

**The Women's Health Initiative Study Group: Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study.** In: Controlled Clinical Trials 19 (1998) Nr. 1: S. S61-S109.

Tabelle 32: RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Roussouw<sup>277</sup>.

<b>Studiename</b>	WHI (Women's Health Initiative) – RCT mit Estrogen + Gestagen-Kombination
<b>Setting</b>	USA (40 Zentren)
<b>Zeitraum</b>	1993 bis 1998 (Rekrutierung)
<b>Förderer</b>	The National Heart, Lung, and Blood Institute, US Department of Health and Human Services; Studienmedikation kostenfrei durch Wyeth-Ayerst
<b>Fragestellung</b>	Bestimmung von Risiken und Nutzen der häufigsten Estrogen + Gestagen-Kombination in den USA
<b>Hauptzielgröße(n)</b>	KHK und invasive Tumore der Brust (als Hauptnebenwirkung) Sekundäre Zielgrößen: Kolorektale Karzinome (= Dickdarm- und Enddarmkrebs) u. a.
<b>Studienpopulation</b>	N = 16608 gesunde Frauen; Amenorrhoe ≥ 6 Monate (≥ 12 Monate bei 50- bis 54-jährigen Frauen); Uterus intakt; keine HT ≤ 3 Monate vor Studienbeginn Mittleres Alter: 63,3 Jahre, Altersspanne: 50 bis 79 Jahre
<b>Studiendesign</b>	Multizentrischer, doppelblinder, placebokontrollierter RCT
<b>„Follow-Up“</b>	Im Mittel 5,2 Jahre (nach vorzeitigem Abbruch); ursprünglich geplant 8,5 Jahre
<b>Intervention</b>	1. <b>0,625mg/d konj. equine Estrogene + 2,5 mg/d Medroxyprogesteronacetat;</b> n = 8506 2. <b>Placebo;</b> n = 8102
<b>Dropoutrate</b>	42 % (Gruppe 1); 38 % (Gruppe 2)
<b>Ergebnis</b>	Kolorektale Karzinome: Signifikantes um 37 % reduziertes Risiko unter HT vs. Placebo HR 0,63 (95 % KI 0,43-0,92)
<b>Zeittrends</b>	Die Unterschiede zugunsten der HT sind nach 3 Jahren zu erkennen und verstärken sich mit zunehmender Dauer.

HR = Hazard Ratio. HT = Hormontherapie. KHK = Koronare Herzkrankheit. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall.  
RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Die Publikation von Rossouw et al.<sup>277</sup> präsentiert die Hauptergebnisse aus dem ersten der beiden RCT, die innerhalb der WHI der nationalen Gesundheitsinstitute der USA, vorzeitig abgebrochen wurden. Das unabhängige Data and Safety Monitoring Board bewertete die Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen und Brustkrebs höher als den möglichen Nutzen durch die Abnahme des Risikos für Frakturen und Darmkrebs.

Die Analysen zeigten ein signifikantes um 37 % reduziertes Risiko für Dickdarm- und Enddarmkrebs für Frauen unter HT im Vergleich zu Placebo.

#### Kommentar

Dickdarm- und Enddarmkarzinome waren nicht primäre Zielgrößen dieses WHI-RCT. Daher sind die Ergebnisse vorsichtig zu interpretieren. Werden innerhalb einer Studie viele Zielgrößen untersucht, steigt die Wahrscheinlichkeit von Zufallsbefunden. Ebenso lässt sich aus der hier untersuchten Kombinations-HT nicht auf die Wirkung anderer postmenopausaler HT schließen.

### **5.3.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause**

Von den insgesamt gesichteten 834 Titeln und 244 Artikeln konnten für die Bewertung der HT zur Primärprävention zehn Publikationen mit Ergebnissen aus sechs Studien berücksichtigt werden, die den Nutzen und das Risiko bei Frauen in der Postmenopause diskutierten. Die Wirksamkeit zur Prävention von Frakturen wurde in zwei systematischen Reviews mit Metaanalysen und zwei RCT, die Effekte bzgl. kardiovaskulärer Erkrankungen in einem systematischen Review mit Metaanalysen sowie einem RCT untersucht. Für den Einfluss auf das Brustkrebsrisiko konnten die Ergebnisse nur aus einem RCT, für Endometrium- und Ovarialkrebs aus zwei RCT und für Darmkrebs ebenfalls nur aus einem RCT berücksichtigt werden.

Die zwei systematischen Reviews mit Metaanalysen zum Frakturrisiko haben 22 bzw. 57 RCT, publiziert zwischen 1973 und 2000, mit ein- bis zehnjähriger Studiendauer eingeschlossen. Das systematische Review zu kardiovaskulären Erkrankungen analysiert drei RCT zum Thromboserisiko, publiziert zwischen 1995 und 2000, mit drei- bis vierjähriger Studiendauer.

Die aus der Literaturrecherche für den Zeitraum 1999 bis 2004 hervorgegangenen und im HTA-Bericht berücksichtigten RCT untersuchten das Risiko für Frakturen und Endometriumkrebs (je zwei) sowie Herz-Kreislaufkrankungen, Brust- und Darmkrebs (je einer). Die Diskrepanz zur Gesamtzahl der RCT erklärt sich daraus, dass in einer Studie (RCT der WHI) alle berücksichtigten Zielgrößen gleichzeitig untersucht, die Ergebnisse jedoch z. T. in unterschiedlichen Artikeln publiziert worden sind. Die drei berücksichtigten RCT schlossen 845, 1006 und 16608 Probandinnen ein und hatten eine ein- bis fünfjährige Studiendauer.

Anhand der berücksichtigten Studien zeigte sich, dass Frauen unter HT ein 24 % bis 27 % geringeres Risiko für Frakturen hatten als Frauen, die keine HT bekamen. Statistisch signifikant war dieser protektive Effekt nur in zwei der vier berücksichtigten Untersuchungen<sup>82, 323</sup>, während er in den beiden anderen in ähnlicher Größenordnung zwar auch vorhanden, jedoch statistisch nicht zu sichern war (siehe Tabelle 33).

Ein weiterer protektiver Effekt für postmenopausale Frauen unter HT im Vergleich zu Placebo zeigte sich in einem signifikanten, um 37 % erniedrigten Risiko für Dickdarm- und Enddarmkrebs (siehe Tabelle 33).

Das Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen unter HT zeigte sich für die alle kardiovaskulären Erkrankungen zusammengefasst um 22 % und für Schlaganfall um 41 % signifikant erhöht (Rossouw et al.<sup>277</sup>), für Thromboembolien war es in beiden berücksichtigten Studien sogar noch höher, statistisch signifikant jedoch nur im RCT der WHI mit um 111 % Risikoerhöhung.

Weitere Risiken fanden sich bei der Auswertung für Karzinome der Brust. Postmenopausale Frauen unter HT hatten eine signifikant um 24 % erhöhte Wahrscheinlichkeit diese Tumore zu entwickeln im Vergleich zu Frauen, die keine HT erhielten.

Unklar bleibt der Effekt der HT auf andere gynäkologische Karzinome. Für ovariale Karzinome wurde ein erhöhtes, jedoch nicht-signifikantes Risiko gefunden, für endometriale Karzinome besteht bei Kombinationstherapie vermutlich kein erhöhtes Risiko, bei alleiniger Estrogengabe ist dies jedoch nicht auszuschließen.

**Tabelle 33: Vereinfachte Zusammenfassung der Ergebnisse zur HT in der Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen bei gesunden, postmenopausalen Frauen (statistisch signifikante Ergebnisse sind fettgedruckt).**

Zielgrößen	Effekt-schätzer (RR / HR)	95 % KI	Ereignisse pro 10000 Frauen und Jahr (HT versus Kontrollgruppe)	Studientyp (Bemerkungen)
<b>Positive Effekte</b>				
Frakturen				
Alle Frakturen	0,76	0,69-0,83	152 vs. 199 = -47	RCT (WHI, 5,6 Jahre, USA)
Oberschenkelhals	0,67	0,47-0,96	11 vs. 16 = - 5	
Vertebrale Frakturen	0,68	Keine Angabe	9 vs. 13 = -4	
Alle Frakturen	0,82	0,53-1,29	139 vs.171 = -32	RCT (DOPS, 5 Jahre, Dänemark)
Vertebrale Frakturen	0,66	0,41-1,07	Nicht angegeben	Metaanalyse (5 bzw. 6 RCT bis 1999)
Oberschenkelhals- und Handgelenkfrakturen	0,87	0,71-1,08	Nicht angegeben	
Alle Frakturen (außer vertebrale)	0,73	0,56-0,94	147 vs. 206 = -59	Metaanalyse (22 RCT bis 2000)
Darmkrebs				
Dick- und Enddarmkarzinome	0,63	0,43-0,92	10 vs. 16 = -6	RCT (WHI, 5,2 Jahre, USA)
<b>Negative Effekte</b>				
Herz-Kreislaufkrankungen				
Tod durch KHK oder nicht-tödlicher MI	1,24	1,00-1,54	39 vs. 33 = +6	RCT (WHI, 5,6 Jahre, USA)
Alle Herz-Kreislaufkrankungen	1,22	1,09-1,36	157 vs. 130 = +27	RCT (WHI, 5,2 Jahre, USA)
Schlaganfälle	1,41	1,07-1,85	29 vs. 21 = +8	
Thromboembolische Ereignisse	2,11	1,58-2,82	34 vs. 16 = +18	
Thromboembolische Ereignisse	5,10	0,30-86,66	49 vs. 0 = +49	Metaanalyse (Nur 1 RCT zur Primärpräev.)
Brustkrebs				
Alle Mammakarzinome	1,24	1,02-1,50	51 - 41 = +10	RCT (WHI, 5,6 Jahre, USA)
<b>Keine statistisch signifikanten Effekte</b>				
Endometrium- und Ovarialkrebs				
Invasive Ovarialkarzinome	1,58	0,70-3,24	4 vs. 3 = +1	RCT (WHI, 5,6 Jahre, USA)
Endometriale Karzinome	0,81	0,48-1,36	6 vs. 7 = -1	
Endometriale Karzinome	Es traten keine endometrialen Karzinome auf.		0	RCT (1 Jahr, USA)
<b>Gesamtmortalität</b>				
<b>Gesamtmortalität</b>	<b>0,98</b>	0,82-1,18	52 vs. 52 = 0	RCT (WHI, 5,2 Jahre, USA)

DOPS = Danish Osteoporosis Prevention Study. HR = Hazard Ratio. HT = Hormontherapie. KHK = Koronare Herzkrankheit. 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall. MI = Myokardinfarkt. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. RR = Relatives Risiko. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. WHI = Women's Health Initiative.

### 5.3.2.9 Nicht-berücksichtigte Publikationen

Die 244 Publikationen, die im Rahmen der Fragestellung dieses HTA-Berichts nicht berücksichtigt werden konnten, sind in Tabelle 43 im Anhang unter Angabe des Ausschlussgrunds aufgeführt.

### 5.3.2.10 Diskussion zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause

Seit über 40 Jahren wird die HT in Tablettenform, mittlerweile auch als Hautpflaster, Nasenspray und in anderen Applikationsformen bei Millionen Frauen weltweit primärpräventiv zur Prophylaxe von osteoporotischen Frakturen und von KHK eingesetzt. Aus vielen Beobachtungsstudien gab es deutliche Hinweise für ein erhöhtes Thromboserisiko unter HT, umfangreiche, teils widersprüchliche Studienergebnisse für Brustkrebs bzw. andere gynäkologische Karzinome. Auf jeden Fall wurden mögliche Risiken dieser Therapie insgesamt niedriger eingestuft als der Nutzen.

Das zweite Ziel des vorliegenden HTA-Berichts ist es daher, die HT als primärpräventive Maßnahme zur Vermeidung von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen bei gesunden Frauen in der Postmenopause auf ihre medizinische Effektivität und gesundheitsökonomische Effizienz anhand publizierter Studien zu überprüfen.

#### Qualität der Ergebnisse der Literaturrecherche zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause

*Wie geeignet sind die vorliegenden publizierten Daten hinsichtlich ihrer methodischen Transparenz und Qualität zur Beantwortung der Forschungsfrage?*

An der Darstellung der ausgewerteten Artikel zeigt sich, dass es nur wenig Veröffentlichungen gibt, die die Bedingungen der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care erfüllen. Von den insgesamt 834 gesichteten Titeln und 272 gesichteten Artikeln aus dem Zeitraum 01. Januar 1999 bis 23. März 2004 konnten nur insgesamt zehn Publikationen mit Ergebnissen aus sechs Untersuchungen zur Beantwortung der zweiten Forschungsfrage herangezogen werden. Als Hauptursache für die hohe Ausschlussquote sind zu nennen: Fehlende methodische Qualitätskriterien (mangelhafte Durchführung von randomisierten Interventionsstudien und nicht transparente Darstellung der Ergebnisse), Bewertungen nicht patientinnenrelevanter Zielgrößen (z. B. Knochendichtemessungen, Blutdruckveränderungen, Laborwerte) und Expertenmeinungen (narrative, also nicht-systematische Reviews, Leitartikel).

Die eingeschlossenen Studien entsprechen im Wesentlichen den in den medizinischen Richtlinien formulierten Standards hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und Transparenz.

#### Verblindung

Bei RCT mit Placebogruppen zur HT bei Frauen mit intaktem Uterus ist eine vollständige Verblindung der Studienteilnehmerinnen nicht möglich. Die Medikamente können im Gegensatz zum Placebo bei Frauen mit intaktem Uterus zu Blutungen führen, so dass es für die Frauen und möglicherweise die Studienärzte erkennbar ist, ob sie Hormone oder Placebo einnahmen. In dem vorliegenden HTA-Bericht war das Kriterium „fehlende Verblindung“ für die Einzelstudien daher kein Ausschlusskriterium, so dass auch der dänische RCT zum Frakturrisiko von Mosekilde et al.<sup>244</sup> berücksichtigt wurde. Insgesamt ist die Verblindung bei den Untersuchungen zu harten klinischen Outcomes jedoch weniger relevant. Die Zielgrößen wurden nicht subjektiv durch Befragung erhoben, sondern so objektiv wie möglich: z. B. wurden Frakturen röntgenologisch und Karzinome durch Biopsien diagnostiziert.

#### Unterschiedliche Arten der HT

In der HT zur Prävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen bei postmenopausalen Frauen werden unterschiedliche Medikamente, Kombinationen und Applikationsformen eingesetzt. Die in diesem Teil des vorliegenden HTA-Berichts berücksichtigten Studien haben nur orale und transdermale HT untersucht. Für andere Applikationsformen (sublingual, subkutan, intramuskulär, vaginal und rektal) konnten keine qualitativ guten RCT für den berücksichtigten Suchzeitraum gefunden werden. Insgesamt schränkt die Variabilität der verwendeten Medikamente und Wirkstoffkombinationen die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ein. Es könnte sein, dass RCT mit anderen Dosierungen oder Applikationsformen der HT zu anderen Ergebnissen als die hier berücksichtigten Studien kommen würden.

### Alterseffekte

Das Alter beim Eintritt der natürlichen Menopause (letzte Regelblutung) liegt in Ländern mit vorliegenden Daten zur Prävalenz im Mittel bei 51 Jahren. Bei einer heutigen Lebenserwartung von 80 Jahren oder mehr für Frauen in Industrieländern, kann der Lebensabschnitt der Postmenopause daher 30 Jahre oder mehr betragen. Der relativ erniedrigte Estrogenspiegel in dieser Lebensphase bedeutet jedoch nicht per se das Vorhandensein einer Krankheit oder eines behandlungsbedürftigen Zustands. Die Frage, ob das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer primärpräventiven HT möglicherweise altersabhängig ist, ist Anbetracht der langen Zeitspanne der Postmenopause durchaus berechtigt. Das reduzierte Frakturrisiko scheint jedoch in allen Altersgruppen ähnlich zu sein. Nur der systematische Review mit Metaanalyse von Torgerson und Bell-Syer<sup>276</sup> zeigte einen Alterseffekt bei dem Frauen < 60 Jahre ein noch niedrigeres Risiko für Frakturen hatten als Frauen ≥ 60 Jahre. Dieser Unterschied verschwand jedoch durch die Herausnahme der größten Studie (HERS), einem sekundärpräventiven RCT bei herzkranken Frauen, aus der Metaanalyse.

### Nutzen-Risiko-Verhältnis

Die Ergebnisse der berücksichtigten qualitativ guten Studien sprechen für gleichzeitig vorliegende positive (reduziertes Risiko für Frakturen sowie Dick- und Enddarmkrebs) und negative Effekte (erhöhtes Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen sowie Brustkrebs) der HT zur Primärprävention chronischer Erkrankungen in der Postmenopause (siehe Tabelle 33). Es liegt nahe, diese gegeneinander abzuwägen. Die Forschergruppe um Rossouw et al.<sup>277</sup> hat für die Studienteilnehmerinnen des RCT der WHI einen globalen Index definiert. Er umfasste acht Zielgrößen von Hüftfrakturen bis Tod. Die Auswertung dieses Index zeigte, dass Frauen unter HT ein um 15 % signifikant erhöhtes Risiko hatten, eine der Krankheiten bzw. Ereignisse zu erleiden als Frauen ohne HT.

Eine weitere Zielgröße in diesem RCT war die Gesamtmortalität (Tod jeglicher Ursache). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen, in anderen Worten: Frauen die HT bekamen, starben innerhalb von fünf Jahren nicht seltener oder häufiger als Frauen ohne HT. Es bleibt unklar, wie das Risiko der Gesamtmortalität bei länger dauernder HT aussehen würde.

### **Beantwortung der Forschungsfragen**

*Genügen die vorliegenden Studien hinsichtlich ihres Designs und ihrer methodischen Transparenz und Qualität den für medizinische Interventionen geforderten Anforderungen?*

Für den vorliegenden HTA-Bericht wurden nur Studien von höchstem wissenschaftlichem Evidenzniveau, also randomisierte Interventionsstudien (RCT) oder systematische Übersichtsarbeiten (Reviews) zu RCT berücksichtigt<sup>83</sup>. Longitudinale Beobachtungsstudien, wie Kohorten- oder Fallkontrollstudien, die erst an zweiter und dritter Stelle in der Hierarchie der Evidenzgrade von Studientypen eingestuft werden, wurden nicht ausgewertet. Von elf systematischen Reviews zur Primärprävention in der Postmenopause und mit relevanten patientennahen Zielgrößen erfüllten letztlich nur drei die Qualitätskriterien und wurden berücksichtigt. Sie analysierten RCT aus den Jahren 1973 bis 2000. Von 13 relevanten Publikationen über RCT aus dem Zeitraum 01. Januar 1999 bis 23. März 2004 konnten sechs aufgrund guter methodischer Transparenz und Qualität in die Auswertungen für den vorliegenden HTA-Bericht eingeschlossen werden.

Die Beobachtungsdauer betrug, bis auf einen zehnjährigen RCT in einem systematischen Review, üblicherweise nur ein bis fünf Jahre, welches zur Beurteilung der HT eher kurz ist. In der klinischen Praxis wurde / wird postmenopausalen Frauen präventiv durchaus zehn, 15 oder noch mehr Jahre HT verschrieben. Der RCT zur Kombinations-HT der WHI sollte 8,5 Jahre laufen, wurde jedoch nach knapp sechs Jahren abgebrochen, da das Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen und Brustkrebs den Nutzen durch vermiedene Frakturen und Darmkrebsfälle ausglich bzw. überstieg.

*Für die Primärprävention von chronischen Erkrankungen in der Postmenopause: Wie effektiv ist die HT bei postmenopausalen Frauen in der Vermeidung von Krankheiten, wie Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen? Besteht für Frauen in der Postmenopause, die eine HT erhalten, ein erhöhtes allgemeines Erkrankungsrisiko?*

Die im vorliegenden HTA-Bericht berücksichtigten Studien zeigten, dass ein bedeutender Effekt in der Vermeidung von Krankheiten durch die HT, das signifikant erniedrigte Risiko für Frakturen ist. Dies liegt um 24 % bis 27 % niedriger für Frauen, die HT bekommen als für Frauen ohne HT. Dies gilt auch für die häufig osteoporotisch bedingten Oberschenkelhalsfrakturen, die bei älteren Frauen zu längerer Immobilität und dadurch zum Tod führen können. Ebenfalls scheint die HT in der Postmenopause eine

Vermeidung von Darmkrebs zu bewirken: Frauen unter HT hatten ein 37 % erniedrigtes Risiko Dickdarm- oder Enddarmkrebs zu bekommen im Vergleich zu Frauen ohne HT.

Diesen Vorteilen stehen jedoch nicht unerhebliche Risiken gegenüber. Herz-Kreislaufkrankungen (insgesamt) treten mit 22 %iger und Schlaganfälle mit 41 %iger Wahrscheinlichkeit häufiger bei Frauen mit als bei Frauen ohne HT auf. Deutlicher, mit 111 % stieg dagegen das Risiko für venöse Thrombosen und Embolien. Weiterhin besteht für Frauen unter HT ein mit 24 % erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Positive oder negative Effekte in Bezug auf andere Karzinome lassen sich aus den berücksichtigten Studien nicht eindeutig erkennen.

Für zumindest eine fünfjährige Einnahme von kombinierter Estrogen + Gestagengabe bei Frauen in der Postmenopause mit intaktem Uterus lässt sich weder ein positiver noch ein negativer Einfluss auf die Lebenserwartung zeigen. Der Nutzen (reduziertes Risiko für Frakturen sowie Dick- und Enddarmkrebs) scheint nicht größer als die Risiken (erhöhtes Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen und Brustkrebs) der HT zu sein, so dass sie zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause nicht empfohlen werden kann. Es ist jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen, dass sich bei bestimmten Subgruppen von postmenopausalen Frauen oder bei anderen Präparaten ein anderes Nutzen-Risiko-Verhältnis ergeben könnte.

### **Wo besteht weiterer Forschungsbedarf?**

Zur Bewertung der HT in der Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen bei postmenopausalen Frauen gibt es bisher nur wenige qualitativ gute Studien von höchstem Evidenzgrad (RCT). Wie die Ergebnisse im vorliegenden HTA-Bericht zeigen, war für Frauen mit natürlicher Postmenopause und ohne schwere Grunderkrankungen zum Zeitpunkt der durchgeführten Literaturrecherche (März 2004) nur ein RCT zur Kombinationstherapie der WHI aus den USA publiziert, der umfassend Nutzen und Risiken dieser Therapieform zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen in der Postmenopause untersucht hat. Erste Ergebnisse eines weiteren WHI-RCT (zur Monotherapie) bei postmenopausalen Frauen ohne Uterus wurden erst nach unserer Literaturrecherche publiziert, entsprachen jedoch in ihrer Tendenz dem RCT zur Kombinations-HT. Die positiven Effekte durch HT in Bezug auf ein erniedrigtes Frakturrisiko, sowie das erhöhte Risiko für Brustkrebs bei Kombinations-HT scheinen daher gut belegt. Ebenso verdichten sich die Hinweise, dass HT nicht geeignet ist zur Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen, sondern im Gegenteil eher ein kardiovaskuläres Risikopotential besitzt. Auch für die HT in der Sekundärprävention (nicht Ziel des vorliegenden HTA-Berichts) zeigten Ergebnisse qualitativ guter Studien (z. B. HERS und WAVE), dass auch für Frauen mit bestehenden Herzerkrankungen die HT nicht geeignet ist, das Risiko für weitere Herz-Kreislaufkrankungen zu senken.

In Anbetracht der Ergebnisse der WHI-RCT und der sekundärpräventiven RCT wird es jedoch aus ethischen Gründen schwer werden, zukünftige HT-Studien zu ähnlichen Fragestellungen zu begründen. Auch dürfte die Akzeptanz potentieller Teilnehmerinnen an HT-Studien nicht mehr sehr hoch sein.

Den Forschungsbedarf für peri- / postmenopausale Frauen mit Hitzewallungen bzw. stark eingeschränkter Lebensqualität in der Lebensmitte haben wir unter 5.3.2.3 angesprochen. Für viele etwas ältere Frauen in der Postmenopause besteht zusätzlich Forschungsbedarf insbesondere zur Beantwortung der Frage: Wie setzen Frauen am besten die (Langzeit)-HT ab? Dies ist bei der hohen Zahl älterer Frauen mit Langzeit-HT in Deutschland sehr relevant. Hier gibt es nach unserer Kenntnis bisher keine kontrollierten Studien.

### **Zusammenfassung und Empfehlung**

Die Ergebnisse der ausgewerteten Artikel zeigen, dass die Kombinations-HT zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen bei Frauen in der Postmenopause nicht geeignet ist. Zur Vermeidung osteoporotischer Frakturen bzw. kardiovaskulärer Erkrankungen sollten die vorhandenen pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Alternativen berücksichtigt werden. Falls sich Frauen mit z. B. erhöhtem Osteoporoserisiko doch für eine HT entscheiden, sollte dies nur nach gründlicher Information über die Vor- und Nachteile dieser Therapie geschehen.



## 5.4 Ökonomische Bewertung

### 5.4.1 Methodik

Wie bei der Bewertung der medizinischen Effektivität zielte die Literaturrecherche auch bei der Bearbeitung der ökonomischen Fragestellungen darauf, sowohl Publikationen aus internationalen HTA-Einrichtungen als auch Primärstudien und Metaanalysen bzw. entscheidungsanalytische Modellierungen für die Beantwortung der Forschungsfragen aufzufinden. Insbesondere wurde Wert darauf gelegt, gesundheitsökonomische Studien für das deutsche Gesundheitssystem zu identifizieren, um das Problem der erschwerten Übertragbarkeit ausländischer Studienresultate, das sich häufig aus den abweichenden Anreiz- und Abrechnungsmechanismen der jeweiligen Gesundheitssysteme ergibt, zu minimieren.

#### 5.4.1.1 Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst Frauen, die zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen oder zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause mit Hormonen behandelt werden. Frauen mit Vorerkrankungen wie z. B. verschiedenen Krebserkrankungen oder kardiovaskulären Erkrankungen sowie Frauen, die sich bereits einer Hysterektomie unterzogen haben, werden im Rahmen der hier untersuchten Fragestellung nicht betrachtet.

#### 5.4.1.2 Literaturquellen

Die Methodik der Informationsgewinnung durch die vom DIMDI am 23. März 2004 durchgeführte breite systematische Literaturrecherche entspricht dem unter 5.3.1.2 geschilderten Vorgehen.

Diese Recherche ergab insgesamt 3834 Treffer, aus denen durch weitere Filterungen 112 Treffer für den Bereich Ökonomie generiert wurden. Aufgrund der umfangreichen Literatur wurde eine Einschränkung der zu verwendenden Literatur auf die Sprachen Englisch und Deutsch sowie auf den Publikationszeitraum 01. Januar 1999 bis 23. März 2004 nach Erstellung der Recherche vorgenommen. Hieraus resultierten schließlich 42 Treffer, die in die weitere Bewertung eingingen. Ergänzt wurde die Recherche durch Handsuche einschließlich der Internetseiten nationaler und internationaler Fachgesellschaften für Gynäkologie und Menopause.

#### 5.4.1.3 Bewertung der Information

Aus dem Titel bzw. der Zusammenfassung der durch die elektronische Literaturrecherche aufgefundenen Publikationen musste ersichtlich sein, dass sie für die Beantwortung der medizinischen und gesundheitsökonomischen Forschungsfragen einen Beitrag leisten können. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache, die sich mit dem Einsatz von Hormonen bei Frauen im Klimakterium und in der Postmenopause befassten.

Die Bewertung der methodischen Qualität von gesundheitsökonomischen Publikationen erfolgte anhand der Checkliste zur Beurteilung der methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Verfahren der German Scientific Work Group Technology Assessment for Health Care<sup>136</sup>. Die zu berücksichtigenden Kriterien bei der Beurteilung der gesundheitsökonomischen Studien verlangen präzise Angaben zu folgenden Bereichen:

- Fragestellung
- Evaluationsrahmen
- Analysemethoden und Modellierung
- Gesundheitseffekte
- Kosten
- Diskontierung
- Ergebnispräsentation
- Behandlung von Unsicherheiten
- Diskussion
- Schlussfolgerungen

Zudem wird auch die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Kontext des deutschen Gesundheitswesens bewertet.

Von der Beurteilung ausgeschlossen wurden Studien, die die genannten Kriterien nicht erfüllt haben. Die Ergebnisdarstellung erfolgt für jede einzelne eingeschlossene Publikation getrennt für die Bereiche Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen und Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause. Im Diskussionsteil werden die Einzelergebnisse zusammengeführt und im Kontext der Forschungsfragen behandelt.

## 5.4.2 Ergebnisse

Auf Basis der Literaturrecherche wurden insgesamt 42 Publikationen für den ökonomischen Berichtsteil identifiziert, die in die weitere Bewertung eingingen. Die Recherche ergab, dass zur Beurteilung der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen und zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen in der Postmenopause bislang keine relevanten HTA-Berichte in deutscher oder englischer Sprache vorliegen.

Von den per Suchstrategie ermittelten Artikeln erfüllten lediglich sechs Publikationen die Auswahlkriterien. Über die Handsuche konnte eine weitere Quelle identifiziert werden, sodass zur Beantwortung der Forschungsfragen für den Bereich „Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen“ zwei und für den Bereich „Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen in der Postmenopause“ fünf Studien beschrieben und bewertet werden.

### 5.4.2.1 Berücksichtigte Publikationen zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen

Titeldaten	Art der Publikation	Gegenstand der Publikation
Ryan N, Rosner A: <b>Quality of life and costs associated with micronized progesterone acetate in hormone replacement therapy for nonhysterectomized, postmenopausal women.</b> In: Clinical Therapeutics 23 (2001) Nr. 7, S. 1099-1115 <sup>281</sup> .	Kosteneffektivitätsstudie	Vergleich zweier unterschiedlicher Gestagene als Zusatz („add-on“) zur Estrogengabe hinsichtlich der Effekte auf Gesundheitsoutcomes, Lebensqualität und Kosten bei postmenopausalen Frauen
Coyle D, Cranney A, Tugwell P: <b>Economic Evaluation of Norethisterone Acetate / Ethinylestradiol (FemHRT®) for Women with Menopausal Symptoms.</b> In: PharmacoEconomics 21 (2003) Nr. 9, S. 661-669 <sup>92</sup> .	Kostennutzwertstudie	Vergleich zweier unterschiedlicher Estrogen + Gestagen-Kombinationspräparate zur Kontrolle vasomotorischer Symptome (Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche) sowohl als Therapie der 1. als auch als Therapie der 2. Wahl

#### 5.4.2.1.1 Ryan et al. (2001)

Ryan N, Rosner A: **Quality of life and costs associated with micronized progesterone acetate in hormone replacement therapy for nonhysterectomized, postmenopausal women**, in: Clinical Therapeutics 23 (2001) Nr. 7, S. 1099-11<sup>281</sup>.

#### Zielsetzung

Die Studie untersucht die mit der Gabe eines natürlichen mikronisierenden Progesterons (MP) als Zusatz („Add-On“) -Therapie zu Estrogenen verbundenen Auswirkungen auf Lebensqualität, klimakterische Symptome und Kosten im Vergleich zur Gabe von Medroxyprogesteronacetat (MPA) zur HT postmenopausaler Frauen vor dem Hintergrund der kanadischen Verhältnisse. Die Durchführung der Studie wurde finanziell unterstützt von Schering Canada Inc.

#### Methodik

Die randomisierte, offene Parallelgruppenstudie mit fixer Dosis wurde im Zeitraum November 1995 bis Ende Juli 1996 in zwölf verschiedenen Zentren Kanadas durchgeführt. Eingeschlossen wurden 182 gesunde postmenopausale, nicht hysterektomierte Frauen im Alter von 45 bis 65 Jahren mit folgenden Merkmalen: Körpergewicht mit einer Abweichung von bis zu 30 % bezogen auf das Idealgewicht bei Körpergröße, Zurückliegen der letzten Blutung sechs Monate oder länger, Zeichen eines Estrogenmangels sowie postmenopausale Hormonspiegel im Serum (follikelstimulierendes Hormon > 40 IU/L, Estradiol < 110 ng/L). Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die sich einer bilateralen Ovariectomie unterzogen hatten oder die innerhalb des Drei-Monatszeitraums Hormone,

Glukokortikoide oder Kognition oder Vigilanz beeinflussende Medikamente genommen hatten. Alle Patientinnen erhielten 0,625 mg konjugierte equine Estrogene der Marke Premarin® an den Tagen 1 bis 25 in einem 30-tägigen Zyklus. Je nach Randomisierung erhielten die Frauen zusätzlich entweder 200 mg eines natürlichen mikronisierenden Progesterons (MP) der Marke Prometrium® (89 Patientinnen) oder 5 mg MPA der Marke Provera® (93 Patientinnen) vom zwölften bis zum 25. Tag des Zyklus. Primärer Studienendpunkt war die Lebensqualität, die mit Hilfe zweier generischer Instrumente - Short-Form 36, Nottingham Health Profile (SF-36, NHP) - und dem zustandsspezifischen Women's Health Questionnaire (WHQ) bei „Baseline“ und nach neun Monaten (SF-36) sowie zusätzlich nach drei und sechs Monaten (NHP, WHQ) gemessen wurde. Blutungsmuster, Compliance, klimakterische Symptome und Kosten wurden als sekundäre Ergebnisparameter betrachtet. Tägliche Angaben zu Blutungen, Studienmedikation, klimakterischen Symptomen und Gesundheitsressourcenverbrauch wurden über den Neun-Monatszeitraum in Patiententagebüchern festgehalten. Häufigkeit und Schwere klimakterischer Symptome wurden mittels Kupperman-Index bewertet, Therapiecompliance mittels Tablettenzählung nach drei, sechs und neun Monaten. 14 Patientinnen der MP-Gruppe und 13 Patientinnen der MPA-Gruppe beendeten die Studie nicht.

Die Kostenbetrachtung erfolgt aus der gesellschaftlichen Perspektive. Eingeschlossen sind die direkten Kosten der Studienmedikation, Kosten des Monitoring der HT, Kosten begleitender Medikation, Kosten ambulanter Ressourcen, „Out-of-pocket“-Ausgaben und Kosten in Form von Zeitverlusten von Pflegekräften sowie indirekte Kosten in Form von Zeitverlusten von Patientinnen. Die Kosten werden in kanadischen Dollar unter Angabe des Preisjahres 1997 ausgedrückt. Die der Kostenkalkulation zugrunde liegenden Ressourcenverbrauchsdaten entstammen den Patiententagebüchern. Die Preisgerüste sind folgenden Quellen entnommen:

- Arzneimittel zur HT (Tagesdosis zuzüglich zehnpromutigem Preisaufschlag und Rezeptgebühren): Estrogen Premarin® und (MPA) Provera® Ontario Drug Benefit Formulary von 1996, (MP) Prometrium® PPS® listing of pharmaceutical company prices von 1997.
- Überwachung der HT: Bilaterale Mammographie, ärztliche Nachfolgeuntersuchung, PAP-Abstrich, Standard-Bluttest, Bestimmung Low-density Lipoprotein (LDL), Hämoglobin und Hämatokrit Ontario Health Insurance Plan (OHIP) Schedule of Benefits von 1992.
- Kosten der Begleitmedikation: z. B. Analgetika, antiinfektiöse Wirkstoffe, Erkältungs- oder Gripetherapie etc. je nach Verfügbarkeit zuzüglich Preisaufschlägen und Rezeptgebühren Ontario Drug Benefit Formulary von 1996, Rep-Pharm Inc Catalogue 2 von 1997 oder Sockelpreise örtlicher Apotheken.
- Gebühren ambulanter Untersuchungen OHIP Schedule of Benefits von 1992, stationärer Untersuchungen, Labortests und -verfahren sowie Behandlung in der Notaufnahme Literaturangaben.
- „Out-of-pocket“-Ausgaben: Kosten weiblicher Hygieneprodukte (geschätzter Verbrauch bei leichter bis moderater Blutungsintensität multipliziert mit den Sockelpreisen örtlicher Apotheken bezogen auf eine fixe Durchschnittsmenge des Produktes pro Jahr), behandlungsbezogene Reisekosten.
- Produktivitätsausfälle (Patientinnen und Pflegekräfte): Durchschnittlicher kanadischer gewerblicher Wochenlohnsatz Statistics Canada von 1997.

Die statistische Analyse der demographischen und „Baseline“-Daten erfolgt mittels Chi<sup>2</sup>- und t-Test. Die aus dem SF-36 generierten Lebensqualitätsdaten werden unter Nutzung der „Baseline“-Daten als Kovariaten einer multivariaten Kovarianzanalyse unterzogen, die mittels NHP und WHQ erhobenen Lebensqualitätsdaten werden mittels posthoc t-Test analysiert, um einzelne relevante Dimensionen zu vergleichen. Zur Überprüfung der Robustheit der Studienergebnisse werden für die Parameter „Kontinuierliche Kosten der HT“ und „Gesamtgesellschaftliche Kosten der gesamten Zeiteinbußen für alle Patientinnen für neun Monate“ Einwegsensitivitätsanalysen vorgenommen.

## Ergebnis

Die HT mit konjugierten equinen Estrogenen (0,625 mg/Tag) für 25 Tage eines 30-tägigen Zyklus plus entweder MP (200 mg/Tag) oder MPA (5 mg/Tag) für 14 Tage des Zyklus verbessert die wahrgenommene Lebensqualität der postmenopausalen Frauen. Dabei weisen die mit mikronisiertem Progesteron behandelten Frauen im Vergleich zu den Frauen, die MPA erhielten, bessere Punktwerte in den Dimensionen menstruelle Probleme und kognitiver Bereich des WHQ auf. Signifikant mehr Frauen der MP-Gruppe waren amenorrhöisch, die Compliance betrug 93 % für die MP-Gruppe bzw. 94 % für die MPA-Gruppe. Hinsichtlich der Kosten der beiden Therapiealternativen pro Patientin

konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. Die Ergebnisse der Kostenanalyse sind in der folgenden Tabelle im Einzelnen aufgeführt.

**Tabelle 34: Behandlungsbezogene gesamtwirtschaftliche Kosten der neunmonatigen HT mit Estrogen plus MP oder MPA.**

<b>Standardisierte Kosten für 9 Monate pro Patientin (1997 Can-D)</b>		
	Estrogen + MP	Estrogen + MPA
Arzneimittel zur HT	164 ± 15	92 ± 7
Monitoring der HT	131 ± 12	132 ± 8
Begleitmedikation	10 ± 27	14 ± 44
Ambulante medizinische Ressourcen	25 ± 72	26 ± 110
„Out-of-pocket“-Ausgaben	26 ± 21	40 ± 32
Arbeitszeiteinbußen (Patientinnen und Pflegekräfte)	12 ± 66	56 ± 267
<b>Gesamtkosten</b>	<b>367 ± 120</b>	<b>360 ± 369</b>

CAN-D = Kanadischer Dollar. HT = Hormontherapie. MP = Mikronisiertes Progesteron. MPA = Medroxyprogesteronacetat.

## Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Autoren folgern, dass die Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie die empfohlene Behandlung für nicht hysterektomisierte postmenopausale Frauen ist. Wobei Frauen, die eine HT mit Estrogen + MP erhalten, wahrscheinlich eine höhere Lebensqualität wahrnehmen, als mit MPA behandelte Frauen. Zwar steigen die Behandlungskosten bei jeglichem Zusatz von Wirkstoffen zur Estrogen-therapie, in die adäquate Kalkulation der Gesamtbehandlungskosten ist daneben aber die Verwendung anderer medizinischer und nicht medizinischer Ressourcen einzubeziehen. So werden in der vorliegenden Studie die höheren Kosten für MP gegenüber MPA durch Einsparungen in den „Out-of-pocket“-Ausgaben sowie geringere Produktivitätsausfälle aufgewogen.

Die Autoren validieren ihre Ergebnisse durch Bezug zu anderen Studien.

Als Einschränkungen der Studienqualität geben die Autoren folgende Sachverhalte an: (1) Mit den bei Studienbeginn verfügbaren standardisierten Lebensqualitätsfragebögen konnte kein für das Klimakterium oder die Postmenopause krankheitsspezifischer Lebensqualitätsfragebogen genutzt werden. Aufgrund der allgemeinen Natur dieser Instrumente könnten kleinere, aber klinisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsalternativen nicht erfasst worden sein. Mit der Einführung des MENQOL (Menopause-Specific Quality-of-Life)-Questionnaire steht nun ein krankheitsspezifischer Lebensqualitätsfragebogen zur Verfügung, der in weiteren Studien als sensitiveres Messinstrument eingesetzt werden sollte. (2) Das multizentrische Studiendesign erzeugt durch die Zusammenfassung von Daten unterschiedlicher Zentren einen inhärenten Grad an Variabilität. Insbesondere für Ressourcenverbrauchsdaten, die aus Zentren mit unterschiedlichen Ressourcenverbrauchsmustern stammen, könnte daher die Standardabweichung vom Mittelwert für die gesamte Gruppe erhöht sein und nicht die realen Bedingungen reflektieren. (3) Die Autoren räumen ein, dass aufgrund des offenen Studiendesigns die ärztliche Symptombewertung einem Bias unterliegen könnte; die Verwendung der Lebensqualitätsfragebögen solle diesen verzerrenden Einfluss aber korrigieren. (4) Obwohl laut Studienprotokoll ausdrücklich postmenopausale Frauen, deren letzte Menstruation mindestens sechs Monate zurücklag, eingeschlossen wurden, reflektieren die innerhalb der Dimension „menstruelle Probleme“ des WHQ erhobenen „Baseline“-Werte die Existenz menstrueller Probleme bei Patientinnen. Daher sind die in dieser Dimension gezeigten Veränderungen im Vergleich zu „Baseline“ nicht nur auf Veränderungen bezüglich vaginaler Blutungen, sondern auch auf Veränderungen bezüglich menstrueller Probleme zurückzuführen. Die Werte in der Dimension „menstruelle Probleme“ des WHQ deuten darauf hin, dass mit MP behandelten Frauen nach neunmonatiger Behandlung im Vergleich zur MPA-Gruppe eine Verbesserung der Lebensqualität erfuhren. Dieses Ergebnis könnte aber auf die signifikant höhere Anzahl von amenorrhöischen Frauen in der MP-Gruppe zurückzuführen sein.

## Kommentar

Die Studie gibt eine dem Wissenstand entsprechende und in den Schlussfolgerungen konsistente Antwort auf die Fragestellung, allerdings erweist sich keine der untersuchten Therapiealternativen als signifikant ökonomisch vorteilhaft. Zudem sind die Ergebnisse der Studie aufgrund der die kanadischen Verhältnisse widerspiegelnden Preis- und Mengengerüste nicht ohne weiteres auf

Deutschland übertragbar. Jedoch eröffnet die nicht aggregierte Darstellung der inkrementellen Kosten und Konsequenzen der beiden untersuchten Therapiealternativen potentiellen Nutzern der Studie bei transparenter Datenlage die Möglichkeit, diejenigen Kosten und Gesundheitsoutcomes zu selektieren, die für ihre jeweils spezifischen Bedürfnisse relevant sind bzw. innerhalb der Analyse ihre eigenen Kosten-, Ressourcenverbrauchsdaten und andere Outcomes zu substituieren. Intransparent ist hier die Angabe der bewerteten Produktivitätsausfälle von Pflegekräften und Patientinnen in einer Größe, da es sich bei ersteren um eine Komponente der direkten und bei letzteren um indirekte Kosten handelt. Neben den von den Autoren angeführten Einschränkungen der Studienqualität schränkt die geringe Fallzahl in den beiden Therapiealternativen die Aussagefähigkeit der Studie weiter ein. Des Weiteren scheinen auch perimenopausale Frauen eingeschlossen worden sein. Für die Beantwortung der in diesem HTA-Bericht untersuchten Fragestellung wäre die Angabe der exakten Häufigkeit der Hitzewallungen pro Tag wünschenswert, um genauere Aussagen zur Wirkung der HT auf die Verminderung von Hitzewallungen als spezifischem Symptom des Klimakteriums zu gewinnen. Es wurden jedoch nur aggregierte Werte mittels Kupperman-Index angegeben, der neben den spezifischen auch viele unspezifische Symptome des Klimakteriums wie Kopfschmerzen, Stimmungsschwanken u. a. erfasst, allerdings sind die vasomotorischen Symptome bei der Bestimmung dieses Indexes am stärksten gewichtet<sup>207</sup>.

#### **5.4.2.1.2 Coyle et al. (2003)**

Coyle D, Cranney A, Tugwell P: **Economic Evaluation of Norethisterone Acetate / Ethinylestradiol (FemHRT® for Women with Menopausal Symptoms**, in: Pharmacoeconomics 21 (2003) Nr. 9, S. 661-669<sup>92</sup>.

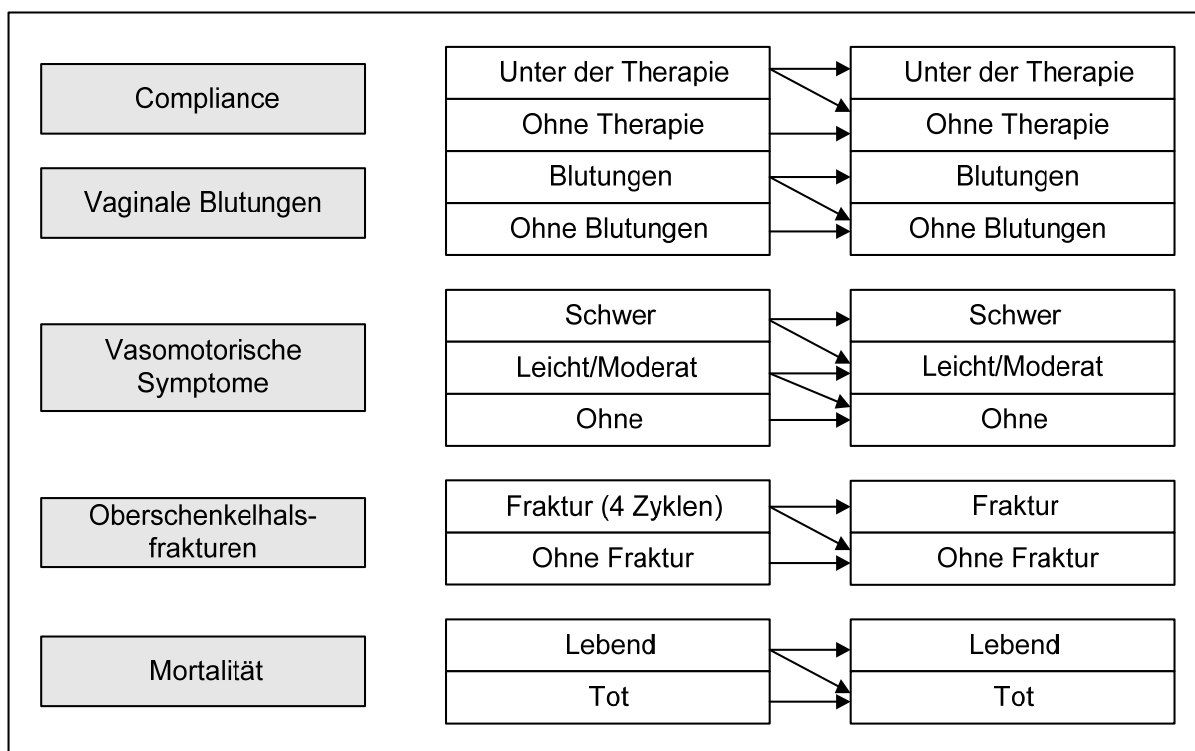
#### **Zielsetzung**

Die Studie untersucht die Kosteneffektivität der kombiniert-kontinuierlichen oralen Gabe von 1 mg Norethisteronacetat und 5 µg Ethinylestradiol (NETA / EE) (FemHRT®) - einer Handelsmarke der Pfizer Canada Inc. - im Vergleich zu den Behandlungsalternativen „Gabe von 0,625 mg konjugierten equinen Estrogenen und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (CEE / MPA)“ und „ohne Therapie“ zur Kontrolle vasomotorischer Symptome (Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche) und der Zeit bis zur Amenorrhoe bei Frauen in der Menopause sowohl als Therapie der ersten als auch als Therapie der zweiten Wahl. Die Durchführung der Studie wurde finanziell unterstützt von Pfizer Canada Inc.

#### **Methodik**

Die Kostennutzwertanalyse der drei Behandlungsalternativen für die Altersgruppe 50-jähriger Frauen in der Menopause basiert auf einem Markov-Modell mit einer Zykluslänge von drei Monaten, der Zeithorizont berücksichtigt eine Restlebenserwartung bis zum Alter von 100. Für die Basisfallanalyse nehmen die Autoren eine Therapiedauer von bis zu fünf Jahren für Frauen mit Compliance an. Weiterhin wird angenommen, dass NETA / EE zur „Second-Line“-Therapie eingesetzt wird, wenn die Frauen nach sechs Monaten der Therapie der ersten Wahl nicht mehr compliant sind.

Innerhalb des Modells werden Gesundheitszustände im Bezug auf das Auftreten bzw. Ausbleiben vaginaler Blutungen, vasomotorischer Symptome und Oberschenkelhalsfrakturen berücksichtigt, die direkt mit der Therapiecompliance der Frauen in Zusammenhang stehen, die Übergangswege sind in der folgenden Abbildung 3 dargestellt:

Abbildung 3: Struktur des entscheidungsanalytischen Modells bei Coyle et al.<sup>92</sup>.

Die Studie wird aus Perspektive der Kostenträger durchgeführt und berücksichtigt die direkten medizinischen Kosten der Behandlung für medikamentöse Therapie, Oberschenkelhalsfrakturen, vaginale Blutungen und vasomotorische Symptome, während indirekte Kosten unberücksichtigt bleiben.

**Die auftretenden Kosten werden in Kanadischen Dollar (Can-D) mit Bezugsjahr 1999 kalkuliert.** Die Therapiekosten werden für die Behandlungsstrategie CEE / MPA als Summe der Kosten der Einzelwirkstoffe CEE und MPA basierend auf dem Ontario Drug Benefit Formulary von 1999, die für NETA / EE auf Grundlage des vorgeschlagenen Listenpreises zuzüglich Preiszuschlag und Rezeptgebühr geschätzt. Über die Behandlungskosten, die mit durch HT zusammenhängenden fortgesetzten Blutungen einhergehen sowie über nicht durch HT verursachte zusätzliche Kosten durch die Behandlung von Frauen mit schweren vasomotorischen Symptomen liegen wenige Informationen vor. Daher treffen die Autoren innerhalb ihres Analysemodells für diese Kosten folgende Annahmen: Für Frauen, die auch nach sechs Monaten noch Blutungen hatten wird angenommen, dass 10 % dieser Frauen eine B s MENQOL (Menopause-Specific Quality-of-Life)-Questionnaire wird angenommen, dass keine Kosten zur Behandlung leichter bis moderater vasomotorischer Symptome entstehen. Durch Oberschenkelhalsfrakturen verursachte Kosten werden auf Grundlage einer 2001 publizierten Studie<sup>349</sup> an 504 Patientinnen in Hamilton, Ontario, geschätzt, unter der Annahme, dass 58 % der Gesamtkosten wie in der Studie in den ersten drei Monaten nach Auftreten der Fraktur aufgrund der initialen Hospitalisierung und jeweils weitere 14 % in den nächsten drei Dreimonatszyklen anfallen. Als Effektivitätsparameter verwenden die Autoren qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALY).

Entsprechend dem Design des analytischen Entscheidungsmodells werden Nutzwertdaten für die folgenden Gesundheitszustände angegeben: ohne Probleme (Fehlen von vasomotorischen Symptomen, vaginalen Blutungen und Oberschenkelhalsfrakturen), Oberschenkelhalsfrakturen, schwere vasomotorische Symptome, leichte bis moderate vasomotorische Symptome sowie vaginale Blutungen. Die Schätzung der Nutzwerte berücksichtigt die Nutzenveränderungen, die eine Patientin beim Durchlaufen der unterschiedlichen Gesundheitszustände erfährt. Für den Fall von Kombinationszuständen nimmt die Basisfallanalyse ein multiplikatives Modell an – ähnlich dem, das bei der Schätzung von Nutzwerten für den Health Utility Index verwendet wird. Schätzungen der Oberschenkelhalsfrakturen und vaginalen Blutungen zugeordneten Nutzwerte wurden auf Basis einer Subpopulation von Patientinnen mit Osteoporose einer parallel am Ottawa Hospital durchgeführten

Studie vorgenommen (visuelle Analogskala-, Standard-Gamble-Methode). Die vasomotorischen Symptomen zugeordneten Nutzwerte basieren auf mittels „Time-Trade-Off“-Methode ermittelten Nutzwerten einer Studiengruppe von 63 Frauen aus einer 1993 veröffentlichten Studie. Tabelle 35 gibt einen Überblick über die in die Modellierung einfließenden Kosten und Nutzwerte:

**Tabelle 35: Mit den einzelnen Ereignissen assoziierte Kosten und Nutzwerte.**

Ereignis	Kosten pro 3-Monatszyklus (Can-D); Werte von 1999	Nutzwerte
Schwere klimakterische Symptome	25,00	0,64
Leichte bis moderate vasomotorische Symptome	0	0,85
Vaginale Blutung	14,90 „One-off costs“ lediglich für Frauen, die nach 6 Monaten Blutungen hatten	0,99
Oberschenkelhalsfraktur (nach Altersgruppen)	8863 bis 16806 (erster Zyklus)	0,44
	239 bis 4057 (zweiter bis vierter Zyklus)	
NETA / EE (FemHRT <sup>®</sup> )	81,75	
CEE / MPA	22,53	
Keine Ereignisse		1,00

Can-D = Kanadischer Dollar. NETA / EE (FemHRT<sup>®</sup>) = 1 mg Norethisterone-(Norethindrone-)Acetat und 5 µg Ethinylestradiol. CEE / MPA = 0,625 mg konjugierte equine Estrogene und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat.

Basierend auf der unter 0 beschriebenen Studie von Utian et al.<sup>328</sup> wird angenommen, dass zu Behandlungsbeginn 53 % der Patientinnen schwere und 47 % leichte vasomotorische Symptome aufweisen, für die „Second-Line“-Therapie wird angenommen, dass alle Patientinnen von schweren vasomotorischen Symptomen betroffen sind.

Die Pfad- und Übergangswahrscheinlichkeiten für die Effekte der Therapiealternative NETA / EE auf klimakterische Symptome (Häufigkeit von Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche) innerhalb des Modells basieren auf Daten zweier placebokontrollierter Studien (der RCT von Speroff et al.<sup>313</sup> wird unter 0 beschrieben). Für die Alternative CEE / MPA nehmen die Autoren dieselben Werte an, da in der Studie von Greendale et al. (1998) gezeigt werden konnte, dass unterschiedliche Formen der Estrogenbehandlung nicht zu signifikanten Unterschieden in der Kontrolle vasomotorischer Symptome führen. Die Wahrscheinlichkeit unter der HT auftretender Blutungen sowie Ausgangswahrscheinlichkeiten für Oberschenkelhalsfrakturen - basierend auf einer Datenanalyse zu altersspezifischen Inzidenzraten für Oberschenkelhalsfrakturen - sind ebenfalls der Literatur entnommen. Altersspezifische Todeswahrscheinlichkeitsraten sind den Sterbetafeln aus Statistics Canada von 1990 bis 1992 entnommen. Die Rate der Therapiecompliance nach sechs Monaten der Behandlung basiert auf einer Analyse der Canadian claims data von Brogan Inc. Ausgehend von der Annahme, dass Compliance eine Funktion von Blutungen und vasomotorischen Symptomen ist, wird im Modell eine höhere Compliance unter der Therapie mit NETA / EE angenommen.

Die Diskontierung der Kosten und Nutzen wird mit einer Rate von 5 % pro Jahr vorgenommen. Die Robustheit der Modellergebnisse wird durch Sensitivitätsanalysen für die folgenden Szenarien geprüft (Basisfall, ein Jahr Therapie, keine Kosten im Zusammenhang mit Blutungen oder schweren vasomotorischen Symptomen, keine Kosten- oder Nutzwertverluste im Zusammenhang mit Blutungen, kein Nutzen in Form einer Verminderung von Oberschenkelhalsfrakturen bei irgendeiner Therapie, nur schwere vasomotorische Symptome, Diskontierungsraten von 0 % und 3 %). Zusätzlich werden mittels Schwellenwertanalyse die mit inkrementellen Kosten von Can-D 50000 (entspricht Euro 31566, Bezugsjahr 1999) pro QALY zu erzielende Erhöhung der Compliance und Ausweitung der täglichen Kosten für NETA / EE ermittelt. Zur besseren Übersicht sind die Umrechnungskurse in Tabelle 45 enthalten.

### Ergebnis

Die Behandlung mit NETA / EE als „First“- und als „Second-Line“-Therapie führte sowohl im Vergleich zur Therapie mit CEE / MPA als auch zur Alternative „keine Therapie“ zu einem Anstieg der Kosten (steigende Kosten der HT, Verminderung der Kosten für die Behandlung vasomotorischer Symptome, vaginaler Blutungen und Oberschenkelhalsfrakturen) mit gleichzeitigem Anstieg der QALY wie in der

folgenden Tabelle 36 dargestellt. Daraus resultieren inkrementelle Kosten der Therapie der ersten Wahl mit NETA / EE pro gewonnenem QALY im Vergleich zur Alternative „keine Therapie“ von Can-D 2200 und von Can-D 20300 (entspricht Euro 1389 bzw. Euro 12816) im Vergleich zur Therapieoption CEE / MPA. Wird NETA / EE zur „Second-Line“-Therapie eingesetzt, liegen die inkrementellen Kosten pro gewonnenem QALY im Vergleich zu „keiner „Second-Line“-Therapie“ bei Can-D 900 und Can-D 16400 (entspricht Euro 568 bzw. Euro 10354) verglichen mit CEE / MPA als „Second-Line“-Therapie.

**Tabelle 36: Kosteneffektivität von NETA / EE ausgedrückt in Can-D, 1999er Werte.**

	NETA / EE	CEE / MPA	Keine Behandlung
<b>Therapie der 1. Wahl</b>			
Lebenslange Kosten	2800	2200	2100
Lebenslange QALY	15,29	15,26	14,96
Inkrementelle Kosten pro gewonnenem QALY durch die Behandlung mit NETA / EE		20300	2200
<b>Therapie der 2. Wahl</b>			
Lebenslange Kosten	2600	2200	2200
Lebenslange QALY	14,98	14,96	14,59
Inkrementelle Kosten pro gewonnenem QALY durch die Behandlung mit NETA / EE		16400	900

Can-D = Kanadischer Dollar. NETA / EE (FemHRT<sup>®</sup>): 1 mg Norethisterone-(Norethindrone-)Acetat und 5 µg Ethinylestradiol. CEE / MPA: 0,625 mg konjugierte equine Estrogene und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen konnten für alle untersuchten Szenarien die Robustheit der initialen Studienergebnisse bestätigen. Die durchgeführten Schwellenwertanalysen bestätigen, dass auch bei einer substantiellen Erhöhung der täglichen Kosten der NETA / EE-Medikation die Kosten pro gewonnenem QALY unter Can-D 50000 bleiben würden. Allerdings muss die Therapie mit NETA / EE im Vergleich zur Therapieoption CEE / MPA zu einer verbesserten Compliance von mindestens 13 % als Therapie der ersten Wahl und 5 % als „Second-Line“-Therapie führen, um kosteneffektiv zu sein.

### Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Therapie mit NETA / EE zur Kontrolle vasomotorischer Symptome (Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche) und der Zeit bis zur Amenorrhoe bei Frauen im Klimakterium im Vergleich zur Strategie „keine Therapie“ sowohl als Therapie der ersten als auch der zweiten Wahl kosteneffektiv ist. Zudem ist NETA / EE unter der Annahme einer um 5 % erhöhten Therapiecompliance als Ergebnis einer besseren Blutungskontrolle für Frauen, die wegen der verlängerten Zeit bis zur Amenorrhoe CEE / MPA nicht nehmen oder die Therapie mit CEE / MPA nicht fortsetzen möchten, eine geeignete kosteneffektive Therapieoption. Dabei könnte NETA / EE im Vergleich zu CEE / MPA eine geeignete und kosteneffektive Alternative zur Therapie der ersten Wahl sein, wenn eine verbesserte Therapiecompliance von 13 % angenommen wird.

Die Autoren nehmen in ihrer Diskussion Bezug auf die WHI-Studienergebnisse, die bei Frauen in der Postmenopause im Zusammenhang mit HT ein erhöhtes Risiko von Herzinfarkt und Lungenembolie feststellten, und grenzen ihre Studienergebnisse mit folgenden Argumenten ab: (1) Der Anstieg erwies sich bezogen auf alle Ereignisse als gering (19 Fälle pro 10000 Therapiejahre). (2) Die WHI-Studie schloss perimenopausale Frauen, die im Fokus der hier diskutierten Studie lagen, nicht ein.

Der in dieser Studie ausgewiesene geringe Einfluss von Oberschenkelhalsfrakturen – der Ein- bzw. Ausschluss von Frakturen resultierte nicht in signifikant unterschiedlichen Ergebnissen – wird in erster Linie auf die geringe Inzidenz von Frakturen in der untersuchten Altersgruppe zurückgeführt. Weiterhin leiten die Autoren daraus ab, dass der Einfluss anderer Frakturen mit signifikant geringeren Krankheits- und Ressourcenkonsequenzen auf die Ergebnisse noch geringer sein würde.

Als Einschränkungen der Studienqualität werden von den Autoren grundsätzliche Schwächen von Modellierungsstudien angeführt, wobei die Robustheit der Analyseergebnisse bei Veränderung der Modellannahmen allerdings durch Anwendung umfangreicher Sensitivitätsanalysen geprüft worden



ist: So reagierten z. B. trotz unklarer mit vaginalen Blutungen assoziierten Kosten und Nutzwerte die Ergebnisse nicht sensitiv, wenn keine Kosten oder Nutzwerteffekte angenommen wurden. Die Modell-ergebnisse zeigten sich nicht sensitiv auf Variationen der Diskontierungsrate, Therapiedauer, Effekt der Therapie auf die Frakturen und die relative Wirksamkeit von NETA / EE, aber auf die Annahmen bezüglich einer Verbesserung der patientinnenseitigen Compliance bei Gabe von NETA / EE.

Obwohl die Autoren aufgrund der unzureichenden Datenlage innerhalb ihres Modells indirekte Kosten nicht berücksichtigen konnten, führen sie an, dass die Ergebnisse dieser Modellierungsstudie näherungsweise auch zur Beurteilung der Kosteneffektivität der betrachteten Alternativen aus volkswirtschaftlicher Perspektive heranzuziehen seien. Dies begründen sie mit den wahrscheinlich als sehr gering anzusetzenden indirekten Kosten (in Form von Produktivitätsausfällen), die mit vaginalen Blutungen, vasomotorischen Symptomen sowie Oberschenkelhalsfrakturen - für die die Inzidenz innerhalb der hier untersuchten Altersgruppe gering ist - einhergehen.

### Kommentar

Die Studie liefert eine dem Wissensstand entsprechende suffiziente Antwort auf die Fragestellung. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die Pfad- und Übergangswahrscheinlichkeiten der Therapiealternative NETA / EE für die Zielgröße Häufigkeit der Hitzewallungen u. a. auf der unter der im medizinischen Teil dieses HTA-Berichts beschriebenen Studie von Speroff et al. (2000) basieren. Wegen der dort bei „Baseline“ vorliegenden deutlichen Ungleichverteilungen zwischen den Gruppen bezüglich der mittleren Anzahl der Hitzewallungen pro Woche sowie des Anteils aktueller Raucherinnen, bleibt unklar, inwieweit die medizinische Wirksamkeit durch Dosierung, Anzahl der Hitzewallungen, den Anteil der Raucherinnen oder andere Faktoren beeinflusst worden ist. Insofern könnte die Aussagekraft der Kostennutzwertstudie eingeschränkt sein.

Grundsätzlich ist die Übertragung der Studienergebnisse auf Deutschland durch die dem Modell zugrunde liegenden epidemiologischen Daten und Kostenstrukturen, die die kanadischen Verhältnisse repräsentieren, nur eingeschränkt möglich. Neben der Nutzung von für Deutschland spezifischen Daten innerhalb des Modells, ist für die im Rahmen dieses HTA-Berichts untersuchte Fragestellung insbesondere die Methodik zur Ableitung der einzelnen Gesundheitszuständen zugeordneten Nutzwerte interessant, um die Aussagefähigkeit künftiger Ergebnisse zu erhöhen.

#### 5.4.2.2 Berücksichtigte Publikationen zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause

Titel Daten	Art der Publikation	Gegenstand der Publikation
Zethraeus N, Johannesson M, Jönson B: <b>A computer model to analyse the cost-effectiveness of hormone replacement therapy.</b> In: International Journal of Technology Assessment in Health Care 15 (1999) Nr. 2, S. 352-365 <sup>361</sup> .	Kostennutzwertstudie	Anwendung der HT zur präventiven Behandlung asymptomatischer peri- und postmenopausaler Frauen mit intaktem Uterus. Die Studie untersucht auch hysterektomierte Frauen, die aber im Rahmen der in diesem HTA-Bericht untersuchten Fragestellung nicht berücksichtigt werden.
Zethraeus N, Lindgren P, Johnell O, Jönsson B.: <b>A computer model to analyse the cost-effectiveness of hormone replacement therapy - a revised version.</b> In: SSE / EFI Working Paper Series in Economics and Finance, at the Stockholm School of Economics, Working Paper Nr. 368, March 2000 <sup>362</sup> .	Kostennutzwertstudie	Update der vorangegangenen Untersuchung.
Armstrong K, Chen TM, Albert D, Randall TC, Sanford S: <b>Cost-effectiveness of raloxifene and hormone replacement therapy in postmenopausal women: Impact of breast cancer risk.</b> In: Obstetrics and Gynecology 98 (2001) Nr. 6: S. 996-1003 <sup>43</sup> .	Kostennutzwertstudie	Anwendung der HT zur Prävention von Langzeitkomplikationen infolge Estrogenmangels bei gesunden postmenopausalen Frauen. Die gleichfalls in dieser Analyse berücksichtigte Therapie mit Raloxifen wird aufgrund der Fragestellung dieses HTA-Berichts nicht berücksichtigt.

### Fortsetzung: Berücksichtigte Publikationen zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause

Titeldaten	Art der Publikation	Gegenstand der Publikation
Fleurence R, Torgerson DJ, Reid DM: <b>Cost-effectiveness of hormone replacement therapy for fracture prevention in young postmenopausal women: An economic analysis based on a prospective cohort study.</b> In: Osteoporosis International 13 (2002) Nr. 8: S. 637-643 <sup>127</sup> .	Kosteneffektivitätsstudie	Anwendung einer nicht näher spezifizierten HT zur Prävention von Frakturen bei postmenopausalen Frauen zwischen 45 und 54 Jahren mit hohem Frakturrisiko.
Mullins CD, Ohsfeldt RL: <b>Modeling the annual costs of postmenopausal prevention therapy: raloxifene, alendronate, or estrogen-progestin therapy.</b> In: Journal of managed care pharmacy : JMCP 9 (2003) Nr. 2: S. 150-158 <sup>246</sup> .	Kostennutzwertstudie	Anwendung einer Estrogen+Gestagen-Kombination zur Prävention von Osteoporose bei gesunden postmenopausalen Frauen. Die gleichfalls in dieser Analyse berücksichtigten Therapiearme Raloxifen und Alendronat werden aufgrund der Fragestellung dieses HTA-Berichts nicht berücksichtigt.

HT = Hormontherapie. HTA = Health Technology Assessment.

#### 5.4.2.2.1 Zethraeus et al. (1999)

Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B: **A computer model to analyse the cost-effectiveness of hormone replacement therapy**, in: International Journal of Technology Assessment in Health Care 15 (1999) Nr. 2, S. 352-365<sup>361</sup>.

#### Zielsetzung

Die Studie präsentiert detailliert ein Markov-Computermodell zur Evaluation der Kosteneffektivität der HT. Illustrierend wird die Kosteneffektivität der Langzeit-HT zur (therapeutischen) und präventiven Behandlung asymptomatischer peri- sowie postmenopausaler Frauen im Vergleich zur Alternative „keine Behandlung“ vor dem epidemiologischen und Kostenhintergrund Schwedens kalkuliert. Die Betrachtung erfolgt separat sowohl für Frauen mit intaktem Uterus als auch für hysterektomisierte Frauen. Im Rahmen der innerhalb dieses HTA-Berichts zu beantwortenden Fragestellung wird an dieser Stelle nur die erste Gruppe berücksichtigt.

#### Methodik

Die formale Entscheidungsanalyse basiert auf einem Markov-Modell, das folgende Gesundheitszustände berücksichtigt: a) gesund, b) Oberschenkelhalsfraktur im ersten Jahr, c) Oberschenkelhalsfraktur folgende Jahre, d) Brustkrebs im ersten Jahr, e) Brustkrebs folgende Jahre, f) KHK im ersten Jahr, g) KHK folgende Jahre und h) Tod. KHK wird zusätzlich in die folgenden Gesundheitszustände unterteilt: 1) diagnostizierter akuter Myokardinfarkt, 2) nicht diagnostizierter akuter Myokardinfarkt, 3) Angina Pectoris, 4) Koronarinsuffizienz und 5) plötzlicher Tod. Für die Zustände a bis g zeigt die medizinische Literatur einen Einfluss der HT, die Unterteilung „im ersten Jahr“ und „folgende Jahre“ nach einem Krankheitsereignis wird getroffen, da sich Mortalitätsraten, Kosten und Lebensqualität zwischen diesen Zeitperioden unterscheiden. Eine Patientin, die erkrankt (Ereignis „Oberschenkelhalsfraktur“, „KHK“ oder „Brustkrebs“) kann lediglich in den Zustand „Tod“ oder „Status nach Erkrankung“ übergehen. Patientinnen im Zustand „Status nach Erkrankung“ können lediglich in diesem Zustand verbleiben oder in den Zustand „Tod“ übergehen. Um die Übergänge zwischen verschiedenen Gesundheitszuständen, wie z. B. von Oberschenkelhalsfraktur zu Brustkrebs berücksichtigen zu können ohne das Modell zu komplex werden zu lassen, werden innerhalb des Modells Risiken und Kosten der zwei jeweiligen anderen Erkrankungen in der Folge nach einem Krankheitsereignis eingeschlossen.

Die Kosteneffektivität der Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie wird im Vergleich zur Strategie „keine Behandlung“ für eine hypothetische Kohorte durchschnittlich gesunder asymptomatischer Frauen (Abwesenheit von Oberschenkelhalsfrakturen, KHK und Brustkrebs) mit intaktem Uterus und durchschnittlichen Risikofaktorwerten für drei verschiedene Altersgruppen (50, 60 und 70 Jahre) in

einjährigen Zyklen bis zu einem Zeithorizont von 110 Jahren innerhalb des Markov-Modells kalkuliert. Die angenommene Behandlungsdauer beträgt zehn Jahre. Die für die Basisfallanalyse genutzten Risikoraten für Oberschenkelhalsfrakturen und Brustkrebs werden auf Grundlage schwedischer Inzidenzraten für verschiedene Altersgruppen geschätzt, während die Risikoraten für KHK der Framingham Heart Study<sup>196</sup> entstammen, die Ergebnisse für die US-Bevölkerung ausweist. Die Übergangswahrscheinlichkeiten entstammen 1992 bis 1996 veröffentlichten Studien.

Als Effektivitätsparameter dienen gewonnene Lebensjahre und gewonnene QALY; die Quelle der Nutzwerte wird nicht angegeben. Die Kostenkalkulation erfolgt aus gesellschaftlichen Perspektive und berücksichtigt direkte Kosten der medizinischen Intervention (Arzneimittelkosten, Kosten von Krankenhausaufenthalten und Arztbesuchen, Reisekosten) sowie infolge der HT durch veränderte Morbidität auftretende Kosteneinsparungen (Verminderung des Risikos für Oberschenkelhalsfrakturen und KHK) und entstehende Kosten (Erhöhung des Brustkrebsrisikos). Indirekte Kosten werden einbezogen in Form von Produktivitätsausfällen infolge der HT sowie in Form von Produktivitätsausfällen und – gewinnen, die mit der durch HT verbundenen veränderten Morbidität anfallen. Ressourcenverbrauchsdaten werden durch das Modell generiert.

Kosten zusätzlicher Lebensjahre werden als Differenz zwischen gesamtem Verbrauch (öffentlich und privat) und gesamter Produktion berechnet. Die den Kostendaten zugrunde liegenden Preisgerüste werden nicht separat aufgeführt; sie basieren auf einem Arbeitspapier von 1998<sup>359</sup>. Alle auftretenden Kosten werden in SEK mit Bezugsjahr 1995 kalkuliert. Zur Aggregation der Kosten und Effekte wird eine jährliche Diskontierungsrate von 3 % verwendet.

Zur Überprüfung der Robustheit der Studienergebnisse durch Unsicherheiten bezüglich der Risikoveränderungsraten für Oberschenkelhalsfrakturen, KHK und Brustkrebs unter HT werden diese Risikoveränderungsraten in acht Szenarien variiert, die Ereigniswahrscheinlichkeiten sind der Literatur entnommen.

Die Kosteneffektivität wird als inkrementelle Kosteneffektivitätsrate (ICER) in Form von Kosten pro gewonnenem Lebensjahr sowie Kosten pro gewonnenem QALY angegeben. Als Entscheidungsregel für die Einführung einer Alternative wird der „Willingness-To-Pay“-Ansatz gewählt. Der Wert der maximalen Zahlungsbereitschaft pro gewonnenem QALY wird mit SEK 160000 (entspricht Euro 16,45) angegeben, basierend auf einer vorangegangenen Untersuchung von Zethraeus<sup>359</sup>, die die Zahlungsbereitschaft für die HT erhoben hatte. Zur besseren Übersicht sind die Umrechnungskurse in Tabelle 45 enthalten.

## Ergebnis

Die Kosteneffektivität der Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie bei Frauen mit intaktem Uterus ist abhängig von den getroffenen Annahmen bezüglich der Risikoraten für Oberschenkelhalsfrakturen, KHK und Brustkrebs. So weisen die Szenarien 5 und 8 für die Altersgruppe 50-jähriger Frauen die Vergleichsalternative „keine Therapie“ als dominante Strategie gegenüber der HT aus. Die folgende Tabelle 37 gibt eine Übersicht über die inkrementellen Kosten der Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie pro gewonnenem Lebensjahr und QALY; unter der Annahme verschiedener Risikoveränderungsraten für Oberschenkelhalsfrakturen, KHK und Brustkrebs.

**Tabelle 37: Kosten der Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie pro gewonnenem Lebensjahr und QALY (QALY in Klammern) in Tausend SEK; unter der Annahme verschiedener Risikoveränderungsraten für Oberschenkelhalsfrakturen, KHK und Brustkrebs.**

Risikoveränderungsszenario				50 Jahre	60 Jahre	70 Jahre
1	HF: -40 %	KHK: -20 %		580 (450)	300 (300)	200 (230)
2	HF: -40 %	KHK: -50 %		230 (200)	200 (220)	180 (220)
3	HF: -50 %	KHK: -20 %		540 (410)	280 (260)	180 (200)
4	HF: -50 %	KHK: -50 %		220 (190)	190 (200)	170 (200)
5	HF: -40 %	KHK: -20 %	Krebs: + 35 %	D (1060)	370 (320)	210 (230)
6	HF: -40 %	KHK: -50 %	Krebs: + 35 %	320 (230)	210 (220)	180 (220)
7	HF: -50 %	KHK: -20 %	Krebs: + 35 %	D (860)	330 (280)	180 (200)
8	HF: -50 %	KHK: -50 %	Krebs: + 35 %	300 (210)	200 (200)	170 (200)

D = HT wird durch die Strategie „keine Therapie“ dominiert. HF = Oberschenkelhalsfraktur. HT = Hormontherapie. KHK = Koronare Herzkrankheit. Krebs = Brustkrebs. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. SEK = Schwedische Kronen.

Unter der Annahme einer maximalen Zahlungsbereitschaft von SEK 160000 (entspricht Euro 16456) pro gewonnenem QALY, die für Schweden geschätzt wurde, erweist sich die Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie bei asymptomatischen postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus für keine Alterskohorte als kosteneffektiv.

### **Diskussion und Schlussfolgerungen**

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie unter der Annahme einer maximalen Zahlungsbereitschaft von SEK 160000 (entspricht Euro 16456) pro gewonnenem QALY für keine Alterskohorte mit intaktem Uterus kosteneffektiv ist.

Hinsichtlich der Qualität der Ergebnisse geben die Autoren Folgendes zu bedenken: Die Kosten-nutzenanalyse basierte überwiegend auf schwedischen Daten für Risiken, Mortalität, Lebensqualität und Kosten. Obwohl die Modellierung im Vergleich zu den Ergebnissen früherer Studien ähnliche Ergebnisse erzielte, sollten die inkrementellen Kosteneffektivitätsraten aufgrund der Unsicherheiten, die bezüglich der Langzeiteffekte der HT bestehen, vorsichtig interpretiert werden. Zudem entstammen die Angaben zu Risiko und Mortalität im Zusammenhang mit KHK einer US-Population und könnten daher für das schwedische Setting nicht repräsentativ sein. In dieser Hinsicht konstatieren die Autoren Forschungsbedarf, sie empfehlen das Modell zu verbessern, sobald neuere und qualitativ bessere Daten vorliegen, insbesondere schwedische Daten zur KHK.

Bezüglich der Übertragbarkeit ihrer Analyse geben die Autoren zu bedenken, dass präzise Ergebnisse bei der Verwendung ihres Modells in anderen Ländern nur dann erzielt werden können, wenn die verwendeten Werte valide für das jeweils spezifische Setting sind. In diesem Zusammenhang geben die Autoren detaillierte Hinweise bezüglich der bei einer Modelladaption zu berücksichtigenden Punkte, dabei bietet das Modell theoretisch auch die Voraussetzung, zwei oder mehr Alternativen zu untersuchen.

### **Kommentar**

Obwohl in der Forschungsfrage unklar von der Untersuchung der Kosteneffektivität der Langzeit-HT zur (therapeutischen) und präventiven Behandlung asymptomatischer peri- und postmenopausaler Frauen die Rede ist, wird diese Studie für die Beantwortung der Forschungsfragen im Bereich Primärprävention herangezogen. Dies scheint adäquat, da die Studienpopulation aus asymptomatischen Frauen besteht, für die eine Behandlung nicht angezeigt ist. Allerdings sind einige Punkte zu berücksichtigen, durch die die Robustheit der Studienergebnisse zumindest eingeschränkt erscheint: (1) Die Kriterien für die Identifizierung der Publikationen, die für Parameterschätzungen innerhalb des Modells herangezogen wurden, werden nicht deutlich. Dadurch könnte die interne Validität der Studie eingeschränkt sein. (2) Des Weiteren erfolgt keine Diskussion der einbezogenen Studien hinsichtlich der zugrunde liegenden Annahmen und deren Auswirkungen. (3) Zudem wird die untersuchte Intervention unspezifisch als Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie bezeichnet, Angaben zur Art und Dosis fehlen. (4) Zwar erwähnen die Autoren, dass bei einer Übertragung ihres Modells auf andere Settings die Kosten und Effekte hinsichtlich der Therapieadhärenz anzupassen seien, machen aber keine Angaben dazu, wie die Adhärenz innerhalb der Modellierung berücksichtigt wurde. (5) Vor dem Hintergrund aktueller Forschungsergebnisse ist die Annahme der primärpräventiven Wirksamkeit der HT zur Vermeidung von KHK nicht haltbar. Eine Übertragbarkeit der hier gezeigten Untersuchungsergebnisse auf Deutschland erscheint neben den genannten Schwächen der Studie aufgrund der Modellierung vor dem Hintergrund schwedischer epidemiologischer und Kostendaten nur sehr eingeschränkt (in Form von Tendenzaussagen) möglich. Zwar bietet das Modell eine suffiziente Basis, um unter Verwendung der für Deutschland landespezifischen Daten eine Kostennutzwertanalyse einer Langzeit-HT im Vergleich zur Alternative „keine Therapie“ bei expliziter Berücksichtigung indirekter Kosten sowie der Kosten zusätzlicher Lebensjahre aus gesamtwirtschaftlicher Perspektive durchzuführen, allerdings erscheint dies vor dem Hintergrund der medizinischen Ergebnisse dieses HTA-Berichts zur primärpräventiven Anwendung der HT zur Vermeidung von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen als nicht sinnvoll.

#### **5.4.2.2 Zethraeus et al. (2000)**

Zethraeus N, Lindgren P, Johnell O, Jönsson B.: **A computer model to analyse the cost-effectiveness of hormone replacement therapy - a revised version.** In: SSE / EFI Working Paper Series in Economics and Finance, at the Stockholm School of Economics, Working Paper Nr. 368, March 2000<sup>362</sup>.

Diese Studie stellt die von den Autoren bei Vorliegen neuerer Daten geforderte Überarbeitung der vorangehend beschriebenen Studie dar, daher werden an dieser Stelle lediglich die getroffenen Modifikationen und ihr Einfluss auf die Ergebnisse aufgezeigt:

### **Methodik**

Das Markov-Modell schließt zwei weitere Gesundheitszustände ein: Wirbel- und Handgelenksfrakturen. Dabei wird angenommen, dass die Risiken für diese beiden Frakturarten unter der HT entsprechend dem Risiko für Oberschenkelhalsfrakturen beeinflusst werden. Die Frauen verweilen nach diesen Ereignissen nur jeweils ein Jahr in diesem Zustand und gehen dann in den Zustand „gesund“ bzw. „tot“ über. Die aus der Framingham Heart Study<sup>196</sup> stammenden Daten für Risiken und Mortalität im Zusammenhang mit KHK werden durch schwedische Daten ersetzt. Die Überprüfung der Robustheit der Studienergebnisse im Hinblick auf Unsicherheiten bezüglich der Risikoveränderungsraten für Oberschenkelhalsfrakturen, KHK und Brustkrebs unter HT erfolgt durch Variation der Risikoveränderungsraten in zwölf Szenarien. Als Wert der maximalen Zahlungsbereitschaft pro gewonnenem QALY werden SEK 200000 (entspricht Euro 19446, Bezugsjahr 1995) angegeben. Zur besseren Übersicht sind die Umrechnungskurse in Tabelle 45 enthalten. Als Quelle für diesen Wert wird ein Arbeitspapier<sup>359</sup> von 1998 genannt.

### **Ergebnis**

Die Erweiterung des Modells um Wirbel- und Handgelenksfrakturen beeinflusst die Ergebnisse nur marginal. Gleiches gilt für den Einschluss schwedischer Daten für Risiken und Mortalität im Zusammenhang mit KHK, so sind die ICER etwas höher, aber immer noch sehr ähnlich. Bei einer maximalen Zahlungsbereitschaft von SEK 200000 (entspricht Euro 19446, Bezugsjahr 1995) erweist sich die HT im Vergleich zur Strategie „keine Therapie“ für die Gruppen der 50- und 60-jährigen Frauen mit intaktem Uterus unter keinem Szenario als kosteneffektive Alternative. Lediglich für die Gruppe der 70-jährigen Frauen konnte die Kosteneffektivität in sechs Szenarien gezeigt werden.

### **Diskussion und Schlussfolgerungen**

Die Autoren begründen die Ergebnisse mit den relativ geringen Kosten und Gesundheitseffekten, die mit Wirbel- und Handgelenksfrakturen mit assoziiert sind. Zudem verbringen die Frauen nur einen sehr begrenzten Zeitraum in diesen Zuständen.

### **Kommentar**

Das „Update“ der vorangegangenen Studie zeigt die hohe Bedeutung des Werts, der die maximale Zahlungsbereitschaft pro gewonnener Nutzwerteinheit ausdrückt, im Bezug auf die Kosteneffektivitätsrelation. Die Vorgängerstudie ging noch von einem Wert von SEK 160000 (entspricht Euro 15556, Bezugsjahr 1995) aus. Unter dieser Voraussetzung hätte sich die HT auch in dieser Studie für keine der untersuchten Altersgruppen mit intaktem Uterus als kosteneffektive Alternative erwiesen. Vor diesem Hintergrund erscheint es problematisch, dass die immerhin 25-prozentige Erhöhung der maximalen Zahlungsbereitschaft pro gewonnenem QALY innerhalb des Ein-Jahreszeitraums, der zwischen der Erstellung der beiden Studien lag, von den Autoren der Studie nicht begründet wird. Dies gilt umso mehr, da nicht nachvollziehbar ist, warum der im „Update“ verwendete Wert auf einer anderen Quelle als in der vorangegangenen Studie basiert wird, auch wenn es sich um dieselbe Forschergruppe handelt.

#### **5.4.2.2.3 Armstrong et al. (2001)**

Armstrong K, Chen TM, Albert D, Randall TC, Sanford S: **Cost-effectiveness of raloxifene and hormone replacement therapy in postmenopausal women: Impact of breast cancer risk.** In: *Obstetrics and Gynecology* 98 (2001) Nr. 6: S. 996-1003<sup>43</sup>.

### **Zielsetzung**

Im Rahmen einer formalen Entscheidungsanalyse werden Lebenserwartung und Kosteneffektivität der Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie zur Prävention von Langzeitkomplikationen infolge Estrogenmangels bei gesunden postmenopausalen Frauen im Vergleich zur Alternative „keine Therapie“ untersucht. Der gleichfalls in dieser Analyse berücksichtigte Therapiearm „Raloxifen“ wird aufgrund der Fragestellung dieses HTA-Berichts hier nicht betrachtet.

### **Methodik**

Die Analyse der klinischen sowie der Kosteneffektivität beruht auf einem zeitabhängigen Markov-Modell, das die Outcomes der oralen Gabe einer Estrogen + Gestagen-Kombination (0,625 mg/Tag

konjugierte Estrogene plus zyklisches Gestagen 10 bis 14 Tage/Monat) für eine hypothetische Kohorte 50-jähriger postmenopausaler Frauen mit intaktem Uterus im Vergleich zur Alternative „keine Therapie“ modelliert. Das Modell berücksichtigt sechs Hauptgesundheitsoutcomes, die durch die HT beeinflusst werden: KHK, vertebrale und Oberschenkelhalsfrakturen, Thromboembolismus, Endometrium- und Brustkrebs. Unter der Annahme der vollständigen Therapiecompliance für alle Frauen wird die Simulation in Ein-Jahreszyklen durchgeführt, bis alle Angehörigen der Alterskohorte versterben bzw. ein Alter von 110 Jahren erreichen (Basisfallanalyse). Da einige Frauen die HT nur über einen kürzeren Zeitraum anwenden, werden im Rahmen zusätzlicher Analysen Therapiedauern von fünf bzw. zehn Jahren untersucht. Hierbei wird angenommen, dass Nutzeneffekte der HT nur während der Hormonanwendung andauern. Die für die Simulation verwendeten Übergangswahrscheinlichkeiten sind der Literatur entnommen. Um die Kosteneffektivität der zwei untersuchten Alternativen zu bestimmen, werden gewonnene Lebensjahre sowie gewonnene QALY als Effektivitätsparameter genutzt.

In das Entscheidungsmodell gehen aus Perspektive der Leistungserbringer Daten direkter medizinischer Kosten der Medikation zur HT nach den Großhandelseinkaufspreisen des Red Book von 1999 und Kosten der medizinischen Behandlung der KHK, vertebraler Frakturen, von Oberschenkelhalsfrakturen, Thromboembolismus, Endometrium- und Brustkrebs ein – basierend auf 1992 bis 1999 publizierten Studien. Nicht berücksichtigt werden indirekte Kosten. Ressourcenverbrauchsdaten und Preise werden nicht separat aufgeführt. Alle Kosten werden unter Nutzung der medizinischen Komponente des Verbraucherpreisindex auf das Basisjahr 2000 bezogen und in US-Dollar ausgedrückt. Die zur Kalkulation der qualitätskorrigierten Lebenserwartung erforderliche Zuordnung von Nutzwerten zu den einzelnen Gesundheitszuständen des Modells erfolgt durch Expertenmeinung (30 örtliche Internisten). Da diese Vorgehensweise zur Bestimmung der Nutzwerte mit Einschränkungen hinsichtlich der Validität verbunden ist, werden zur Validierung Sensitivitätsanalysen unter Nutzung der Varianzen der in der Literatur berichteten Patientinnennutzwerte der relevanten Gesundheitszustände vorgenommen. Kosten und Effekte werden mit einer jährlichen Diskontierungsrate von 3 % aggregiert.

Aufgrund dessen, dass nur wenige der verwendeten Daten aus RCT stammen sowie Bedenken hinsichtlich der Generalisierbarkeit der verfügbaren Daten werden Ein- und Mehrwegsensitivitätsanalysen zur Überprüfung des Einflusses alternativer Annahmen über: 1) Effektivität der HT zur Primärprävention der KHK, 2) Ausmaß des mit HT assoziierten Brustkrebsrisikos und 3) Existenz eines residualen Anstiegs des Risikos für Endometriumkarzinome durch Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie vorgenommen. Zusätzlich werden für jede Sensitivitätsanalyse Schwellenwerte identifiziert, bei denen die alternativen Strategien US-Dollar 50000 (entspricht Euro 54136, Bezugsjahr 2000) pro QALY erreichen. Zur besseren Übersicht sind die Umrechnungskurse in Tabelle 45 enthalten.

## Ergebnis

Für eine 50-jährige Frau mit durchschnittlichem Risiko für KHK und Brustkrebs erhöht die HT im Vergleich zur Alternative „keine Therapie“ die Lebenserwartung und qualitätskorrigierte Lebenserwartung und ist kosteneffektiv. Die Ergebnisse sind detailliert in den folgenden Tabellen (Tabelle 38, Tabelle 39, Tabelle 40) dargestellt.

**Tabelle 38: Lebenserwartungsgewinn und inkrementelle Kosteneffektivität der HT in Abhängigkeit von der Therapiedauer.**

Zeiträumen der Therapie	Strategie	$\Delta$ LE	$\Delta$ QALY	$\Delta$ Kosten (US-Dollar)	Inkrementelle Kosteneffektivität (US-Dollar / QALY)
Langzeit	HT vs „keine Therapie“	0,65	1,75	3802	2173
5 Jahre	HT vs „keine Therapie“	0,16	0,45	2259	5020
10 Jahre	HT vs „keine Therapie“	0,36	0,90	3834	4260

HT = Hormontherapie. LE = Lebenserwartung. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

**Tabelle 39: Inkrementelle Kosteneffektivität der Langzeit-HT in Abhängigkeit zum relativen Risiko einer KHK (US-Dollar, 2000er Werte).**

RR	Strategie	$\Delta$ QALY	$\Delta$ Kosten (US-Dollar)	Inkrementelle Kosteneffektivität (US-Dollar / QALY)
0,5	HT vs „keine Therapie“	1,92	3668	1909
0,7	HT vs „keine Therapie“	1,36	4109	3026
0,9	HT vs „keine Therapie“	0,82	4531	5519
1,0	HT vs „keine Therapie“	0,56	4735	8429

HT = Hormontherapie. KHK = Koronare Herzkrankheit. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr. RR = Relatives Risiko.

**Tabelle 40: Effekt des vorhergesagten Lebenszeit-Brustkrebsrisikos auf die Kosteneffektivität der Langzeittherapie.**

Brustkrebsrisiko	Strategie	$\Delta$ QALY	$\Delta$ Kosten (US-Dollar)	Inkrementelle Kosteneffektivität (US-Dollar / QALY)
10 %	HT vs „keine Therapie“	1,75	3802	2173
15 %	HT vs „keine Therapie“	1,47	4087	2767
30 %	HT vs „keine Therapie“	0,83	4730	5715
65 %	HT vs „keine Therapie“	0	5434	D
80 %	HT vs „keine Therapie“	-0,19	5536	D

D = HT wird durch die Strategie „keine Therapie“ dominiert. HT = Hormontherapie. QALY = Qualitätskorrigiertes Lebensjahr.

## Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Langzeit-HT sowohl die Lebenserwartung als auch die qualitätskorrigierte Lebenserwartung für 50-jährige Frauen mit durchschnittlichem Risiko für KHK und Brustkrebs erhöht. Dabei wird die hier ermittelte Erhöhung der Lebenserwartung von einem Jahr ohne Diskontierung durch die Forschungsergebnisse anderer Studien gestützt. Weiterhin folgern die Autoren, dass die Langzeit-HT für die Mehrheit postmenopausaler Frauen ohne erhöhtes Brustkrebsrisiko die dominante Therapie bleibt, da sie zu relativ geringen Kosten die qualitätskorrigierte Lebenserwartung erhöht. Insgesamt ist der relative Nutzen der HT abhängig vom angenommenen Brustkrebsrisiko und verändert sich signifikant bei unterschiedlichen Annahmen über den primärpräventiven Einfluss der HT auf die KHK. Etwaige Nutzeneffekte der HT auf klimakterische Symptome wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt. In dieser Hinsicht konstatieren die Autoren weiteren Forschungsbedarf. Abschließend verweisen sie darauf, dass bis zum Vorliegen der Ergebnisse von RCT, in denen die Wirkungen der HT zur Primärprävention anhand großer Fallzahlen untersucht wird, Entscheidungen über den Einsatz der HT anhand der vorliegenden Ergebnisse gefällt werden müssen.

Folgende Schwächen der Studie werden von den Autoren genannt: (1) Die Studie fokussierte auf hormonell aktive Optionen für postmenopausale Frauen. Da diese viele konkurrierende Effekte haben, ist hier eine Entscheidungsanalyse besonders wertvoll. Nicht berücksichtigt wurden die vielen anderen Optionen zur Prävention der Osteoporose, KHK und Brustkrebs, die einen einzigen Haupteffekt haben, wie z. B. Statine oder Alendronate, die letztlich effektiver für eine spezifische mit Estrogenmangel in Zusammenhang stehende Komplikation sein könnten als die HT. Dies wird von den Autoren damit begründet, dass eine Entscheidung zum Einsatz dieser Möglichkeiten wenig vielschichtig ist und eine zusätzliche Einbeziehung in das vorliegende Modell dieses zu komplex hätte werden lassen. (2) Trotz Nebenwirkungen der HT wurden Auswirkungen einer Non-Compliance nicht berücksichtigt, da die Literatur vergleichbare Therapieeinhaltung für die Strategien HT und Raloxifen zeigte. (3) Für viele der Modellparameter war die Datenlage begrenzt, daher sind Unsicherheiten unvermeidlich, z. B. bezüglich der Wirkung der HT auf die KHK. Um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen, wurden daher Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

## Kommentar

Die Studie gibt eine dem damaligen Stand des Wissens entsprechende Antwort auf die Fragestellung, insbesondere wurde die primärpräventive Wirksamkeit der HT zur Vermeidung von KHK angenommen, dies ist aufgrund aktueller Studienergebnisse als falsch einzuschätzen. Zudem werden die Kriterien für die Auswahl der genutzten Publikationen nicht deutlich. Des Weiteren erscheint die Annahme vollständiger Therapiecompliance für alle Frauen, die zwar im Gesamtmodell konsistent ist,

da hier angenommen wurde, dass zwischen den Therapiearmen „HT“ und „Raloxifen“ keine Unterschiede in der Compliance bestehen, bei der hier erfolgten Einzelbetrachtung der Modellergebnisse für die HT nicht gerechtfertigt, wodurch die Aussagekraft der Studienergebnisse an Wert verliert. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf deutsche Verhältnisse scheint daher nicht gegeben zu sein.

#### 5.4.2.2.4 Fleurence et al. (2002)

Fleurence R, Torgerson DJ, Reid DM: **Cost-effectiveness of hormone replacement therapy for fracture prevention in young postmenopausal women: An economic analysis based on a prospective cohort study**, in: Osteoporosis International 13 (2002) Nr. 8: S. 637-643<sup>127</sup>.

##### Zielsetzung

Die Untersuchung der Kosteneffektivität einer nicht näher spezifizierten HT zur Prävention von Frakturen bei postmenopausalen Frauen zwischen 45 und 54 Jahren mit hohem Frakturrisiko durch Vergleich von post- und prämenopausalen Frauen.

##### Methodik

Die Autoren nutzen zur Durchführung der hier beschriebenen Studie Daten einer vorangegangenen prospektiven Kohortenstudie, in der sie seit 1991 die Effekte der Knochendichtemessung (BMD) auf die HT-Anwendung sowie die Fähigkeit zur Verhinderung von Frakturen unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren untersuchten. Die Teilnehmerinnen der Studie waren eine zufällig ausgewählte Gruppe von Frauen zwischen 45 und 54 Jahren aus Aberdeen, Schottland. Von den insgesamt 5119 Frauen des Originalsamples, die von November 1990 bis November 1994 eine Knochendichtemessung an der Osteoporosis Research Unit durchführen ließen, folgten nach durchschnittlich 6,2 Jahren (Standardabweichung 0,81) 3645 Frauen (71 %) zwischen Januar 1997 und Juli 1999 der Einladung zu einer wiederholten Knochendichtemessung. Zu diesem Zeitpunkt wurden mit Bezug auf das ungefähre Datum des Beginns der HT und den gegenwärtigen menopausalen Status detaillierte Angaben zur HT-Anwendung und das berichtete Frakturrisiko erhoben. Frauen, die innerhalb der letzten sechs Monate menstruiert hatten und keine HT anwendeten, wurden als prämenopausal definiert. Die Analyse basiert ausschließlich auf dem Vergleich von Frauen, die unmittelbar nach dem „Baseline“-Scan mit der HT begonnen hatten und diese zum Zeitpunkt der zweiten Knochendichtemessung anwendeten und Frauen, die nie HT angewendet hatten. Es werden ausschließlich Frakturen, die nach der Knochendichtemessung bei „Baseline“ auftraten, in die Analyse einbezogen. Die multivariate Analyse schließt sowohl Wirbel- als auch Oberschenkelhalsfrakturen als Prädiktoren der HT-Anwendung ein. Daneben werden Körpergewicht, Alter, Hysterektomie-Status sowie die Zeit zwischen „Baseline“- und „Follow-Up“-Scans als potentielle mit der HT-Anwendung einhergehende Kovariaten berücksichtigt. Da Frauen mit geringerer Knochendichte wahrscheinlich eher HT anwenden als Frauen mit höherer Knochendichte, und dies zu Fehleinschätzungen der Effekte der HT auf die Frakturinzidenz führen könnte, wurden die Knochendichtewerte in den Analysen berücksichtigt. Die Autoren schätzten mit Hilfe von Odds Ratios (adjustiert für Knochendichte und andere potentielle Confounder) den Zusammenhang zwischen HT-Anwendung und Frakturinzidenz.

Die Kostenanalyse erfolgt aus der Leistungserbringerperspektive. Ressourcenverbrauchsdaten (Anzahl der Konsultationen bei praktischen Ärzten im letzten Jahr, Anzahl der Besuche von Kliniken zu menopausalen, endokrinen und zervikalen Screenings sowie zur Mammographie und andere Krankenhausaufenthalte seit der ersten Knochendichtemessung) wurden ebenfalls während des „Follow-Up“-Besuchs mittels Fragebögen erhoben. Die Kostendaten entstammen dem örtlichen National Health Service Trust im Gebiet Aberdeen, davon ausgehend, dass hier als einzig im Umkreis verfügbarer Einrichtung alle aufgeführten Behandlungen durchgeführt wurden. Die Kalkulation der Kosten der HT basiert auf dem Monthly Index of Medical Specialities vom Mai 2000. Behandlungskosten und Krankenhausaufenthalte werden mit einer Rate von 6 % diskontiert. Die Kostendaten werden mittels Students-t-Test und auf dem nicht-parametrischen Bootstrap-Test basierenden Verfahren analysiert, um einer möglichen Nicht-Normalverteilung Rechnung zu tragen. Kostenakzeptanzkurven (Cost-effectiveness acceptability curves) wurden mittels Bootstrap-Methode kalkuliert. Die Robustheit der Ergebnisse wird mittels Sensitivitätsanalyse für den Parameter „Kosten der HT-Behandlung“ unter Verwendung der günstigsten verfügbaren Behandlung durchgeführt. Die Kosteneffektivität wird als ICER in Form von Kosten pro vermiedener Fraktur angegeben.



## Ergebnis

Von den 3645 Frauen, die zur wiederholten Knochendichtemessung erschienen, hatten 41,5 % (n = 1511) niemals HT angewendet und 20,6 % (n = 750) hatten mit der HT unmittelbar nach der „Baseline“-Knochendichtemessung begonnen. Dabei war die HT-Anwendung stark assoziiert mit dem „Baseline“-BMI-Status. Die durchschnittliche Dauer der HT-Anwendung seit dem „Baseline“-Scan betrug ungefähr vier Jahre. Nach einem durchschnittlichen „Follow-Up“ von 6,2 Jahren reduzierten sich die auftretenden Frakturen unter HT-Anwendung signifikant um 52 % (95 % KI: 67 % - 18 %) bei durchschnittlich gestiegenen Kosten um britische Pfund 275. Dabei zeigte sich bei den HT-Anwenderinnen ein ähnlich reduziertes Frakturrisiko wie bei den prämenopausalen Frauen. Die Kosten pro vermiedener Fraktur nach Diskontierung betrugen GRP 1020 (95 % KI: GRP 8625 bis GRP 13872) für die Gesamtstichprobe und GRP 1784 (95 % KI: GRP 59 bis GRP 3532) für die Gruppe der hysterektomierten Frauen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen, dass die Kosten pro vermiedener Fraktur bei Verwendung der günstigsten verfügbaren HT-Behandlung sehr stark abnahmen. Die ICER sank für die Gesamtstichprobe im Mittel auf GRP 5503 (95 % KI: GRP 3391 bis GRP 7807) und für die Gruppe der hysterektomierten Frauen auf GRP 368. Bei einer angenommenen Zahlungsbereitschaft von GRP 5000 (entspricht Euro 8014,10 Bezugsjahr 2000, siehe Umrechnungskurse in Tabelle 45) pro vermiedenen Fraktur beträgt die Wahrscheinlichkeit, diesen Wert zu erreichen, in der Gruppe der hysterektomierten Frauen 99 % im Vergleich zu weniger als 1 % in der Gruppe der Frauen, die ein geringes Risiko für Frakturen haben.

## Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Autoren schließen aus den Analyseergebnissen, dass die fortlaufende Anwendung der HT bei Frauen unmittelbar nach der Menopause mit einer substantiellen Frakturreduktion verbunden ist und die HT-Anwendung im Hinblick auf die Kosten je vermiedener Fraktur in potentiellen Hochrisikogruppen wie hysterektomierten Frauen im Vergleich zu Frauen mit intaktem Uterus kosteneffektiver ist. Hier stützen die Autoren ihre Analyseergebnisse durch den Vergleich mit einer anderen Studie, die zeigte, dass die auf Basis eines Screenings verordnete HT-Anwendung bei einer asymptomatischen Population weit weniger kosteneffektiv als der gezielte Einsatz in Hochrisikogruppen ist.

Bezogen auf die Kosteneffektivitätsanalyse nennen die Autoren folgende kritische Punkte: (1) Das Studiendesign war kein RCT und obwohl Anpassungen mit Bezug auf den stärksten Confounder vorgenommen wurden (BMI), könnten andere unbekannte Störgrößen das Ergebnis verfälscht haben. (2) Die Ressourcenverbrauchsdaten wurden zum Teil retrospektiv erhoben, mit der Möglichkeit eines „Recall“-Bias. Dies könnte ein Problem sein, wenn HT anwendende Frauen im Vergleich zu Frauen, die keine HT anwenden, mehr oder weniger wahrscheinlich ihren Ressourcenverbrauch erinnern. (3) Die Verwendung von Durchschnitts- statt marginalen Kosten ist problematisch, war aber durch das Abrechnungssystem des National Health Service (NHS) bedingt. (4) Obwohl die Autoren eine Zufallsstichprobe von Frauen nutzten, die zu einer Knochendichtemessung gebeten worden waren, könnte hier ein Selektionsbias vorliegen, da nicht alle Frauen, die ursprünglich eine Einladung erhalten hatten, auch erschienen (etwa 70 bis 80 % der Frauen nahmen teil). (5) Auch zeigte eine vorhergehende Untersuchung der Autoren, dass Frauen, die nicht an Knochendichtemessungen teilnahmen, tendenziell ein geringeres Osteoporoserisiko im Vergleich zu den teilnehmenden Frauen hatten. Des Weiteren konstatieren die Autoren, dass die Ergebnisse ihrer Analyse, die lediglich Kosten und Nutzen eines Sechs-Jahreszeitraums berücksichtigte, nicht direkt mit anderen „modellbasierten“ Evaluationen verglichen werden könne, die auch durch die HT vermutete Verbesserungen bezüglich anderer Gesundheitsereignisse einbeziehen. In diesem Zusammenhang folgern die Autoren, dass solche Modelle in der Tendenz noch verbesserte Kosteneffektivitätsraten zeigen werden, da die Frakturzinzidenz in älteren Populationen höher liegt.

## Kommentar

Die selektive Betrachtungsweise der Effekte der HT-Anwendung auf die Frakturzinzidenz ohne Berücksichtigung anderer mit der HT assoziierter Ereignisse wie KHK oder Brustkrebs scheint auch dem zur Zeit der Studiendurchführung gegebenen Stand der wissenschaftlichen Diskussion nicht gerecht zu werden. Im Bezug auf die innerhalb dieses HTA-Berichts untersuchte Fragestellung sind die Ergebnisse dieser Studie, auch vor dem Hintergrund, dass die Autoren eine Verbesserung der Kosteneffektivitätsrelation auch bei Einbeziehung anderer Gesundheitsereignisse bei älteren Populationen vermuten, nicht verwertbar.

#### 5.4.2.2.5 Mullins et al. (2003)

Mullins CD, Ohsfeldt RL: **Modeling the annual costs of postmenopausal prevention therapy: raloxifene, alendronate, or estrogen-progestin therapy.** In: Journal of managed care pharmacy: JMCP 9 (2003) Nr. 2: S. 150-158<sup>246</sup>.

##### Zielsetzung

Die Studie untersucht im Rahmen eines analytischen Entscheidungsmodells die mit der Anwendung einer Estrogen + Gestagen-Kombination zur Prävention von Osteoporose bei gesunden postmenopausalen Frauen assoziierten jährlichen Kosten und Outcomes im Vergleich zur Alternative „keine Therapie“ vor dem Hintergrund US-amerikanischer Verhältnisse. Die gleichfalls in der Analyse berücksichtigten Therapiearme Raloxifen und Alendronat werden aufgrund der Fragestellung dieses HTA-Berichts hier nicht betrachtet. Ziel der über den mittelfristigen Zeitraum der ersten sieben Jahre durchgeführten Analyse ist es, Entscheidungsträger in Managed Care Organisationen Informationen über den budgetären Einfluss verschiedener alternativer Präventionsstrategien sowie eine Bewertung der möglichen Nutzen als Entscheidungsgrundlage zu liefern. Die Durchführung der Studie wurde finanziell unterstützt von Eli Lilly and Company.

##### Methodik

Die Kosteneffektivitätsanalyse erfolgt für die Anwendung einer aus equinen Estrogenen plus Medroxyprogesteronacetat (CEE / MPA) bestehenden HT plus Calcium- und Vitamin D-Gabe bei nicht-hysterektomierten Frauen, die die Therapie im Alter von 55 Jahren beginnen, im Vergleich zur Alternativstrategie „keine Therapie“, die lediglich die Gabe von Calcium und Vitamin D beinhaltet. Das Modell berücksichtigt die folgenden drei klinischen Outcomes: 1) Oberschenkelhals- und Wirbelfrakturen, 2) tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt sowie 3) Brustkrebs. Für die Basisfallanalyse wird angenommen, dass die betrachteten Populationen aus Frauen bestehen, die hinsichtlich der altersbezogenen Basisfallrisiken der drei untersuchten Outcomes normalverteilt sind, um die mit der Berücksichtigung von Risikoassessmentprozeduren verbundenen Komplikationen und Kosten zu vermeiden. Zur Vereinfachung des Modells wird eine über den Zeithorizont von sieben Jahren gleich bleibende Population analysiert. Des Weiteren werden die folgenden Ereignisse ausgeschlossen: 1) andere osteoporotische Frakturen (z. B. Handgelenksfrakturen), nicht-myokardinfarkt-bezogene KHK, 3) Gebärmutterkarzinome, und 4) venöse thromboembolische Ereignisse (VTE). Die Therapiepersistenz wird als Schlüsseldeterminante der Kosten und Outcomes in das Modell eingeführt.

Für jede Strategie – sowohl CEE / MPA als auch „keine Therapie“ - ist jede Patientin in jeder Periode mit einem Risiko für die folgenden Ereignisse konfrontiert: 1) Fraktur (Wirbel- oder Oberschenkelhals), 2) Myokardinfarkt (tödlich oder nicht-tödlich) oder 3) Brustkrebs (differenziert nach Stadien bei Diagnose). Tritt keines der Ereignisse ein, geht die Patientin in die nächste Periode über, in der sie wieder mit den genannten Risiken rechnen muss. Mit Eintreten eines Ereignisses endet der Prozess mit einem antizipierten Kostenstrom für das laufende und die folgenden Jahre. Die jährlichen Ereignisrisiken ändern sich unter der CEE / MPA-Therapie, dabei tritt der volle Einfluss der HT auf die Ereignisrisiken nur dann auf, wenn die Patientin therapiepersistente bleibt. Wird die Therapie unterbrochen, wird die Patientin den mit der Strategie „keine Therapie“ assoziierten Ereignisrisiken zugeordnet. Die Robustheit der Modellergebnisse auf Unsicherheiten bezüglich der getroffenen Annahmen wird für die Parameter „Therapieeffekte“, „kostenneutrale Risikostratifizierung“ sowie „Persistenzraten“ durch alternative Modellszenarien in Sensitivitätsanalysen geprüft. Die Effekte der HT mit CEE / MPA auf Frakturen, KHK und Brustkrebs basieren auf Literaturangaben, insbesondere den Studienergebnissen des WHI-Estrogen + Gestagen-Therapiearms und der HERS-Studie: Die WHI-Studie zeigte eine 33-prozentige Reduktion der Oberschenkelhals- und Wirbelfrakturnraten unter CEE+MPA-Therapie über fünf Jahre. Bezüglich tödlicher / nicht-tödlicher Myokardinfarkte wird im Basisfallszenario des Modells ein „frühzeitiger“ Schaden durch CEE / MPA während der ersten zwei Jahre der Therapie angenommen, ohne weitere Effekte in den darauf folgenden Jahren. Für das Ereignis Brustkrebs wird angenommen, dass die Anwendung von CEE / MPA das relative Risiko an Brustkrebs zu erkranken nach drei Jahren der Therapie um 25 % erhöht. In der folgenden Tabelle 41 sind die Basisfallannahmen bezüglich der Effekte von CEE / MPA auf die verschiedenen Ereignisse zusammengefasst, dabei wurden die aus der Literatur stammenden Werte auf das nächste Vielfache von fünf gerundet. Als Effektivitätsparameter der Analyse dienen vermiedene klinische Ereignisse.

Tabelle 41: Basisfall-Modellannahmen bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit von CEE / MPA.

Ereignis	Jahr	Anstieg / Abnahme des RR
Hüftfrakturen	Jahr 1	-18 %
	> Jahr 1	-35 %
Wirbelfrakturen	Jahr 1	-45 %
	> Jahr 1	-35 %
Brustkrebs	Jahr 1	0
	Jahr 2 bis 4	0
	> Jahr 4	+25 %
KHK	Jahr 1	+75 %
	Jahr 2	+15 %
	> Jahr 2	0

CEE / MPA = Konjugierte equine Estrogene und Medroxyprogesteronacetat. KHK = Koronare Herzkrankheit. RR = Relatives Risiko.

In die Kostenkalkulation werden aus Perspektive einer Managed Care Organisation - explizit wird die Kostenträgerperspektive genannt – direkte Kosten in Form von 1) Kosten der HT, 2) Kosten der Behandlung von mit der HT assoziierten Nebenwirkungen und 3) Einsparungen bzw. Kosten, die mit den durch die Therapie vermiedenen bzw. zurechenbaren Ereignissen (Frakturen, tödliche / nicht-tödliche Myokardinfarkte oder Mammakarzinome) assoziiert sind, berücksichtigt. Indirekte Kosten werden nicht einbezogen. Die jährlichen Kosten der HT werden durch Multiplikation der empfohlenen Tagesdosis CEE / MPA, bewertet mit dem durchschnittlichen Großhandelspreis (Stand vom 01. Oktober 2000) mit 365 zuzüglich der Kosten eines Arztbesuchs pro Jahr ermittelt. Um die Kosten der Behandlung von Nebenwirkungen zu kalkulieren, werden Schätzungen des mit den Nebenwirkungen der HT zusammenhängenden Ressourcenverbrauchs – basierend auf 1993 bis 1998 publizierten Studien, einem Meetingpaper von 1999 sowie Daten von Eli Lilly and Company - mit Schätzungen der Kosten der Ressourcen auf Grundlage der Vergütungssätze der Medicare-Krankenversicherung kombiniert. Dabei wird angenommen, dass ein Großteil der mit den Nebenwirkungen assoziierten Kosten während des ersten Therapiejahrs verursacht wird und nach Beendigung der Therapie keine weiteren Kosten anfallen. Im Modell werden die Kosten der mit der HT assoziierten Nebenwirkungen für das Jahr 1 mit US-Dollar 200, für das Jahr 2 mit US-Dollar 100, das Jahr 3 und die folgenden Jahre jeweils mit US-Dollar 25 angesetzt. Da keine direkten Schätzungen aus RCT für den Einfluss der HT auf die mit den Ereignissen (Frakturen, KHK, Brustkrebs) verbundenen Kosten zur Verfügung standen, nutzt das Modell aus der Literatur entnommene Kostenschätzungen, die unter Nutzung der medizinischen Komponente des Verbraucherpreisindex auf das Basisjahr 2000 bezogen und in US-Dollar ausgedrückt werden. Die kumulativen Kostenschätzungen werden nicht auf ihren gegenwärtigen Wert diskontiert, aber die die Autoren begründen dieses damit, dass die Diskontierung im Vergleich zu traditionellen Lebenszeitmodellen in der hier betrachteten mittelfristigen Zeitperiode weniger Einfluss hat. Der Kosteneffektivitätsquotient ergibt sich als Relation aus kumulativen Nettokosten der HT (Kosten, die der HT im Vergleich zur Alternative „keine Behandlung“ zurechenbar sind) zu den kumulativen Nettonutzen (Differenz in der Anzahl der Modellereignisse für Frauen unter HT im Vergleich zur Anzahl der Ereignisse unter den Frauen der Vergleichsgruppe „keine Therapie“).

### Ergebnis

Die geschätzten jährlichen Nettokosten der HT mit CEE / MPA pro Frau, die im Alter von 55 eine HT mit CEE / MPA beginnt, betragen im Durchschnitt US-Dollar 682 im ersten Jahr, und sinken bis zum siebten Jahr bis auf circa US-Dollar 50. Bezüglich der jährlichen mit der HT verbundenen Nettonutzen kommt die Analyse zu dem Ergebnis, dass die hohe angenommene Abbruchquote den „frühzeitigen“ KHK-Schaden, der mit der HT-Anwendung assoziiert ist, verschlimmert. Frauen, die die HT beginnen, sind diesen frühen Risiken ausgesetzt, aber zu wenige behalten die Therapie bei, um Nutzen in Form der Frakturprävention erlangen zu können. Darüber hinaus müssen die Wenigen, die die Therapie für mehr als vier Jahre fortsetzen, mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko rechnen. Im Ergebnis ist die Therapie mit CEE / MPA mit einem kumulativen Nettoschaden in allen sieben Jahren verbunden und somit eine Bestimmung der Kosteneffektivitätsrelation in der Basisfallanalyse irrelevant. Unter der Annahme, dass CEE / MPA das KHK-Risiko weder erhöht noch senkt, betragen die geschätzten

Kosten je vermiedenem Ereignis US-Dollar 3,9 Millionen. Wäre die CEE / MPA-Anwendung nach zwei Jahren mit einer 25 %igen Risikoreduktion für KHK ohne frühzeitigen Schaden assoziiert – wie vor den Ergebnissen der WHI-Studie angenommen – hätten die Kosten je vermiedenem Ereignis US-Dollar 640000 nach sieben Jahren betragen. Die folgende Tabelle 42 zeigt die Modellergebnisse für die Basisfall- und die Sensitivitätsanalysen.

**Tabelle 42: Modellergebnisse für Basisfallanalyse und Sensitivitätsanalysen.**

Modellszenario	Kosten je vermiedenem Ereignis über 7 Therapiejahre (US-Dollar)
CEE / MPA versus „keine Therapie“ (Basisfall)	Nettoschaden („net-harm“)
Kein erhöhtes KHK-Risiko (RR = 1,0, Jahr 1 bis 7)	3925000
Vor-WHI angenommener KHK-Nutzen (RR = 0,75, Jahr 3 bis 7)	640000
Kein erhöhtes Brustkrebsrisiko (RR = 1,0, Jahr 1 bis 7)	Nettoschaden („net-harm“)
Population 2 x normales Frakturrisiko	Nettoschaden („net-harm“)
Population 2 x normales KHK-Risiko	Nettoschaden („net-harm“)
Population 2 x normales Brustkrebsrisiko	Nettoschaden („net-harm“)

CEE / MPA = Konjugierte equine Estrogene und Medroxyprogesteronacetat. KHK = Koronare Herzkrankheit. RR = Relatives Risiko. WHI = Women's Health Initiative.

### Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Autoren weisen darauf hin, dass das in dieser Studie präsentierte Modell bereits vor der Publikation der Ergebnisse des Estrogen + Gestagen-Therapiearms der WHI-Studie zur Veröffentlichung eingereicht worden war. Bei der Überarbeitung des Manuskripts zur Publikation wurden die Modellannahmen für die Basisfallanalyse so modifiziert, dass sie die WHI-Ergebnisse reflektieren. Die Modellergebnisse implizieren unter fast allen Szenarien einen mit der CEE / MPA-Therapie assoziierten Nettoschaden (net-harm). Daher folgern die Autoren, dass die Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie mit CEE / MPA nicht als langfristige Präventionsstrategie erwogen werden sollte. Diese Folgerung ist konsistent mit den aktuellen Empfehlungen der U.S. Preventive Service Task Force, nach der der Einsatz einer Estrogen + Gestagen-Therapie zur Prävention bei gesunden postmenopausalen Frauen vermieden werden soll.

Die Autoren betonen, dass die Analyseergebnisse vor dem Hintergrund der getroffenen Annahmen interpretiert werden müssen, insbesondere weisen sie darauf hin, dass das Modell Schätzungen der direkten medizinischen Kosten je vermiedenem Ereignis angibt und daher die hier präsentierten Kosteneffektivitätsschätzungen nicht vergleichbar mit den zumeist publizierten Kosteneffektivitätsquotienten für Langzeitpräventionsstrategien sind.

Hinweise auf Unterschiede zwischen den hier berichteten Ergebnissen und den Ergebnissen aus eher herkömmlichen Kostennutzwertanalysen liefert auch der Bezug auf die vor WHI mit einem Lebenszeithorizont durchgeführte Studie von Armstrong et al.<sup>43</sup> (vgl. 5.4.2.2.3). In dieser Analyse führt die Modellierung unter der Annahme einer KHK-neutralen HT zu inkrementellen Kosten per QALY von ca. US-Dollar 8500, im Vergleich zu der hier berichteten Schätzung von US-Dollar 3,9 Millionen pro vermiedenem Ereignis über sieben Jahre. Zusätzlich zu dem kürzeren Zeithorizont resultiert die wesentlich höhere Kosteneffektivitätsschätzung aus der hohen Therapieabbruchquote, die in diesem Modell berücksichtigt wurde. Armstrong et al. nehmen keinen Abbruch der Therapie an. In der Tat war die Mehrzahl der in der Vergangenheit durchgeführten ökonomischen Evaluationen der HT als breit angewendeter Präventionsstrategie in der Postmenopause, die Werte der inkrementellen Kosten per QALY von weniger als US-Dollar 25000 auswies, sehr stark abhängig von einem vermuteten substantiellen Nutzen durch Reduktion des KHK-Risikos. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die auf einem breiten Spektrum klinischer Nutzen basierten Versprechen der breiten präventiven HT-Anwendung, unter den jetzt gezeigten Ergebnissen bezüglich des KHK-Risikos nicht mehr haltbar sind, auch wenn die WHI-Studie bis jetzt noch nicht alle vermuteten klinischen Nutzen der Langzeit-HT bewertet hat.

Folgende Einschränkungen der Qualität der Studienergebnisse benennen die Autoren: Das Modell beinhaltet eine Reihe von vereinfachenden Annahmen, einschließlich des Ausschlusses verschiedener möglicher relevanter klinischer Aspekte, die aber von den Autoren detailliert diskutiert werden. So könnte der Ausschluss nicht-myokardinfarkt-bezogener KHK-Ereignisse die Modellresultate in dem

Ausmaß verzerren, in dem CEE + MPA diese Ereignisse beeinflusst. Möglicherweise könnte der Ausschluss von Gebärmutterkrebsereignissen die Präventionsstrategie CEE / MPA favorisieren, dieser Bias wird aber von den Autoren aufgrund des geringen Einflusses von CEE / MPA auf das Gebärmutterkrebsrisiko als vernachlässigbar angesehen. Die Nichtberücksichtigung VTE ist in Analysen, die sich auf jüngere Populationen konzentrieren, aufgrund des mit dem Alter ansteigenden VTE-Risikos ebenso vernachlässigbar.

Zudem unterstreichen aus Sicht der Autoren kürzlich berichtete Daten einige zusätzliche klinische Aspekte, denen in zukünftigen Analysen größere Beachtung zukommen könnte: Erstens schließt das hier dargestellte Modell den Schlaganfall nicht als Outcome ein. Allerdings wiesen die WHI-Daten darauf hin, dass die HT mit CEE / MPA über fünf Jahre mit einem 41 %igen Anstieg der Schlaganfallinzidenz verbunden war. Zweitens wiesen die WHI-Daten auf eine 37 %ige Reduktion des Risikos für kolorektale Karzinome unter CEE / MPA-Therapie hin. Die Berücksichtigung eines Nutzens bezüglich Kolorektalkrebs innerhalb einer modellbasierten ökonomischen Evaluation würde die mit der Anwendung von CEE / MPA-assoziierten KHK- und Schlaganfallschäden teilweise aufwiegen. Trotzdem würde die CEE + MPA-Anwendung in der Nettobilanz voraussichtlich Schaden verursachen, außer vielleicht in einer Population weit über dem Durchschnittsrisiko für kolorektale Karzinome und weit unter dem Durchschnittsrisiko für KHK und Herzinfarkt.

#### **Kommentar**

Die Studie gibt unter Berücksichtigung der WHI-Ergebnisse eine dem aktuellen Stand des Wissens entsprechende Antwort auf die Fragestellung. Besonders interessant ist die Integration der Therapiepersistenz / -adhärenz als Schlüsseldeterminante in die Modellierung, die dadurch an externer Validität gewinnt.

Da die Untersuchung allerdings stark auf die US-amerikanischen Verhältnisse zugeschnitten ist, erscheint die Aussagekraft für deutsche Verhältnisse zwar eingeschränkt, gibt aber dennoch einen Hinweis auf die potentiell negative Nutzen- / Risikobilanz der Kombinations-HT-Anwendung über einen Sieben-Jahreszeitraum bei Berücksichtigung der aktuellen WHI-Ergebnisse.

#### **5.4.2.3 Nicht-berücksichtigte Publikationen**

Die 36 Publikationen, die im Rahmen der Fragestellung dieses HTA-Berichts nicht berücksichtigt werden konnten, sind in Tabelle 43 im Anhang unter Angabe des Ausschlussgrunds aufgeführt.

#### **5.4.3 Diskussion**

Ziel dieses HTA-Berichts ist es, den Einsatz der HT zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen (Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche) im Klimakterium und zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause auf Basis publizierter Studien und Übersichtsarbeiten aus medizinischer und ökonomischer Perspektive zu bewerten. Während die unter 5.3 erfolgte medizinische Bewertung sich an der Wirksamkeit im Rahmen der gestellten Indikation orientierte, konzentrierte sich die ökonomische Bewertung auf die Darstellung der Kosteneffektivität der HT im Vergleich zur Alternative „keine Behandlung“ sowie verschiedener Formen der HT untereinander.

Auf der Basis der bewerteten Publikationen erfolgt an dieser Stelle die Beantwortung der in Kapitel 5.2.2 formulierten Forschungsfragen.

*Genügen die bislang vorliegenden gesundheitsökonomischen Studien im Hinblick auf ihre Transparenz und methodische Qualität den in gesundheitsökonomischen Richtlinien formulierten Anforderungen?*

Insgesamt existierten nur sehr wenige Studien aus dem Suchzeitraum 01. Januar 1999 bis 23. März 2004, die sich mit der ökonomischen Evaluation der HT zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen im Klimakterium (Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche) bzw. zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause bei gesunden Frauen beschäftigen. Auf Basis der strukturierten Recherche konnten zur Beantwortung der ersten Forschungsfrage (Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen) lediglich zwei Publikationen identifiziert werden. Für die Beantwortung der zweiten Forschungsfrage zum Bereich der Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen standen auf dieser Grundlage vier Studien zur Verfügung. Als Hauptursachen für die hohe Ausschlussquote an Studien sind analog zum medizinischen Teil die fehlende methodische Qualität (keine vollständigen

ökonomischen Evaluationen), Bewertungen nicht patientinnenrelevanter Zielgrößen (z. B. Knochendichtemessungen, Blutdruckveränderungen, Laborwerte), Expertenmeinungen (narrative, also nicht systematische Reviews, Leitartikel) sowie die Untersuchung von im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts nicht relevanten Fragestellungen zu nennen. Durch Handrecherche wurde eine weitere Studie gefunden, die sich mit der primärpräventiven Anwendung der HT zur Vermeidung von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen befasste. Lediglich eine der bewerteten Publikationen berücksichtigte explizit die Ergebnisse der WHI von 2002.

Die eingeschlossenen Studien entsprechen im Wesentlichen den in den gesundheitsökonomischen Richtlinien formulierten Standards hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und Transparenz. In der Studie von Ryan et al.<sup>281</sup> werden die Wirksamkeit und Kosten zweier alternativer HT zur Behandlung klimakterischer Beschwerden aus gesamtwirtschaftlicher Perspektive prospektiv untersucht. Die Kostenkalkulation ist umfassend und weitgehend transparent dargestellt, nicht nachvollziehbar ist hier lediglich die Angabe der bewerteten Produktivitätsausfälle von Pflegekräften und Patientinnen in einer Größe, da es sich bei ersteren um eine Komponente der direkten und bei letzteren um indirekte Kosten handelt. Die Aussagefähigkeit der Studienergebnisse wird allerdings durch die geringe Zahl von 27 Behandlungsfällen und möglicherweise entgegen dem Studiendesign eingeschlossenen perimenopausalen Frauen vermindert. Vor dem Hintergrund der innerhalb dieses Berichts zu untersuchenden Kostenwirksamkeit der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen scheint die Verwendung mittels Kupperman-Index aggregierter Werter für klimakterische Symptome zwar problematisch, da hier neben den spezifischen vasomotorischen Symptomen Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche auch viele unspezifische Symptome des Klimakteriums wie Kopfschmerzen, Stimmungsschwanken u. a. eingehen. Da allerdings die vasomotorischen Symptome innerhalb dieses Indexes am stärksten gewichtet werden, erscheint dies nicht als schwerwiegender Mangel.

Bei vier der bewerteten gesundheitsökonomischen Evaluationen handelt es sich um Kostennutzwertstudien, die auf entscheidungsanalytischen Markov-Modellierungen beruhen. Kostennutzwertanalysen sind insbesondere dann angebracht, wenn in der konkreten Entscheidungssituation Lebensqualität ein wichtiger Ergebnisparameter ist. Bei der Behandlung vasomotorischer Beschwerden ist dies der Fall, da das Sistieren der ovariellen Estradiolproduktion bei Frauen im Klimakterium kein pathologischer Zustand ist, der zwingend ein medizinisches Eingreifen erfordert, wohl aber die Lebensqualität der betroffenen Frauen erheblich vermindern kann. Ebenso spielt die Lebensqualität prospektiv bei der primärpräventiven HAT-Gabe eine wichtige Rolle. Insofern erscheint die gewählte Methodik adäquat. Gleichzeitig sind für diese methodisch sehr anspruchsvolle Form der gesundheitsökonomischen Evaluation höchste Anforderungen an die Datengrundlagen zu stellen. Zwar nutzten alle der hier berücksichtigten Studien QALY, um die Effekte der HT auf die Lebensqualität zu quantifizieren, da die Methodik zur Berechnung der QALY in den einzelnen Studien aber sehr unterschiedlich war, sind deren Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar. Markov-Modelle werden der komplexen Problematik, die mit der HT assoziierten, teils gegenläufigen Effekte über einen längeren Zeithorizont zu berücksichtigen, am besten gerecht. Die Aussagekraft von Modellierungen hängt aber ebenfalls entscheidend von der Qualität der verwendeten Daten ab, insofern ist die von Zethreus et al.<sup>362</sup> gewählte Vorgehensweise unter weitestgehender Verwendung empirischer Daten angemessen, um die Validität der Ergebnisse zu sichern.

Die Studie von Coyle et al.<sup>92</sup> modelliert die die Kosteneffektivität zweier alternativer HT zur Therapie der ersten und zweiten Wahl vasomotorischer Beschwerden im Vergleich zur Alternative „keine Behandlung“ umfassend und transparent aus Sicht der Kostenträger. Hier scheint die die Qualität der Daten, die für Pfad- und Übergangswahrscheinlichkeiten der Therapiealternative NETA / EE für die Zielgröße Häufigkeit der Hitzewallungen genutzt werden, möglicherweise eingeschränkt. Diese Daten basieren auf der im medizinischen Teil dieses HTA-Berichts beschriebenen Studie von Speroff et al.<sup>313</sup>. Da dort bei „Baseline“ deutliche Ungleichverteilungen zwischen den Gruppen bezüglich der mittleren Anzahl der Hitzewallungen pro Woche sowie des Anteils aktueller Raucherinnen vorlagen, bleibt unklar, inwieweit die medizinische Wirksamkeit durch Dosierung, Anzahl der Hitzewallungen, den Anteil der Raucherinnen oder andere Faktoren beeinflusst worden ist. In dieser Hinsicht könnte die Aussagekraft der Kostennutzwertstudie eingeschränkt sein. Auf der anderen Seite unterstützt die explizite Einbeziehung der Therapiecompliance / -adhärenz, die Modellierung über einen in der Praxis

realistischen Behandlungszeitraum von fünf Jahren sowie die Spezifizierung der verwendeten Medikamente nach Art und Dosis die Aussagefähigkeit der Analyseergebnisse.

Die Studie von Zethraeus et al.<sup>361</sup> entwickelt aus gesamtwirtschaftlicher Perspektive ein Modell zur Analyse der Kosteneffektivität der primärpräventiven Gabe der HT bei asymptomatischen postmenopausalen Frauen, das in der Untersuchung von Zethraeus et al.<sup>362</sup> weiterentwickelt wird. Positiv hervorzuheben ist die umfassende und nachvollziehbare Darstellung des Modells sowie die explizite Nennung der bei einer Anwendung des Modells auf andere Settings zu berücksichtigenden Punkte. Allerdings verliert die Aussagekraft der Analyseergebnisse an Wert, da die Annahme einer primärpräventiven Wirksamkeit der HT im Hinblick auf KHK-Ereignisse vor dem Hintergrund aktueller Studienergebnisse nicht mehr gerechtfertigt ist.

Weiterhin leiten die Studien von Zethraeus et al.<sup>361; 362</sup> eine Zahlungsbereitschaft je QALY ab, indem sie das QALY-Konzept mit dem Zahlungsbereitschaftsansatz kombinieren. Methodisch ist zu berücksichtigen, dass die Ableitung der Zahlungsbereitschaft in den beiden Untersuchungen auf verschiedenen Quellen basiert wird. Für Deutschland ist bei der Berücksichtigung von QALY als Maß der Kosteneffektivität kein Schwellenwert bekannt; allerdings könnte im Rahmen einer Arbeitsdefinition ein Schwellenwert von 60000 Euro/QALY veranschlagt werden. Diese Definition erfolgt unter Bezugnahme auf US-amerikanische Studien zu Technologien, die auch in Deutschland einen gesellschaftlich akzeptierten Stellenwert besitzen und im Rahmen der GKV erstattet werden. Als Beispiele sind die Hämodialyse oder die koronare Bypassoperation<sup>342</sup> zu nennen.

Die Studie von Armstrong et al.<sup>43</sup> beantwortet die Frage nach der Kosteneffektivität der primärpräventiven Gabe einer nach Art und Dosis spezifizierten Hormongabe aus der Leistungserbringerperspektive dem damaligen Stand des Wissens entsprechend, weist aber entscheidende Mängel auf. So wird angenommen, dass die HT eine primärpräventive Wirksamkeit zur Vermeidung von KHK hat. Dies ist aus heutiger Sicht als falsch zu bewerten. Des Weiteren erscheint die Annahme vollständiger Therapiecompliance / -adhärenz für alle Frauen nicht gerechtfertigt, wodurch die Aussagekraft der Studienergebnisse an Wert verliert. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf deutsche Verhältnisse scheint daher nicht gegeben zu sein.

Fleurence et al.<sup>127</sup> untersuchen – basierend auf einer prospektiven Kohortenstudie – die Kosteneffektivität einer nicht näher spezifizierten HT zur Primärprävention von Frakturen bei postmenopausalen Frauen aus Perspektive der Leistungserbringer. Da hier selektiv lediglich die Effekte der HT-Anwendung auf die Frakturinzidenz berücksichtigt werden, ohne dass andere mit der HT assoziierte Ereignisse wie Brustkrebs oder KHK in Betracht gezogen werden, erscheint die Untersuchung auch dem zur Zeit der Studiendurchführung gegebenen Stand der wissenschaftlichen Diskussion nicht gerecht zu werden. Die Verwertbarkeit der Studienergebnisse für die in diesem HTA-Bericht zu untersuchende Forschungsfrage scheint vor diesem Hintergrund nicht gegeben.

Mullins et al.<sup>246</sup> modellieren die Kosteneffektivität der präventiven Gabe von CEE / MPA im Vergleich zur Alternative „keine Therapie“ unter expliziter Berücksichtigung der WHI-Studienergebnisse mit einem mittelfristigen Zeithorizont. Zwar erfolgen keine genauen Angaben zur verwendeten Dosis und die Analyse ist stark auf die US-amerikanischen Verhältnisse zugeschnitten, die Aussagefähigkeit der Untersuchungsergebnisse wird aber dennoch gestützt durch die Basierung der Analyse auf den aktuellen WHI-Ergebnissen zur Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie, die Einbeziehung der Therapiepersistenz / -adhärenz als Schlüsseldeterminante der Kosten und Outcomes, sowie die Spezifizierung der verwendeten Estrogen + Gestagen-Kombination.

Sämtliche bewerteten Studien sind nicht vor dem Hintergrund des deutschen Gesundheitssystems erstellt worden. Unterschiede in der Verschreibungspraxis sowie den US-amerikanischen, kanadischen und schwedischen geltenden Preisen für Medikation und anderen in die Bewertung einbezogenen Kostenkomponenten (z. B. Hygieneprodukte) sowie unterschiedliche Lohn- und Gehaltsstrukturen wären zu berücksichtigen, wenn die Studienergebnisse auf Deutschland übertragen werden sollen.

*Ist die Kosteneffektivität der HT für die Therapie vasomotorischer Symptome (Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche) in gesundheitsökonomischen Studien belegt?*

Zur Beantwortung dieser Forschungsfrage wurden zwei Publikationen herangezogen, in denen die folgenden Wirkstoffkombinationen die Basis für die Untersuchung der Kosteneffektivität der HT zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen im Klimakterium bilden:

- 0,625 mg konjugierte equine Estrogene + 200 mg eines natürlichen MP bzw. 5 mg MPA
- 1 mg Norethisteronacetat + 5 µg Ethinylestradiol (NETA / EE) bzw. 0,625 mg konjugierte equine Estrogene und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (CEE / MPA)

In der Studie von Ryan et al.<sup>281</sup> wurden mittels Kupperman-Index aggregierte Werte für klimakterische Symptome berücksichtigt, die neben den innerhalb der hier zu beantwortenden Fragestellung relevanten Zielgrößen Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche auch viele unspezifische Symptome des Klimakteriums wie Kopfschmerzen, Stimmungsschwanken u. a. beinhalten. Hinsichtlich der Kosten der beiden verglichenen Therapiealternativen (Estrogen + MP bzw. MPA) pro Patientin konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. Auswirkungen auf klimakterische Symptome und Lebensqualität waren ebenfalls nicht signifikant. Insgesamt kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie die empfohlene Behandlung für nicht hysterektomisierte postmenopausale Frauen ist, wobei die mit MP behandelten Frauen wahrscheinlich eine höhere Lebensqualität wahrnehmen. Die Analyse verdeutlicht, dass die Entscheidung zwischen zwei Therapiealternativen nicht allein auf Grundlage der Kosten der Medikation getroffen werden kann. Wesentlich für eine adäquate Gesamtkostenkalkulation ist die Berücksichtigung des gesamten behandlungsverursachten Ressourcenverbrauchs. Im konkreten Fall wurden die höheren Kosten für MP gegenüber MPA durch Einsparungen in den „Out-of-pocket“-Ausgaben für Hygieneprodukte sowie geringere Produktivitätsausfälle aufgewogen. Da die Kosten und Konsequenzen der Therapiealternativen nicht zu Kosteneffektivitätsrelationen zusammengefasst werden, kann keine der beiden Estrogen + Gestagen-Kombinationen als kosteneffektive Variante bestimmt werden. Da auch kein Vergleich zur Alternative „keine Therapie“ vorliegt, sind die Ergebnisse dieser Studie nur wenig geeignet, eine klare Aussage über die Kosteneffektivität der HT für die Behandlung vasomotorischer Symptome zu unterstützen.

Im Gegensatz dazu wird die die Kosteneffektivität der HT in der Studie von Coyle et al.<sup>92</sup> (NETA / EE und CEE / MPA) im Vergleich zur Alternativstrategie „keine Therapie“ untersucht. In dieser Publikation konnte die Kosteneffektivität von NETA / EE zur Kontrolle vasomotorischer Symptome gegenüber der Strategie „keine Therapie“ sowohl als Therapie der ersten als auch als Therapie der zweiten Wahl gezeigt werden. Entscheidend für die bei Coyle et al.<sup>92</sup> gezeigte Vorteilhaftigkeit der Therapiealternative NETA / EE gegenüber der Gabe von CEE / MPA ist, inwieweit sich Compliance aufgrund einer verbesserten Blutungskontrolle erhöht.

Die Ergebnisse der zwei vorliegenden Publikationen sind nur sehr eingeschränkt vergleichbar, da sie hinsichtlich eingeschlossener Studiengruppen, Spezifizierung der untersuchten Medikamenten nach Art und Dosis, Wahl der Studienperspektive und Untersuchungsansatz stark voneinander abweichen. Eine Aussage zur Kosteneffektivität der HT zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen im Vergleich zur Alternative „keine Therapie“ kann auf Grundlage der hier bewerteten gesundheitsökonomischen Studien nicht getroffen werden.

*Ist die Kosteneffektivität der HT zur Primärprävention von osteoporotischen Frakturen und Herz-Kreislaufkrankungen bei Frauen in der Postmenopause in gesundheitsökonomischen Studien belegt?*

Aufgrund der im vorliegenden HTA-Bericht bewerteten und diskutierten fünf Studien konnte die Kosteneffektivität der HT im Vergleich zur Alternative „keine Therapie“ zur Primärprävention nicht erwiesen werden. Unter den in der ersten hier berücksichtigten Studie von Zethraeus<sup>361</sup> getroffenen Annahmen zeigte sich die primärpräventive Anwendung einer nicht näher bezeichneten Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie für keine der untersuchten Alterskohorten 50-, 60- und 70-jähriger asymptomatischer postmenopausaler Frauen als kosteneffektive Alternative. Interessant ist hier der Vergleich der Analyseergebnisse zwischen dieser ersten<sup>361</sup> und der zweiten Zethraeusstudie<sup>362</sup>, da hier offensichtlich wird, wie entscheidend der angenommene Wert der maximalen Zahlungsbereitschaft pro gewonnenem QALY die Kosteneffektivitätsrelation beeinflusst. So erweist sich hier – unter der Annahme einer um SEK 40000 höheren Zahlungsbereitschaft von SEK 200000 pro gewonnenem QALY - die HT immerhin in sechs der zwölf untersuchten Szenarien für die Altersgruppe der 70-jährigen Frauen als kosteneffektive Variante. Überwiegend zeigt sich die Anwendung der HT für die Alterskohorten der 50- und 60-jährigen postmenopausalen Frauen sowie für die 70-jährigen in sechs Szenarien aber als nicht kosteneffektiv. Die Autoren weisen in ihren Studien aber ausdrücklich darauf hin, dass die inkrementellen Kosteneffektivitätsraten aufgrund der Unsicherheiten, die bezüglich der Langzeiteffekte der HT bestehen, vorsichtig interpretiert werden sollten. In diesem



Zusammenhang ist insbesondere die von den Autoren innerhalb ihrer Modellierungen angenommene primärpräventive Wirksamkeit der HT zur Vermeidung von KHK zu nennen, die vor dem Hintergrund aktueller Forschungsergebnisse nicht mehr gerechtfertigt ist. Eine Modifizierung des Modells in dieser Hinsicht würde die gefundenen Ergebnisse noch bestärken, sofern sich die Alternative „keine Therapie“ als dominant erweise, wäre eine Kosteneffektivitätsbetrachtung sogar hinfällig.

Die Untersuchung von Mullins et al.<sup>246</sup> kommt zu dem Ergebnis, dass die Anwendung der CEE / MPA-HT im Vergleich zur Alternativstrategie „keine Behandlung“ - bei Berücksichtigung der aktuellen WHI-Ergebnisse zur Estrogen + Gestagentherapie – in jedem Szenario eine negative Nutzen- / Risiko-Bilanz ausweist. Die Frage der Kosteneffektivität ist somit irrelevant.

Vor dem Hintergrund der aktuellen Forschungsergebnisse der WHI<sup>277</sup> zu den Effekten einer langzeitigen Hormongabe, die in der Gesamtbilanz zeigen, dass die negativen (erhöhtes Brustkrebs- und allgemeines kardiovaskuläres Risiko) durch die positiven (reduziertes Fraktur- und Darmkrebsrisiko) Effekte nicht aufgewogen werden, erscheinen weitere Untersuchungen zur Kosteneffektivität der Kombinations-HT zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen nicht sinnvoll.

Die in der Publikation von Armstrong et al.<sup>43</sup> für 50-jährige Frauen mit durchschnittlichem Risiko für Brustkrebs und KHK gezeigte Kosteneffektivität der HT im Vergleich zur Alternative „keine Therapie“ kann aus folgendem Grund nicht Basis der Beantwortung der in diesem Bericht zu beantwortenden Forschungsfrage sein: Die Ergebnisse beruhen auf der – aus heutiger Sicht als falsch einzuschätzenden - zentralen Annahme einer primärpräventiven Wirksamkeit der Kombinations-HT zur Vermeidung von KHK.

Ebenso wird die Studie von Fleurence et al.<sup>127</sup> aufgrund ihres selektiven Untersuchungsansatzes, der die Auswirkungen der HT lediglich im Zusammenhang mit der Frakturinzidenz analysiert, ohne andere wichtige Ereignisse wie z. B. KHK und Brustkrebs einzubeziehen, nicht zur Beantwortung der hier gestellten Forschungsfrage herangezogen.

*Reichen die gegenwärtig vorliegenden Informationen zur Kosteneffektivität zur Unterstützung gesundheitspolitischer Entscheidungen in Deutschland aus?*

Die gegenwärtig vorliegenden ökonomischen Informationen zur Anwendung der HT zur Behandlung vasomotorischer Symptome lassen keine abschließende Aussage hinsichtlich der Kosteneffektivität dieser Therapieform in Deutschland zu. Zwar weist das Ergebnis einer der beiden berücksichtigten Studien darauf hin, dass diese Therapieform als kosteneffektive Alternative im Vergleich zur Strategie „keine Behandlung“ gelten kann, dieses Einzelergebnis kann aber für die Fundierung gesundheitspolitischer Entscheidungen nicht als hinreichend betrachtet werden. Für den Bereich der primärpräventiven Anwendung der HT konnte die Kosteneffektivität nicht belegt werden. Insgesamt ist die sehr geringe Datenbasis von lediglich sieben Publikationen zu den beiden untersuchten Einsatzbereichen der HT „Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen“ und „Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislaufkrankungen“ kritisch zu sehen. Daneben repräsentieren die wenigen vorliegenden Studien, die durchweg im Ausland (Kanada, Schweden und USA) durchgeführt wurden, die dortigen Verhältnisse bezüglich epidemiologischer und Kostendaten, wodurch die undifferenzierte Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf das deutsche Gesundheitssystem eingeschränkt wird.

Dennoch können die verfügbaren Informationen bei differenzierter Betrachtung aufgrund der einheitlichen Tendenzen, die sich bei der Beantwortung der beiden Fragestellungen abzeichnen, im gesundheitspolitischen Entscheidungsprozess neben den medizinischen Ergebnissen unterstützend herangezogen werden.

*Wo besteht weiterer gesundheitsökonomischer Forschungsbedarf?*

Die geringe Anzahl der gesundheitsökonomischen Studien, die im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts zur Beantwortung der beiden Forschungsfragen herangezogen werden konnten, zeigt, dass auf dem Gebiet der ökonomischen Bewertung der HT-Anwendung noch erheblicher Forschungsbedarf besteht. Lediglich eine der berücksichtigten Evaluationen bezieht die aktuellen Ergebnisse der WHI<sup>277</sup> von 2002 ein, Kostenstudien vor dem Hintergrund des deutschen Gesundheitssystems liegen nicht vor, die Untersuchungsdesigns weichen stark voneinander ab. Aus wissenschaftlicher Perspektive ist die Einbeziehung der genannten Punkte in weiteren Forschungen erforderlich, um robuste

Empfehlungen hinsichtlich der Kosteneffektivität der einzelnen Anwendungsformen der HT bei bestimmten Patientinnenpopulationen abgeben zu können.

Im Einzelnen sollte bei der Konzipierung zukünftiger gesundheitsökonomischer Studien zum Einsatz der HT zur Behandlung vasomotorischer Symptome Folgendes berücksichtigt werden, um die methodische Qualität der Studien zu verbessern und ihre Aussagekraft zu erhöhen: Eine genauere Abgrenzung der Studiengruppen hinsichtlich peri- und postmenopausalen Frauen sowie die Spezifizierung der HT nach Art und Dosis. Die Validität der Ergebnisse von Modellierungen gewinnt durch weitestgehende Verwendung empirischer Daten aus dem zu untersuchenden Setting. Wünschenswert wäre die Durchführung von weiteren Evaluationen mit einheitlicher Abgrenzung der untersuchten Subgruppen, die sich der Untersuchung bestimmter Wirkstoffkombinationen aus gleicher Perspektive widmen und zudem eine einheitliche Methodik zur Ableitung der verwendeten Nutzwerte wählen.

Von besonderem Interesse sind - über den Vergleich mit der Alternative „keine Behandlung“ hinausgehende - Untersuchungen der Kosteneffektivitätsrelation mehrerer Wirkstoffe bzw. Dosierungen untereinander, da hier aufgrund des unterschiedlichen Einflusses auf die Blutungsmuster auch mit Variationen in der Therapiecompliance / -adhärenz zu rechnen ist.

Weitere gesundheitsökonomische Studien zur Kombinations-HT in der Primärprävention chronischer Erkrankungen in der Postmenopause erscheinen vor dem Hintergrund aktueller Forschungsergebnisse nicht sinnvoll.

## 5.5 Ethische Bewertung / Soziale Aspekte

Die ethische Diskussion, die im Zusammenhang mit der Menopause und HT geführt wird, vollzieht sich kontrovers: Lyster et al.<sup>223</sup> erwähnen in diesem Zusammenhang den feministischen Diskurs, der auf der einen Seite den medizinischen Berufsstand dafür kritisiert, dass Schwierigkeiten, die von Frauen im Zusammenhang mit der Menopause erlebt werden, „psychologisch“ und daher als „nicht real“ eingeordnet werden. Auf der anderen Seite kritisiert ein Großteil der als feministisch einzustufenden Literatur Gynäkologen / Gynäkologinnen sowie die Gesellschaft für die vorherrschende medizinische Konstruktion der Menopause als universaler Erfahrung von Frauen, die, gekennzeichnet durch ein pathologisches Bild der Menopause, zur „Medikalisierung“ eines natürlichen Prozesses führte. Dies wird insbesondere durch die Wahl des Begriffs der „Estrogenmangelkrankheit“ verdeutlicht, die letztlich auch zu Ansätzen einer lebenslangen HT-Gabe führten<sup>223</sup>. Da der relative Estrogenmangel auf einem natürlichen Prozess beruht und primär keinen Krankheitswert hat, sollte der neutralere Begriff der „Hormontherapie“ anstelle der „Hormonersatztherapie“ verwendet werden, da er keine Pathologisierung impliziert.

Die Frage ethischer Implikationen stellt sich für die Durchführung weiterer wissenschaftlicher Forschungen: So wären zunächst einmal genauere Abschätzungen der Häufigkeiten von Hitzewallungen, nächtlichen Schweißausbrüchen und weiteren mit der Menopause assoziierten Symptomen in der weiblichen Allgemeinbevölkerung erstrebenswert. Es fehlen weiterhin qualitativ gute bevölkerungsbezogene Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen. Um Nutzen und Risiken der Langzeitbehandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen mit HT besser einschätzen zu können, besteht ebenfalls erheblicher Forschungsbedarf. Weiterhin gibt es kaum Untersuchungen bei Frauen mit vorzeitiger (prämaturer) Menopause oder bei überlebenden Krebspatientinnen (urogenitale Karzinome oder Brustkrebs), die nach Entfernung der Ovarien von Hitzewallungen betroffen sind. Insbesondere perimenopausale Frauen erhalten HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen, ohne dass es genügende Erkenntnisse aus qualitativ guten Studien über deren Effekte auch für diese Patientinnen gibt. Für peri- aber auch postmenopausale Frauen wird das Interesse zur Teilnahme an weiteren HT-Studien aufgrund aktueller Forschungsergebnisse in Zukunft wahrscheinlich deutlich geringer sein. In diesem Zusammenhang ist noch ein weiterer Aspekt von besonderer Relevanz: Es besteht die Gefahr, mit immer neuen, ggf. anders dosierten Pharmakotherapien das Konzept der Medikalisierung von peri- und postmenopausalen Frauen fortzuschreiben.

RCT, wie sie im Rahmen der WHI<sup>351</sup> und der HERS<sup>147</sup> durchgeführt wurden, gelten in der Medizin als Goldstandard zur Untersuchung der Wirksamkeit von Therapien und präventiven Maßnahmen. Schätzungen der positiven und negativen Therapieeffekte werden üblicherweise in relativen Risiken (risk ratio, hazard ratio) ausgedrückt, die für die Therapieentscheidungsfindung wenig hilfreich sind. Sie sollten unbedingt in absolute Risiken übersetzt werden, um eine wichtige Voraussetzung für eine

aufgeklärte, eigenverantwortliche und selbstbestimmte Beteiligung der Patientin an der Therapieentscheidung zu schaffen. Dies entspricht dem heute geltenden Ideal der mündigen Patientin, wie es z. B. im Rahmen des „shared-decision making“ gefordert wird.

Dieses in den USA und zunehmend auch in anderen Gesundheitssystemen favorisierte Modell des „shared-decision making“ basiert auf dem partnerschaftlichen Dialog zwischen ärztlichen Beratern und Patientin, beide Seiten nehmen aktiv am Entscheidungsprozess teil und versuchen, ihre Präferenzen abzugleichen. Dabei kommt der ärztlichen Beratung die Aufgabe zu, der Patientin in adäquater Weise umfassende Informationen über die fachlichen Hintergründe zu vermitteln und die Patientin bei der Konkretisierung ihrer Wertvorstellungen, Präferenzen und Wünsche zu unterstützen. Die Verantwortung für die in beiderseitigem Einverständnis getroffene Therapieentscheidung wird gemeinsam getragen<sup>203</sup>. Wie Mullen<sup>245</sup> zeigen konnte, führen Entscheidungen, die auf einem Konsens beruhen und fundierte Informationen über Behandlungsoptionen einschließlich möglicher Risiken und Nebenwirkungen umfassen, auch zu höherer Therapiecompliance / -adhärenz der Patientinnen. Auch Schultz-Zehden<sup>291</sup> unterstreicht die zentrale Bedeutung einer - durch die im ärztlichen Gespräch herrschende Kommunikationsbeziehung beeinflussten - selbst- bzw. fremdbestimmten Entscheidung zur HT im Bezug auf die Therapiecompliance / -adhärenz, neben anderen Einflussgrößen wie Medikation und bestimmten äußeren Faktoren wie z. B. Medienberichten als Informationsquellen der Anwenderinnen. Innerhalb einer ärztlichen Beratungssituation ist es daher wesentlich, wie im Zusammenhang mit der Entscheidungsfindung von betroffenen Frauen Gebrauch vom Autonomieprinzip im Sinn von Willensfreiheit gemacht wird<sup>248</sup>.

Innerhalb des Modells des „shared-decision making“ ist der Einbezug des psychischen und sozialen Kontexts der Patientin, d. h. der subjektiven Sicht der Patientin für die Entstehung und Erklärung der im Zusammenhang mit den erlebten klimakterischen Symptomen auftretenden Schwierigkeiten von besonderer Bedeutung für Kommunikation und Behandlung. Ebenso sind die Präferenzen der Patientinnen gleichermaßen entscheidend sowohl bei der Bewertung klinischer als auch ökonomischer Effekte der HT. Allerdings birgt die Verwendung aggregierter Nutzenmaße, wie sie bei der Berücksichtigung der Zielgröße Lebensqualität z. B. in Form von QALY benutzt werden, ein inhärentes Problem, das von Lyerly et al.<sup>223</sup> aufgegriffen wird: Die Aggregation von bestimmten Gesundheitszuständen zugeordneten Nutzwerten begünstigt eine Generalisierungstendenz über alle Frauen und wird individuellen Unterschieden nicht gerecht. Das Paradoxon, das der Fokus auf Nutzwertpräferenzen der Frauen als Gruppe, den Nutzwertpräferenzen der Individuen innerhalb dieser Gruppe möglicherweise nicht entspricht, lässt sich nicht auflösen. Hier sollte aber nach Lyerly et al.<sup>223</sup> für eine ethisch akzeptable Konstruktion von aggregierten Nutzwertmaßen wie QALY gleichzeitig der Nutzen und die Grenzen hinsichtlich ihrer Aussagekraft beachtet werden.

Vor diesem Hintergrund kann für den hier vorliegenden Bericht zusammengefasst werden, dass das Sistieren der zyklischen ovariellen Estradiolsekretion bei Frauen kein pathologischer Zustand ist, der zwingend einen Ausgleich in Form einer Hormongabe erfordert. Sollte die Lebensqualität der betroffenen Frauen derart vermindert sein, dass eine HT zur Linderung der klimakterischen Symptome erwogen wird, erscheint - basierend auf den im vorliegenden HTA-Bericht gewonnenen Erkenntnissen – die Verordnung einer längerfristigen HT ohne eine sorgfältige, einzelfallbezogene Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung möglicher pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Therapiealternativen ethisch nicht gerechtfertigt.

Um optimale Rahmenbedingungen für eine in diesem Sinn differenzierte Informationsvermittlung in der medizinischen Beratungssituation zu gewährleisten, sind verschiedene Punkte zu berücksichtigen: Auf der einen Seite gibt es Hinweise darauf, dass die vollständige Verbreitung bzw. Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse in die ärztliche Praxis einen Zeitraum von fünf bis zu 15 Jahren in Anspruch nehmen kann<sup>335</sup>. Mögliche Maßnahmen zur deutlichen Verkürzung dieses Prozesses wären z. B. Qualifizierungsmaßnahmen sowie Therapieleitlinien, die ärztliches Wissen zur HT, sowie zu alternativen pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen vereinigen. Auf der anderen Seite suchen viele Patientinnen auch außerhalb der ärztlichen Beratungssituation medizinische und andere Informationen rund um die Menopause und gehen vorinformiert in die Beratungssituation. Auch hier sollten adäquate Informationen zur Verfügung gestellt werden, damit die Patientinnen eine fundierte Grundlage für eine verantwortliche Entscheidung erhalten.

## 5.6 Juristische Betrachtungen

Im Rahmen dieses HTA-Berichts sind von den Autoren keine spezifischen juristischen Fragestellungen für die Anwendung der HT identifiziert worden.

## 5.7 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Die medizinische Wirksamkeit der HT zur Behandlung klimakterischer Symptome wie Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche konnte im vorliegenden HTA-Bericht gezeigt werden. Trotz der Vielzahl an unterschiedlichen Medikamenten und Wirkstoffkombinationen, die Grundlage der medizinischen Evaluation waren, basieren die vorliegenden ökonomischen Studien zur HT auf anderen Mono- und Kombinationstherapien, als den innerhalb des medizinischen Teils untersuchten Präparaten. Eine Ausnahme bildet lediglich die in der Studie von Coyle et al.<sup>92</sup> untersuchte Therapiealternative NETA / EE.

Insofern besteht dringender Forschungsbedarf für die Durchführung von gesundheitsökonomischen Studien für HT, für deren Wirksamkeit zur Behandlung vasomotorischer Symptome qualitativ gute Studien vorliegen. Insbesondere sollten zukünftige Untersuchungen vorrangig solche Präparate berücksichtigen, die in Deutschland Anwendung finden. Kombinations-HT zur Primärprävention osteoporotischer Frakturen und kardiovaskulärer Erkrankungen in der Postmenopause kann nicht empfohlen werden. Der Nutzen (erniedrigtes Frakturrisiko) wiegt nicht die Risiken (erhöhtes Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen und Brustkrebs) auf. Dies zeigt sich auch in der unveränderten Gesamtmortalität beim Vergleich HT versus Placebo. Aus diesem Grund wären weitere gesundheitsökonomische Studien zur Kombinations-HT in der Primärprävention chronischer Erkrankungen in der Postmenopause nicht sinnvoll. Unter Berücksichtigung der gezeigten medizinischen und ökonomischen Ergebnisse wären zunächst einmal genauere Abschätzungen der Häufigkeiten von Hitzewallungen, nächtlichen Schweißausbrüchen und weiteren mit der Menopause assoziierten Symptomen in der weiblichen Allgemeinbevölkerung erstrebenswert. Es fehlen weiterhin qualitativ gute bevölkerungsbezogene Untersuchungen zur den Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen. Auch ist über die Nutzenrisikorelation, die mit der möglicherweise über mehrere Monate hinausgehenden Anwendung der HT zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen einhergehen, derzeit wenig bekannt. Aufgrund dieser Unsicherheiten sollte HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen dann eingesetzt werden, wenn die betroffenen Frauen eine deutliche Verringerung ihrer Lebensqualität angeben. Eine umfassende, adäquate Information der Patientin über den in ihrem konkreten Einzelfall zu erwartenden Nutzen und die Risiken als Basis einer Entscheidung für oder gegen die HT ist nicht nur aus ethischer Sicht zu fordern, sondern auch entscheidend für die nachfolgende Therapiecompliance / -adhärenz. Diese hat – wie im vorliegenden HTA-Bericht gezeigt werden konnte – einen wesentlichen Einfluss auf die medizinische Effektivität und die ökonomische Effizienz der Therapie.

## 5.8 Schlussfolgerung

Im Rahmen dieses HTA-Berichts haben die Autoren die Problemstellung des Einsatzes der Therapie mit Hormonen erstens zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie zweitens zur Primärprävention von osteoporotischen Frakturen und Herz-Kreislaufkrankungen bei Frauen in der Postmenopause aus den Perspektiven der medizinischen Effektivität sowie der ökonomischen Effizienz begutachtet. Die identifizierten und bewerteten Publikationen lassen den Schluss zu, dass die HT zur Behandlung der vasomotorischen Symptome Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche medizinisch wirksam ist. Trotz großer Variabilität der verwendeten Medikamente und Wirkstoffkombinationen zeigte sich für alle untersuchten HT-Präparate eine deutliche Wirksamkeit in der Reduktion der Anzahl der Hitzewallungen pro Tag. Derzeit liegen wenige Erkenntnisse über Wirksamkeit und Risiko der HT für Wechseljahresbeschwerden bei mehrjähriger Einnahme und einem damit einhergehenden möglichen erhöhtem Risiko für schwerwiegende langfristige Komplikationen wie Thromboembolien oder Brustkrebs vor. Die Therapieentscheidung sollte nur nach umfassender Aufklärung der Patientin über den im Einzelfall zu erwartenden Nutzen und die Risiken erfolgen. Die Notwendigkeit der längerfristigen Therapie könnte mit Auslassversuchen regelmäßig überprüft werden. Entsprechende klinische Studien zu dieser Thematik werden zurzeit in den USA durchgeführt. Auf Basis der vorliegenden gesundheitsökonomischen Evaluationen kann aufgrund der Variabilität von untersuchten Medikamenten und Untersuchungsansätzen sowie dem Fehlen von

vor dem Hintergrund des deutschen Gesundheitssystems durchgeführten Studien keine eindeutige Aussage zur Kosteneffektivität der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen getroffen werden. Allerdings könnte unter den Bedingungen relativ geringer Kosten der Medikation und gleichzeitig medizinisch deutlicher Wirksamkeit bei der Verminderung dieser vasomotorischen Symptome die ökonomische Effizienz dieser Form der HT angenommen werden. Es muss aber ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass es sich hierbei um eine Hypothese handelt, deren Richtigkeit durch zukünftige gesundheitsökonomische Forschungen zu überprüfen ist.

Die Ergebnisse der ausgewerteten Artikel zeigen, dass HT zur Primärprävention bei Frauen in der Postmenopause nicht geeignet ist. Zur Vermeidung osteoporotischer Frakturen bzw. kardiovaskulärer Erkrankungen sollten im klinischen und Praxisalltag die vorhandenen Alternativen verstärkt berücksichtigt werden. Im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts können diese aufgrund der Komplexität der Thematik nicht näher erörtert werden. Falls sich Frauen mit z. B. erhöhtem Osteoporoserisiko doch für eine HT entscheiden, sollte dies nur nach gründlicher Aufklärung über die Vor- und Nachteile dieser Therapie durch ihre behandelnden Ärzte geschehen.

## 6 Anhang

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

95 % KI	95 %-Konfidenzintervall
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AU	Arbeitsunfähigkeit
BA90	BIOSIS Previews AB (Datenbank)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CA66	CATEFILEplus (Datenbank)
CB85	AMED (Datenbank)
CC00	CCMed (Datenbank)
Can-D	Kanadischer Dollar
CDSR93	Cochrane Database of Systematic Reviews (Datenbank)
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Datenbank)
DAHTA	DAHTA-Datenbank
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DD83	Derwent Drugfile (Datenbank)
DDD	Defined Daily Dosis
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOPS	Danish Osteoporosis Prevention Study
EA08	EMBASE Alert (Datenbank)
EE	Ethinylestradiol
EM90	EMBASE ab 1990 (Datenbank)
et al.	et alii (und andere)
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GA03	German Medical Science (Datenbank)
GE79	GeroLit (Datenbank)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRP	Britische Pfund
GMG	Gesetz zur Modernisierung der Gesetzlichen Krankenversicherung
HA85	Health Devices Alerts (Datenbank)
HERS	Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study
HR	Hazard Ratio
HT	Hormontherapie
HT83	Int. Health Technology Assessment (Datenbank)
HTA	Health Technology Assessment
IA70	IPA (Datenbank)
ICD	International Classification of Diseases
ICER	Inkrementelle Kosteneffektivitätsrate
II78	ISTPB + ISTEP / ISSHP (Datenbank)
Inc.	Incorporated

**Fortsetzung:**

**Abkürzungsverzeichnis**

IS90	SciSearch (Datenbank)
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KL97	Kluwer-Verlagsdatenbank für Volltexte
KR03	Karger-Verlagsdatenbank für Volltexte
LDL	Low-density Lipoprotein
LNG	Levonorgestrel
LT01	ÄZQ-Leitlinien (Datenbank)
ME90	MEDLINE ab 1990 (Datenbank)
ME08	MEDLINE Alert (Datenbank)
MENQOL	Menopause-Specific Quality-of-Life-Questionnaire
MP	Mikronisierendes Progesteron
MPA	Medroxyprogesteronacetat
MWS	Million Women Study
N	Anzahl
NETA	Norethisteronacetat
NG	Norgestrel
NGM	Norgestimat
NHP	Nottingham Health Profile
NHS	National Health Service
NHS EED	NHS Economic Evaluation Database
NIH	National Institute of Health
OHIP	Ontario Health Insurance Plan
PKV	Private Krankenversicherung
QALY	Qualitätskorrigiertes Lebensjahr
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte, kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SEK	Schwedische Kronen
SERM	Selektive Estrogen-Rezeptor Modulatoren
SF 36	Short Form 36
SM78	SOMED (Datenbank)
SP97	Springer-Verlagsdatenbank für Volltexte
SPPP	Springer PrePrint (Datenbank)
SSE / EFI	Stockholm School of Economics / Economics and Finance
STEAR	Selective, tissue estrogenic activity regulators
TMG	Trimegeston
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank für Volltexte
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VTE	Venöse Thromboembolische Ereignisse
WAVE	Women's Angiographic Vitamin and Estrogen Study
WHI	Women's Health Initiative

**Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis**

WHIMS	Women's Health Initiative Memory Study
WHO	World Health Organisation
WHQ	Women's Health Questionnaire
WiDO	Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkassen
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

**6.2 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Applikationsformen von Estrogenpräparaten zur Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause.....	18
Tabelle 2:	Arbeitsunfähigkeit aufgrund klimakterischer und postklimakterischer Störungen (ICD-9 627) 1995.....	21
Tabelle 3:	Aufbau der Suchstrategie.....	23
Tabelle 4:	Systematisches Review mit Metaanalysen in MacLennan <sup>226</sup> .....	25
Tabelle 5:	Systematisches Review in Crandall <sup>93</sup> .....	27
Tabelle 6:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Vestergaard <sup>333</sup> .....	28
Tabelle 7:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Shulman <sup>303</sup> .....	29
Tabelle 8:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Rozenbaum <sup>279</sup> .....	30
Tabelle 9:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Rozenberg <sup>280</sup> .....	31
Tabelle 10:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Meuwissen <sup>237</sup> .....	32
Tabelle 11:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Al Azzawi <sup>31</sup> .....	33
Tabelle 12:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Simon <sup>307</sup> .....	34
Tabelle 13:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Mattsson <sup>233</sup> .....	35
Tabelle 14:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Speroff <sup>313</sup> .....	36
Tabelle 15:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Lopes <sup>221</sup> .....	37
Tabelle 16:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in de Vrijer <sup>110</sup> .....	38
Tabelle 17:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in de Notelovitz <sup>256</sup> .....	39
Tabelle 18:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in De Aloysio <sup>108</sup> .....	40
Tabelle 19:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Sulak <sup>320</sup> .....	40
Tabelle 20:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Cohen <sup>87</sup> .....	41
Tabelle 21:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Utian <sup>328</sup> .....	42
Tabelle 22:	Übersicht der berücksichtigten RCT mit Placebogruppe (n = 10) zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen.....	44
Tabelle 23:	Übersicht der berücksichtigten RCT ohne Placebogruppe (n = 8) zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen.....	46
Tabelle 24:	Systematisches Review - Ergebnisse in Wells et al. <sup>347</sup> .....	51
Tabelle 25:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Cauley <sup>82</sup> .....	53
Tabelle 26:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Mosekilde <sup>244</sup> .....	54
Tabelle 27:	Systematisches Review - Ergebnisse in Miller et al. <sup>241</sup> .....	55
Tabelle 28:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Rossouw <sup>277</sup> .....	56
Tabelle 29:	RCT-Studiendesign und -ergebnisse in Chlebowski <sup>85</sup> .....	57
Tabelle 30:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Anderson <sup>37</sup> .....	59
Tabelle 31:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Shulman <sup>303</sup> .....	60
Tabelle 32:	RCT - Studiendesign und -ergebnisse in Roussouw <sup>277</sup> .....	61
Tabelle 33:	Vereinfachte Zusammenfassung der Ergebnisse zur HT in der Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen bei gesunden, postmenopausalen Frauen (statistisch signifikante Ergebnisse sind fettgedruckt).....	63
Tabelle 34:	Behandlungsbezogene gesamtwirtschaftliche Kosten der neunmonatigen HT mit Estrogen plus MP oder MPA.....	70
Tabelle 35:	Mit den einzelnen Ereignissen assoziierte Kosten und Nutzwerte.....	73
Tabelle 36:	Kosteneffektivität von NETA / EE ausgedrückt in Can-D, 1999er Werte.....	74



Tabelle 37:	Kosten der Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie pro gewonnenem Lebensjahr und QALY (QALY in Klammern) in Tausend SEK; unter der Annahme verschiedener Risikoveränderungsraten für Oberschenkelhalsfrakturen, KHK und Brustkrebs. ....	77
Tabelle 38:	Lebenserwartungsgewinn und inkrementelle Kosteneffektivität der HT in Abhängigkeit von der Therapiedauer. ....	80
Tabelle 39:	Inkrementelle Kosteneffektivität der Langzeithormontherapie in Abhängigkeit zum relativen Risiko einer KHK (US-Dollar, 2000er Werte). ....	81
Tabelle 40:	Effekt des vorhergesagten Lebenszeit-Brustkrebsrisikos auf die Kosteneffektivität der Langzeittherapie. ....	81
Tabelle 41:	Basisfall-Modellannahmen bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit von CEE / MPA. ....	85
Tabelle 42:	Modellergebnisse für Basisfallanalyse und Sensitivitätsanalysen. ....	86
Tabelle 43:	Ausgeschlossene Literatur-medizinischer Teil. ....	100
Tabelle 44:	Ausgeschlossene Literatur-ökonomischer Teil. ....	115
Tabelle 45:	Umrechnungskurse. ....	118

### 6.3 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Entwicklung der verschriebenen Tagesdosen (DDD) von Estrogen-Mono- und Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten in Millionen für 1997 bis 2003. ....	19
Abbildung 2:	Entwicklung der Gesamtausgaben der zur Hormontherapie verordneten Präparate 1997 bis 2002 in Millionen Euro. ....	20
Abbildung 3:	Struktur des entscheidungsanalytischen Modells bei Coyle et al. <sup>92</sup> . ....	72

## 6.4 Nicht-berücksichtigte Publikationen

### 6.4.1 Medizinischer Teil

Tabelle 43: Ausgeschlossene Literatur-medizinischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
1.	N. N. <b>Postmenopausal hormone therapy: cardiovascular risks.</b> <sup>23</sup>	Zusammenfassung zweier RCT (WHI, HERS).
2.	N. N. <b>New analysis suggests early HRT needed for fracture prevention.</b> <sup>24</sup>	Leitartikel.
3.	N. N. <b>'Natural' progesterone creams for postmenopausal women.</b> <sup>2</sup>	Narratives Review.
4.	N. N. <b>Health risks outweigh benefits for combined estrogen plus progestin. Clinical trial stopped early in major study.</b> <sup>25</sup>	Leitartikel.
5.	N. N. <b>Hormone replacement therapy offers no protection against heart attacks.</b> <sup>3</sup>	Leitartikel.
6.	N. N. <b>HRT trial halted, health risks cited.</b> <sup>4</sup>	Leitartikel.
7.	N. N. <b>Postmenopausal hormone therapy offers no protection against heart attacks.</b> <sup>5</sup>	Narratives Review.
8.	N. N. <b>HRT: More from the WHI.</b> <sup>6</sup>	Leitartikel.
9.	N. N. <b>Indikationen kritisch gesichtet. Hormondomäne Hitzewallungen.</b> <sup>7</sup>	Narratives Review.
10.	N. N. <b>Postmenopausal hormone therapy: Cardiovascular risk.</b> <sup>22</sup>	Narratives Review
11.	N. N. <b>Stellungnahme und Empfehlungen der österreichischen Menopause- und Andropause-Gesellschaft zur Hormonersatztherapie.</b> <sup>8</sup>	Narratives Review.
12.	N. N. <b>Hormone therapy revisited.</b> <sup>11</sup>	Leitartikel.
13.	Abate N, Jialal I. <b>Therapy and clinical trials.</b> <sup>26</sup>	Leitartikel.
14.	Acs N, Vajo Z, Miklos Z, Siklosi G, Paulin F, Felicetta JV, Székács B. <b>The effects of postmenopausal hormone replacement therapy on hemostatic variables: A meta-analysis of 46 studies.</b> <sup>27</sup>	Metaanalysen ohne patientinnennahe Zielgrößen.
15.	Akhrass F, Evans AT, Wang Y, Rich S, Kannan CR, Fogelfeld L, Mazzone T. <b>Hormone Replacement Therapy Is Associated with Less Coronary Atherosclerosis in Postmenopausal Women.</b> <sup>28</sup>	Beobachtungsstudie.
16.	Al Azzawi F, Wahab M, Habiba M, Akkad A, Mason T. <b>Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone.</b> <sup>30</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
17.	Al Azzawi F, Buckler HM. <b>Comparison of a novel vaginal ring delivering estradiol acetate versus oral estradiol for relief of vasomotor menopausal symptoms.</b> <sup>29</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
18.	Al Badr A, Ross S, Soroka D, Drutz HP. <b>What is the available evidence for hormone replacement therapy in women with stress urinary incontinence?</b> <sup>32</sup>	Publikation über andere Zielgröße.

Fortsetzung Tabelle 43: Ausgeschlossene Literatur-medizinischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
19.	Alexandersen P, Riis BJ, Stakkestad JA, Delmas PD, Christiansen C. <b>Efficacy of levormeloxifene in the prevention of postmenopausal bone loss and on the lipid profile compared to low dose hormone replacement therapy.</b> <sup>33</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
20.	Allen IE, Monroe M, Connelly J, Cintron R, Ross SD. <b>Effect of postmenopausal hormone replacement therapy on dental outcomes: systematic review of the literature and pharmacoeconomic analysis.</b> <sup>34</sup>	Systematisches Review ohne randomisierte Studien.
21.	Anderson PW, Cox DA, Sashegyi A, Paul S, Silfen SL, Walsh BW. <b>Effects of raloxifene and hormone replacement therapy on markers of serum atherogenicity in healthy postmenopausal women.</b> <sup>38</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
22.	Angerer P, Störk S, Von Schacky. <b>Influence of 17beta-oestradiol on blood pressure of postmenopausal women at high vascular risk.</b> <sup>39</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
23.	Archer DF, Furst K, Tipping D, Dain MP, Van de Pol C. <b>A randomized comparison of continuous combined transdermal delivery of estradiol-norethindrone acetate and estradiol alone for menopause.</b> <sup>41</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
24.	Archer DF, Pickar JH. <b>Hormone replacement therapy: Effect of progestin dose and time since menopause on endometrial bleeding.</b> <sup>42</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
25.	Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. <b>Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding.</b> <sup>40</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
26.	Au GKH. <b>Evaluation of the benefits and risks of hormone replacement therapy.</b> <sup>45</sup>	Narratives Review.
27.	Bailar J. <b>Hormone-replacement therapy and cardiovascular diseases.</b> <sup>49</sup>	Leitartikel.
28.	Baker VL, Ulrich U, Taylor RN. <b>Estrogen Replacement and Alternatives for the Prevention and Treatment of Osteoporosis.</b> <sup>50</sup>	Narratives Review.
29.	Barlow DH. <b>Time to reflect on the Women's Health Initiative (WHI) study.</b> <sup>52</sup>	Leitartikel.
30.	Barrett-Connor E. <b>Looking for the pony in the HERS data. Heart and Estrogen / progestin Replacement Study.</b> <sup>53</sup>	Leitartikel.
31.	Batur P, Thacker HL, Moore HC. <b>Discussing breast cancer and hormone replacement therapy with women.</b> <sup>54</sup>	Narratives Review.
32.	Beattie MS. <b>Current status of postmenopausal hormone therapy.</b> <sup>55</sup>	Narratives Review.
33.	Beckermann MJ. <b>Estrogen-progestin hormone replacement therapy: Evaluation of epidemiological studies.</b> <sup>56</sup>	Systematisches Review von mittelmäßiger Qualität.
34.	Beckmann MW, Braendle W, Brucker C, Dören M, Emons G, Gelsthövel F, Kiesel L, König K, Naß-Griegoleit I, Ortmann O, Rabe T, Windler E. <b>Konsensusempfehlungen zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause: im Auftrag des Vorstands der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.</b> <sup>57</sup>	Konsensusempfehlungen mit nicht transparenten Empfehlungen
35.	Bergeron C, Fox H. <b>Low incidence of endometrial hyperplasia with acceptable bleeding patterns in women taking sequential hormone replacement therapy with dydrogesterone.</b> <sup>59</sup>	Narratives Review.

Fortsetzung Tabelle 43: Ausgeschlossene Literatur-medizinischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
36.	Binder EF, Schechtman KB, Birge SJ, Williams DB, Kohrt WM. <b>Effects of hormone replacement therapy on cognitive performance in elderly women.</b> <sup>61</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
37.	Birge SJ. <b>The use of estrogen in older women.</b> <sup>62</sup>	Narratives Review.
38.	Birkhäuser M, De Geyter, Keller PJ, Luzuy F. <b>Empfehlungen der schweizerischen Menopausengesellschaft: Stellungnahme zur postmenopausalen Hormontherapie nach WHI und HERS.</b> <sup>63</sup>	Leitlinie mit nicht transparenten Empfehlungen.
39.	Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Have TT, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. <b>Prevalence of sleep-disordered breathing in women: Effects of gender.</b> <sup>64</sup>	Beobachtungsstudie.
40.	Bloom JM, Grant EC, Von Eyben, Mouridsen E, Holm J, Montvilas P, Dimcevski G. <b>Hormones for coronary disease [5].</b> <sup>65</sup>	Leserbrief.
41.	Blum A, Schenke WH, Hathaway L, Mincemoyer R, Csako G, Waclawiw MA, Cannon III. <b>Effects of estrogen and the selective estrogen receptor modulator raloxifene on markers of inflammation in postmenopausal women.</b> <sup>66</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
42.	Blumenthal RS, Zacur HA, Reis SE, Post WS. <b>Beyond the null hypothesis - Do the HERS results disprove the estrogen/coronary heart disease hypothesis?</b> <sup>67</sup>	Narratives Review.
43.	Boon J, Scholten PC, Oldenhave A, Heintz, APM. <b>Continuous intrauterine compared with cyclic oral progestin administration in perimenopausal HRT.</b> <sup>68</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
44.	Brennan JJ, Lu Z, Whitman M, Stafiniak P, Van der. <b>Serum concentrations of 17beta-estradiol and estrone after multiple-dose administration of percutaneous estradiol gel in symptomatic menopausal women.</b> <sup>69</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
45.	Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, Agarwal SK, Hulley S, Foxman B. <b>Urinary tract infections in postmenopausal women: Effect of hormone therapy and risk factors.</b> <sup>70</sup>	RCT zur Sekundärprävention.
46.	Bruhat M, Rudolf K, Vaheer R, Kainulainen P, Timonen U, Viitanen A. <b>Effective bleeding control and symptom relief by lower dose regimens of continuous combined hormone replacement therapy: A randomized comparative dose-ranging study.</b> <sup>71</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
47.	Bukulmez O, Al A, Gurdal H, Yarali H, Ulug B, Gurgan T. <b>Short-term effects of three continuous hormone replacement therapy regimens on platelet tritiated imipramine binding and mood scores: A prospective randomized trial.</b> <sup>73</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
48.	Burch D, Bieshuel E, Smith S, Fox H. <b>Can endometrial protection be inferred from the bleeding pattern on combined cyclical hormone replacement therapy.</b> <sup>75</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
49.	Burger H. <b>Hormone replacement therapy in the post-Women's Health Initiative era.</b> <sup>76</sup>	Narratives Review.
50.	Byington RP, Furberg CD, Herrington DM, Herd JA, Hunninghake D, Lowery M, Riley W, Craven T, Chaput L, Ireland CC, Applegate WB. <b>Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease: HERS B-mode substudy.</b> <sup>77</sup>	RCT zur Sekundärprävention.

Fortsetzung Tabelle 43: Ausgeschlossene Literatur-medizinischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
51.	Byrjalsen I, Alexandersen P, Christiansen C. <b>Piperazine oestrone sulphate and interrupted norethisterone: Effects on the postmenopausal endometrium.</b> <sup>78</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
52.	Cano A, Tarin JJ, Duenas JL. <b>Two-year prospective, randomized trial comparing an innovative twice-a-week progestin regimen with a continuous combined regimen as postmenopausal hormone therapy.</b> <sup>79</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
53.	Carroll DG, Noble, SL. <b>Hormone replacement therapy: Current concerns and considerations.</b> <sup>80</sup>	Narratives Review.
54.	Cauley JA, Black DM, Barrett-Connor E, Harris F, Shields, K, Applegate W, Cummings SR. <b>Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: The heart and estrogen/progestin replacement study (HERS).</b> <sup>81</sup>	RCT zur Sekundärprävention.
55.	Clarkson TB. <b>The new conundrum: Do estrogens have any cardiovascular benefits?</b> <sup>86</sup>	Narratives Review.
56.	Collins JA, Schlesselman JJ. <b>Perimenopausal use of reproductive hormones: Effects on breast and endometrial cancer.</b> <sup>88</sup>	Narratives Review.
57.	Contreras I, Parra D. <b>Estrogen replacement therapy and the prevention of coronary heart disease in postmenopausal women.</b> <sup>90</sup>	Narratives Review.
58.	Corson SL. <b>HRT: forever or never?</b> <sup>91</sup>	Leitartikel.
59.	Crandall CJ. <b>Estrogen replacement therapy and colon cancer: A clinical review.</b> <sup>94</sup>	Systematisches Review über Beobachtungsstudien.
60.	Cranney A, Wells GA. <b>Hormone replacement therapy for postmenopausal osteoporosis.</b> <sup>96</sup>	Narratives Review.
61.	Cranney A. <b>Treatment of postmenopausal osteoporosis.</b> <sup>95</sup>	Leitartikel.
62.	Crist M, Seyffart K, Wehling M. <b>Attenuation of heart-rate variability in postmenopausal women on progestin-containing hormone replacement therapy.</b> <sup>97</sup>	Beobachtungsstudie.
63.	Culhane NS. <b>Estrogen plus progestin may increase incidence of dementia.</b> <sup>99</sup>	Zusammenfassung eines RCT (WHI).
64.	Curran MP, Wagstaff AJ. <b>Estradiol and norgestimate: A review of their combined use as hormone replacement therapy in postmenopausal women.</b> <sup>100</sup>	Systematisches Review von mittelmäßiger Qualität.
65.	Curran MP, Wagstaff AJ. <b>Spotlight on estradiol and norgestimate as hormone replacement therapy in postmenopausal women.</b> <sup>101</sup>	Narratives Review.
66.	Cyr MG. <b>Postmenopausal hormone therapy in the aftermath of the WHI. What patients need to know.</b> <sup>103</sup>	Narratives Review.
67.	Cyr MG. <b>Postmenopausal hormone therapy in the aftermath of the WHI. What patients need to know.</b> <sup>102</sup>	Narratives Review.
68.	Davey DA. <b>HRT, cancer and cardiovascular disease - Second thoughts?</b> <sup>105</sup>	Narratives Review.

Fortsetzung Tabelle 43: Ausgeschlossene Literatur-medizinischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
69.	Davey DA. <b>Menopause and HRT - Keeping perspective.</b> <sup>104</sup>	Narratives Review.
70.	Davies GC, Huster WJ, Shen W, Mitlak B, Plouffe L, Jr, Shah A, Cohen FJ. <b>Endometrial response to raloxifene compared with placebo, cyclical hormone replacement therapy, and unopposed estrogen in postmenopausal women.</b> <sup>106</sup>	RCT mit anderer Intervention.
71.	De Lignières, De Vathaire, Fournier S, Urbinelli R, Allaert F, Le, MG, Kuttann F. <b>Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women.</b> In: Climacteric 5 (2002) Nr. 4: S. 332-340. <sup>109</sup>	Beobachtungsstudie.
72.	Dick SE, DeWitt DE, Anawalt BD. <b>Postmenopausal hormone replacement therapy and major clinical outcomes: A focus on cardiovascular disease, osteoporosis, dementia, and breast and endometrial neoplasia.</b> <sup>112</sup>	Narratives Review.
73.	Dickson MJ, Salleh S, Jackson S. <b>The effect of oestrogen supplementation on postmenopausal urinary stress incontinence: A double-blind placebo-controlled trial (multiple letters).</b> <sup>114</sup>	Leserbrief.
74.	Dickson MJ, Salleh S. <b>The effect of oestrogen supplementation on postmenopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial.</b> <sup>113</sup>	Leserbrief.
75.	Dobs AS, Nguyen T, Pace C, Roberts CP. <b>Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replacement therapy on body composition in postmenopausal women.</b> <sup>115</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
76.	Dören M. <b>An assessment of hormone replacement therapy to prevent postmenopausal osteoporosis.</b> <sup>116</sup>	Narratives Review.
77.	Dören M, Samsioe G. <b>Prevention of postmenopausal osteoporosis with oestrogen replacement therapy and associated compounds: Update on clinical trials since 1995.</b> <sup>117</sup>	Narratives Review.
78.	Duka T, Tasker R, McGowan JF. <b>The effects of 3-week estrogen hormone replacement on cognition in elderly healthy females.</b> <sup>118</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
79.	Dunne L, Seaton TL. <b>Does hormone replacement therapy (HRT) improve cognitive functions or either delay or prevent dementia in postmenopausal women?</b> <sup>119</sup>	Zusammenfassung eines Reviews (andere Zielgröße).
80.	Duvernoy CS, Mosca L. <b>Hormone replacement therapy trials: an update.</b> <sup>120</sup>	Narratives Review.
81.	Dwyer PL. <b>Female pelvic floor dysfunction and estrogen therapy.</b> <sup>121</sup>	Leitartikel.
82.	Easton BT, (Zunächst falscher Author: Slawson DC) <b>Is hormone replacement therapy (estrogen plus progestin) effective for the treatment of urinary incontinence in postmenopausal woman.</b> <sup>311</sup>	Zusammenfassung eines RCT (HERS).
83.	Eiken P, Kolthoff N. <b>Compliance with 10 years oral hormonal replacement therapy.</b> <sup>122</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
84.	Enserink M. <b>Women's health. The vanishing promises of hormone replacement.</b> <sup>123</sup>	Leitartikel.

Fortsetzung Tabelle 43: Ausgeschlossene Literatur-medizinischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
85.	Epstein E, Valentin L. <b>Rebleeding and endometrial growth in women with postmenopausal bleeding and endometrial thickness &lt; 5 mm managed by dilatation and curettage or ultrasound follow-up: A randomized controlled study.</b> <sup>124</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
86.	Fernandez E, Franceschi S, La Vecchia. <b>Colorectal cancer and hormone replacement therapy: A review of epidemiological studies.</b> <sup>125</sup>	Systematisches Review über Beobachtungsstudien.
87.	Fleurence R, Torgerson DJ, Reid DM. <b>Cost-effectiveness of hormone replacement therapy for fracture prevention in young postmenopausal women: An economic analysis based on a prospective cohort study.</b> <sup>127</sup>	Beobachtungsstudie.
88.	Foo HL, Lin HC, Su LY, Larsd NJ. <b>The efficacy of two dosages of a continuous combined hormone replacement regimen.</b> <sup>128</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
89.	Fourcroy JL. <b>Female sexual dysfunction: Potential for pharmacotherapy.</b> <sup>129</sup>	Narratives Review.
90.	Franceschi S, Gallus S, Talamini R, Tavani A, Negri E, La Vecchia. <b>Menopause and colorectal cancer.</b> <sup>130</sup>	Beobachtungsstudie.
91.	Fylstra DL. <b>Postmenopausal hormone replacement therapy: does the progestin make a difference?</b> <sup>131</sup>	Narratives Review.
92.	Garton M, Bliss JM, Gray R, Bundred NJ, Morris J, Helmond FA, Van Leeuwen, Rookus MA, Nyirjesy I, Beral V, Banks E, Reeves G, Bull D, Yong SPY, Gray S, Lagro-Janssen T, Rosser WW, Van Weel. <b>Breast cancer and hormone-replacement therapy: The Million Women Study [2] (multiple letters).</b> <sup>132</sup>	Leserbrief.
93.	Gass M. <b>Impact of WHI conclusions and ACOG guidelines on clinical practice.</b> <sup>133</sup>	Zusammenfassung eines RCT (WHI).
94.	Geisthövell F, Rabe T. <b>Individuelle Therapiestrategien des Klimakteriums und der Peri- / Postmenopause – Update 2002.</b> <sup>134</sup>	Narratives Review.
95.	Gelfand MM, Moreau M, Ayotte NJ, Hilditch JR, Wong BA, Lau CY. <b>Clinical assessment and quality of life of postmenopausal women treated with a new intermittent progestogen combination hormone replacement therapy: A placebo-controlled study.</b> <sup>135</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
96.	Genazzani AR (Ursprünglich falscher Erstautor: Alt J). <b>Hormone replacement therapy in climacteric and aging brain.</b> <sup>35</sup>	Leitlinie mit nicht-transparenten Empfehlungen.
97.	Girdler SS, Hinderliter AL, West SG, Grewen K, Steege J, Light KC. <b>Postmenopausal smokers show reduced hemodynamic benefit from oral hormone replacement.</b> <sup>137</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
98.	Giudice M. <b>HRT revisited.</b> <sup>139</sup>	Leitartikel.
99.	Grady D, Hulley SB. <b>Hormones to prevent coronary disease in women: when are observational studies adequate evidence?</b> <sup>144</sup>	Leitartikel.
100.	Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S. <b>Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: The heart and estrogen / progestin replacement study.</b> <sup>146</sup>	RCT zur Sekundärprävention.

Fortsetzung Tabelle 43: Ausgeschlossene Literatur-medizinischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
101.	Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D. <b>Clinical update: HRT and venous thromboembolism: More evidence of a link.</b> <sup>145</sup>	Zusammenfassung eines RCT (HERS).
102.	Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T. <b>Postmenopausal hormones and incontinence: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study.</b> <sup>142</sup>	RCT zur Sekundärprävention.
103.	Grady D, Yaffe K, Kristof M, Lin F, Richards C, Barrett-Connor E. <b>Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: The Heart and Estrogen / progestin Replacement Study.</b> <sup>147</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
104.	Grady D. <b>Postmenopausal hormones - Therapy for symptoms only.</b> <sup>141</sup>	Leitartikel.
105.	Gräser T, Hoffmann H, Zimmermann H, Oettel M. <b>Lafamme®: A new oral preparation for continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women.</b> <sup>148</sup>	Narratives Review.
106.	Greene RA. <b>Estrogen and cerebral blood flow: A mechanism to explain the impact of estrogen on the incidence and treatment of Alzheimer's Disease.</b> <sup>149</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
107.	Grob KW, Stevermer JJ. <b>Does estrogen / progestin therapy in post-menopausal women decrease their risk of fracture?</b> <sup>153</sup>	Zusammenfassung eines RCT (HERS).
108.	Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. <b>Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: A review and meta-analysis.</b> <sup>154</sup>	Metaanalysen von Beobachtungsstudien.
109.	Haines CJ, Yim SF, Chung TKH, Lam CWK, Lau EWC, Ng MHL, Chin R, Lee DTS. <b>A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral oestradiol on menopausal symptoms, psychological well being, and quality of life in postmenopausal Chinese women.</b> <sup>155</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
110.	Harris PF. <b>Medical issues and hormone replacement therapy.</b> <sup>156</sup>	Narratives Review.
111.	Heikkinen JE, Vaheiri RT, Ahomaki SM, Kainulainen PMT, Viitanen AT, Timonen UM. <b>Optimizing continuous-combined hormone replacement therapy for postmenopausal women: A comparison of six different treatment regimens.</b> <sup>159</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
112.	Heinemann V, Parhofer K. <b>Risiken und Nutzen einer Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen: WHI-Studie.</b> <sup>160</sup>	Zusammenfassung eines RCT (WHI).
113.	Henderson VW. <b>Hormone therapy and Alzheimer's disease: Benefit or harm?</b> <sup>161</sup>	Narratives Review.
114.	Hendrix SL. <b>The Women's Health Initiative estrogen plus progestin trial: the study and how it changes our practice.</b> <sup>162</sup>	Zusammenfassung eines RCT (WHI).
115.	Hendrix SL. <b>The Women's Health Initiative estrogen plus progestin trial: the study and how it changes our practice.</b> <sup>163</sup>	Zusammenfassung eines RCT (WHI).
116.	Herrington DM, Reboussin DM, Bridget, Brosnihan, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. <b>Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis.</b> <sup>169</sup>	RCT zur Sekundärprävention.



Fortsetzung Tabelle 43: Ausgeschlossene Literatur-medizinischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
117.	Herrington DM, Reboussin DM, Klein KP, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Geisinger KR. <b>The Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) Study: Study design and baseline characteristics of the cohort.</b> <sup>170</sup>	RCT zur Sekundärprävention.
118.	Herrington DM, Potvin, Klein. <b>Cardiovascular trials of estrogen replacement therapy.</b> <sup>168</sup>	Narratives Review.
119.	Herrington DM. <b>Effects of oestrogen on cardiovascular events in postmenopausal women.</b> <sup>164</sup>	Narratives Review.
120.	Herrington DM. <b>What about estrogens now?</b> <sup>165</sup>	Narratives Review.
121.	Herrington DM, Howard TD. <b>From presumed benefit to potential harm - hormone therapy and heart disease.</b> <sup>166</sup>	Leitartikel.
122.	Herrington DM, Howard TD, Brosnihan B, Hawkins GA, Reboussin DM, Xu JF, Zheng SQL, Meyers DA, Bleeker ER, McDonnell DP, Li XL. <b>Randomized controlled trial evidence that estrogen replacement therapy reduces the progression of subclinical atherosclerosis in healthy postmenopausal women without preexisting cardiovascular disease - Response.</b> <sup>167</sup>	Leserbrief.
123.	Hess ML. <b>Hormonal replacement therapy for prevention and treatment of atherosclerosis in postmenopausal women: A neglected aspect of cardiovascular education.</b> <sup>171</sup>	Leitartikel.
124.	Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA. <b>Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: Results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial.</b> <sup>172</sup>	RCT zur Sekundärprävention.
125.	Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. <b>Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.</b> <sup>174</sup>	RCT zur Sekundärprävention.
126.	Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA. <b>Randomized controlled trial evidence that estrogen replacement therapy reduces the progression of subclinical atherosclerosis in healthy postmenopausal women without preexisting cardiovascular disease.</b> <sup>173</sup>	Leserbrief.
127.	Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. <b>The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in postmenopausal women: A meta-analysis.</b> <sup>177</sup>	Metaanalysen mit anderen Zielgrößen.
128.	Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM. <b>Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET).</b> <sup>178</sup>	RCT zur Sekundärprävention.
129.	Hsia J, Simon JA, Lin F, Applegate WB, Vogt MT, Hunninghake D, Carr M. <b>Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: The heart and estrogen / progestin replacement study.</b> <sup>180</sup>	RCT zur Sekundärprävention.
130.	Huber J, Palacios S, Berglund L, Hänggi W, Sathanandan SM, Christau S, Helmond F. <b>Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women.</b> <sup>181</sup>	RCT mit anderer Intervention.

Fortsetzung Tabelle 43: Ausgeschlossene Literatur-medizinischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
131.	Hulley S. <b>Estrogens should not be initiated for the secondary prevention of coronary artery disease: a debate.</b> <sup>182</sup>	Narratives Review.
132.	Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D. <b>Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II).</b> <sup>183</sup>	RCT zur Sekundärprävention.
133.	Humphrey LL, Chan BKS, Sox HC. <b>Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease.</b> <sup>184</sup>	Metaanalysen von Beobachtungsstudien.
134.	Humphries KH, Gill S. <b>Risks and benefits of hormone replacement therapy: The evidence speaks.</b> <sup>185</sup>	Narratives Review.
135.	Jackson S, Shepherd A, Brookes S, Abrams P. <b>The effect of oestrogen supplementation on postmenopausal urinary stress incontinence: A double-blind placebo-controlled trial.</b> <sup>188</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
136.	Johnson JV, Davidson M, Archer D, Bachmann G. <b>Postmenopausal uterine bleeding profiles with two forms of continuous combined hormone replacement therapy.</b> <sup>189</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
137.	Jordan SJ, Purdie DM, Whiteman DC, Webb PM. <b>Risk factors for epithelial ovarian cancer.</b> <sup>191</sup>	Narratives Review.
138.	Joswig M, Hach-Wunderle V, von Holst T, Nawroth PP. <b>Postmenopausale Hormonsubstitutionstherapie und die Gefasswand: Epidemiologie und klinische Studien.</b> <sup>192</sup>	Narratives Review.
139.	Kamel HK, Perry III, Morley JE. <b>Hormone replacement therapy and fractures in older adults.</b> <sup>193</sup>	Narratives Review.
140.	Kanaya AM, Vittinghoff E, Shlipak MG, Resnick HE, Visser M, Grady D, Barrett-Connor E. <b>Association of Total and Central Obesity with Mortality in Postmenopausal Women with Coronary Heart Disease.</b> <sup>194</sup>	RCT zur Sekundärprävention.
141.	Kaunitz AM. <b>Use of combination hormone replacement therapy in light of recent data from the Women's Health Initiative.</b> <sup>197</sup>	Leitartikel.
142.	Kaweski S. <b>Anti-aging medicine: Part I. Hormone replacement therapy in women.</b> <sup>198</sup>	Narratives Review.
143.	Khurana PS, Khurana C, Hsia J. <b>Hormone replacement therapy for prevention of coronary heart disease: current evidence.</b> <sup>200</sup>	Narratives Review.
144.	Kleerekoper M, Lindsay R, Lees B, Flather M, Cauley JA, Cummings, SR. <b>Effect of hormone replacement therapy on fractures and heightloss [1] (multiple letters).</b> <sup>202</sup>	Leserbrief.
145.	Kokcu A, Cetinkaya MB, Yanik F, Alper T, Malatyalioglu E. <b>The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen- medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women.</b> <sup>204</sup>	RCT von schlechter Qualität.
146.	Kuchel GA, Tannenbaum C, Greenspan SL, Resnick NM. <b>Can variability in the hormonal status of elderly women assist in the decision to administer estrogens?</b> <sup>205</sup>	Narratives Review.
147.	Kuller LH. <b>Hormone replacement therapy and coronary heart disease: A new debate.</b> <sup>206</sup>	Narratives Review.
148.	La Vecchia, Brinton LA, McTiernan A. <b>Menopause, hormone replacement therapy and cancer.</b> <sup>208</sup>	Narratives Review.

Fortsetzung Tabelle 43: Ausgeschlossene Literatur-medizinischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
149.	Lam PM, Chung TKH, Haines C. <b>New evidence on risk-benefit profile of combined hormone replacement therapy for postmenopausal women.</b> <sup>209</sup>	Zusammenfassung zweier RCT (HERS, WHI).
150.	Lamy O, Krieg MA, Burckhardt P, Wasserfallen JB. <b>An economic analysis of hormone replacement therapy for the prevention of fracture in young postmenopausal women.</b> <sup>210</sup>	Narratives Review.
151.	Lauritzen C. <b>„Evidence based medicine“ am Beispiel der präventiven Langzeitsubstitution mit Estrogenen-Gestagenen der Postmenopause – Teil 4: Generelle Gesichtspunkte zur EBM.</b> <sup>211</sup>	Narratives Review.
152.	Leblanc ES, Janowsky J, Chan BKS, Nelson HD. <b>Hormone replacement therapy and cognition: Systematic review and meta-analysis.</b> <sup>212</sup>	Metaanalysen mit anderen Zielgrößen.
153.	Lee KW, Freestone B, Harris L, Lip GYH. <b>HRT in a general practice population: further observations on the 'healthy cohort' effect.</b> <sup>213</sup>	Leserbrief.
154.	Lemay A. <b>The relevance of the Women's Health Initiative results on combined hormone replacement therapy in clinical practice.</b> <sup>215</sup>	Zusammenfassung eines RCT (WHI).
155.	Levine JP. <b>Long-term estrogen and hormone replacement therapy for the prevention and treatment of osteoporosis.</b> <sup>216</sup>	Narratives Review.
156.	Liao EY, Luo XH, Deng XG, Wu XP, Liao HJ, Wang PF, Mao JP, Zhu XP, Huang G, Wei QY. <b>The effect of low dose nylestriol-levonorgestrel replacement therapy on bone mineral density in women with postmenopausal osteoporosis.</b> <sup>217</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
157.	Lindenfeld EA, Langer RD. <b>Bleeding patterns of the hormone replacement therapies in the postmenopausal estrogen and progestin interventions trial.</b> <sup>218</sup>	RCT mit anderer Zielgröße
158.	Linzmayer L, Semlitsch HV, Saletu B, Böck G, Saletu-Zyhlarz G, Zoghalmi A, Gruber D, Metka M, Huber J, Oettel M, Gräser T, Grünberger J. <b>Double-blind, placebo-controlled psychometric studies on the effects of a combined estrogen-progestin regimen versus estrogen alone on performance, mood and personality of menopausal syndrome patients.</b> <sup>219</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
159.	Lloyd G. <b>The primacy of the randomised trial: Is the cardioprotective effect of HRT another victim of evidence based medicine?</b> <sup>220</sup>	Leitartikel.
160.	Lynch M. <b>The economics and management of cardiovascular disease in postmenopausal women.</b> <sup>224</sup>	Narratives Review.
161.	MacLennan A, Sturdee DW. <b>Time for new long-term trials of postmenopausal hormone therapies!</b> <sup>227</sup>	Leitartikel.
162.	MacLennan AH. <b>The Trials and Tribulations of Long-Term Postmenopausal Hormone Therapy.</b> <sup>228</sup>	Narratives Review.
163.	Marcelli C. <b>Bone loss prevention and breast cancer risk.</b> <sup>230</sup>	Leitartikel.
164.	Marcus R, Wong M, Heath III, Stock JL. <b>Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: Comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint.</b> <sup>231</sup>	Narratives Review.

Fortsetzung Tabelle 43: Ausgeschlossene Literatur-medizinischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
165.	Mattsson LA. <b>Klinische Erfahrung mit transdermaler kontinuierlicher kombinierter Hormonersatztherapie.</b> <sup>232</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
166.	Mendelsohn ME, Karas RH. <b>The time has come to stop letting the HERS tale wag the dogma.</b> <sup>235</sup>	Leitartikel.
167.	Mendoza N, Pisón JA, Fernández M, Sánchez MC, Malde J, Miranda JA. <b>Prospective, randomised study with three HRT regimens in postmenopausal women with an intact uterus.</b> <sup>236</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
168.	Meyerson SJ, Chausmer AB, Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Humphrey LL, Chan BKS, Sox HC. <b>Postmenopausal Hormone Replacement Therapy [3] (multiple letters).</b> <sup>238</sup>	Leserbrief.
169.	Michels KB, Manson JE. <b>Postmenopausal hormone therapy: A reversal of fortune.</b> <sup>239</sup>	Leitartikel.
170.	Miller E, Kalin MF. <b>A review of combination regimens for osteoporosis - Prevention and treatment.</b> <sup>240</sup>	Narratives Review.
171.	Modelska K, Cummings S. <b>Female sexual dysfunction in postmenopausal women: Systematic review of placebo-controlled trials.</b> <sup>243</sup>	Systematisches Review mit anderen Zielgrößen.
172.	Muraca MF, Evans MF. <b>Hormone replacement: The final frontier.</b> <sup>247</sup>	Narratives Review.
173.	Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. <b>Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis.</b> <sup>249</sup>	Metaanalysen von Beobachtungsstudien.
174.	Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, Piccinini F, Polatti F, Facchinetti F. <b>Course of primary headaches during hormone replacement therapy.</b> <sup>250</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
175.	Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. <b>Postmenopausal hormone replacement therapy: Scientific review.</b> <sup>251</sup>	Metaanalysen von Beobachtungsstudien.
176.	Nevitt MC, Felson DT, Williams EN, Grady D. <b>The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: The heart and estrogen / progestin replacement study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.</b> <sup>252</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
177.	Nielsen TF, Ravn P, Bagger YZ, Warming L, Christiansen C. <b>Pulsed estrogen therapy in prevention of postmenopausal osteoporosis. A 2-year randomized, double blind, placebo-controlled study.</b> <sup>253</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
178.	Norman RJ, Flight IH, Rees, MC. <b>Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution.</b> <sup>255</sup>	Metaanalysen ohne patientinnennahe Zielgrößen.
179.	Ödmark IS, Jonsson B, Bäckström T. <b>Bleeding patterns in postmenopausal women using continuous combination hormone replacement therapy with conjugated estrogen and medroxyprogesterone acetate or with 17beta-estradiol and norethindrone acetate.</b> <sup>257</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
180.	Palacios S. <b>Pulsed estrogen therapy: Relieving climacteric symptoms, preventing postmenopausal bone loss.</b> <sup>258</sup>	Narratives Review.
181.	Pan HA, Wang ST, Pai MC, Chen CH, Wu MH, Huang KE. <b>Cognitive function variations in postmenopausal women treated with continuous, combined HRT or tibolone: A comparison.</b> <sup>259</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.

Fortsetzung Tabelle 43: Ausgeschlossene Literatur-medizinischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
182.	Pedersen AT, Ottesen B. <b>Issues to debate on the Women's Health Initiative (WHI) study. Epidemiology or randomized clinical trials - Time out for hormone replacement therapy studies?</b> <sup>261</sup>	Narratives Review.
183.	Penckofer SM, Hackbarth D, Schwertz DW. <b>Estrogen plus progestin therapy: the cardiovascular risks exceed the benefits.</b> <sup>263</sup>	Narratives Review.
184.	Pélissier C, Maroni M, Yaneva H, Brin S, Peltier-Pujol F, Jondet M. <b>Chlormadinone acetate versus micronized progesterone in the sequential combined hormone replacement therapy of the menopause.</b> <sup>262</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
185.	Polo-Kantola P, Rauhala E, Helenius H, Erkkola R, Irljala K, Polo O. <b>Breathing during sleep in menopause: A randomized, controlled, crossover trial with estrogen therapy.</b> <sup>265</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
186.	Porch JV, Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, Buring JE. <b>Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: The Women's Health Study (United States).</b> <sup>266</sup>	Beobachtungsstudie.
187.	Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M. <b>Ultralow-Dose Micronized 17beta-Estradiol and Bone Density and Bone Metabolism in Older Women: A Randomized Controlled Trial.</b> <sup>267</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
188.	Purdie DW. <b>Cardiovascular disease and HRT.</b> <sup>268</sup>	Leitartikel.
189.	Rapp SR, Espeland MA, Hogan P, Jones BN, Dugan E. <b>Baseline experience with modified mini mental state exam: The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS).</b> <sup>269</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
190.	Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, Gass MLS, Stefanick ML, Lane DS, Hays J, Johnson KC, Coker LH, Dailey M, Bowen D. <b>Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women - The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial.</b> <sup>270</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
191.	Rebar RW, Trabal J, Mortola J. <b>Low-dose esterified estrogens (0.3 mg/day): Long-term and short-term effects on menopausal symptoms and quality of life in postmenopausal women.</b> <sup>271</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
192.	Reginster JY, Bruyere O, Audran M, Avouac B, Body JJ, Bouvenot G, Brandi ML, Gennari C, Kaufman JM, Lemmel EM, Vanhaelst L, Weryha G, Devogelaer JP. <b>Do estrogens effectively prevent osteoporosis-related fractures? The Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science.</b> <sup>272</sup>	Leitartikel.
193.	Rice VM. <b>Optimizing the dose of hormone replacement therapy.</b> <sup>273</sup>	Narratives Review.
194.	Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. <b>17(beta)-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis.</b> <sup>274</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
195.	Rohan TE, Miller AB. <b>Hormone replacement therapy and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast.</b> <sup>275</sup>	Beobachtungsstudie.
196.	Rosano GMC, Vitale C, Silvestri A, Fini M. <b>Metabolic and vascular effect of progestins in postmenopausal women: Implications for cardioprotection.</b> <sup>276</sup>	Narratives Review.

Fortsetzung Tabelle 43: Ausgeschlossene Literatur-medizinischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
197.	Rovati LC, Schmid K, Giacobelli G, Bonn M, Setnikar I, Wolff F, Genazzani AR. <b>Efficacy on climacteric symptoms of a new estradiol transdermal patch with active matrix in comparison with a reference reservoir patch: Two long-term randomized multicenter parallel-group studies.</b> <sup>278</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
198.	Saletu-Zyhlarz G, Anderer P, Gruber G, Mandl M, Gruber D, Metka M, Huber J, Oettel M, Gräser T, Abu Bakr H, Grätzhofer E, Saletu B. <b>Insomnia related to postmenopausal syndrome and hormone replacement therapy: Sleep laboratory studies on baseline differences between patients and controls and double-blind, placebo-controlled investigations on the effects of a novel estrogen-progestogen combination (Climodien®, Lafamme®) versus estrogen alone.</b> <sup>282</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
199.	Salmen T, Heikkinen AM, Mahonen A, Kroger H, Komulainen M, Saarikoski S, Honkanen R, Maenpaa PH. <b>The protective effect of hormone-replacement therapy on fracture risk is modulated by estrogen receptor alpha genotype in early postmenopausal women.</b> <sup>283</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
200.	Salmén T, Heikkinen AM, Mahonen A, Kröger H, Komulainen M, Saarikoski S, Honkanen R, Partanen J, Mäenpää PH. <b>Relation of estrogen receptor-alpha gene polymorphism and hormone replacement therapy to fall risk and muscle strength in early postmenopausal women.</b> <sup>284</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
201.	Sant RA, Raine-Fenning NJ, Brincat MP. <b>Hormone replacement therapy.</b> <sup>285</sup>	Narratives Review.
202.	Santen RJ, Pinkerton J, McCartney C, Petroni GR. <b>Clinical review 121: Risk of breast cancer with progestins in combination with estrogen as hormone replacement therapy.</b> <sup>286</sup>	Narratives Review.
203.	Sauerbronn AVD, Fonseca AM, Bagnoli VR, Saldiva PH, Pinotti JA. <b>The effects of systemic hormonal replacement therapy on the skin of postmenopausal women.</b> <sup>287</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
204.	Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Reza D. <b>Hormone replacement therapy and dry eye syndrome.</b> <sup>288</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
205.	Schleifer LA, Justice AJH, De Wit. <b>Lack of effects of acute estradiol on mood in postmenopausal women.</b> <sup>289</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
206.	Seed M, Sands RH, McLaren M, Kirk G, Darko D. <b>The effect of hormone replacement therapy and route of administration on selected cardiovascular risk factors in post-menopausal women.</b> <sup>296</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
207.	Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR, Fulbright RK, Skudlarski P, Mencil WE, Constable RT, Naftolin F, Palter SF, Marchione KE, Katz L, Shankweiler DP, Fletcher JM, Lacadie C, Keltz M, Gore JC. <b>Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks.</b> <sup>298</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
208.	Sherwin BB. <b>Randomized clinical trials of combined estrogen-androgen preparations: Effects on sexual functioning.</b> <sup>300</sup>	Narratives Review.
209.	Sherwin BB. <b>Estrogen and cognitive functioning in women.</b> <sup>299</sup>	Narratives Review.
210.	Greiser E, Steding C, Giersiepen K, Janhsen K. <b>Hormone replacement therapy [4].</b> <sup>152</sup>	Leserbrief.
211.	Shibata M, Lees B, Collins P, Stevenson J, Mister R, Flather M. <b>Prevention of cardiovascular disease in women: Evidence for the use of hormone replacement therapy.</b> <sup>301</sup>	Narratives Review.

Fortsetzung Tabelle 43: Ausgeschlossene Literatur-medizinischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
212.	Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones III, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J. <b>Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women - The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial.</b> <sup>304</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
213.	Simon J, Klaiber E, Wiita B, Bowen A, Yang HM. <b>Differential effects of estrogen-androgen and estrogen-only therapy on vasomotor symptoms, gonadotropin secretion, and endogenous androgen bioavailability in postmenopausal women.</b> <sup>305</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
214.	Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, Barrett-Connor E, Hulley SB. <b>Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS).</b> <sup>306</sup>	RCT zur Sekundärprävention.
215.	Simon JA, Symons JP. <b>Unscheduled bleeding during initiation of continuous combined hormone replacement therapy: A direct comparison of two combinations of norethindrone acetate and ethinyl estradiol to medroxyprogesterone acetate and conjugated equine estrogens.</b> <sup>308</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
216.	Sitruk-Ware R. <b>Comments on the Women's Health Initiative study results.</b> <sup>309</sup>	Leitartikel.
217.	Skarsgard C, Berg GE, Ekblad S, Wiklund I, Hammar ML. <b>Effects of estrogen therapy on well-being in postmenopausal women without vasomotor complaints.</b> <sup>310</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
218.	Soares CN, Cohen LS. <b>Perimenopause and mood disturbance: An update.</b> <sup>312</sup>	Narratives Review.
219.	Steding C, Greiser E. <b>Postmenopausal hormone replacement therapy and risk of breast cancer: A meta-analysis of epidemiologic studies, 1989-2000.</b> <sup>314</sup>	Metaanalysen von Beobachtungsstudien.
220.	Stefanick ML, Cochrane BB, Hsia J, Barad DH, Liu JH, Johnson SR. <b>The Women's Health Initiative postmenopausal hormone trials: Overview and baseline characteristics of participants.</b> <sup>315</sup>	Nur Baseline-Charakteristika eines RCT.
221.	Strandberg TE, Ylikorkala O, Tikkanen MJ. <b>Differing effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women.</b> <sup>316</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
222.	Studd J, Pornel B, Marton I, Bringer J, Varin C, Tsouderos Y, Christiansen C. <b>Efficacy and acceptability of intranasal 17(beta)-oestradiol for menopausal symptoms: Randomised dose-response study.</b> <sup>317</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
223.	Sturdee DW, Van De, von Holst T. <b>Endometrial safety of a transdermal sequential estradiol-levonorgestrel combination.</b> <sup>318</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
224.	Sturpe D. <b>Transdermal progesterone ineffective for menopausal symptoms.</b> <sup>319</sup>	Zusammenfassung eines für diesen HTA nicht relevanten RCT.
225.	Symons J, Kempfert N, Speroff L. <b>Vaginal bleeding in postmenopausal women taking low-dose norethindrone acetate and ethinyl estradiol combinations.</b> <sup>321</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.

Fortsetzung Tabelle 43: Ausgeschlossene Literatur-medizinischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
226.	Uhler ML, Marks JW, Judd HL. <b>Estrogen replacement therapy and gallbladder disease in postmenopausal women.</b> <sup>326</sup>	Narratives Review.
227.	Van De, Barentsen R, De Vries, Kenemans P. <b>Relationship of estradiol levels to breakthrough bleeding during continuous combined hormone replacement therapy.</b> <sup>331</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
228.	Van De. <b>Long-term adherence to continuous combined HRT: Seven-year update on the Heikkinen study.</b> <sup>330</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
229.	Vickers M, Meade T, Darbyshire J. <b>WISDOM: History and early demise - Was it inevitable?</b> <sup>334</sup>	Nur Hintergrundinformationen eines RCT.
230.	Von Holst T, Lang E, Winkler U, Keil D. <b>Bleeding patterns in peri and postmenopausal women taking a continuous combined regimen of estradiol with norethisterone acetate or a conventional sequential regimen of conjugated equine estrogens with medrogestone.</b> <sup>179</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
231.	Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, Arbique D, Victor RG. <b>Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women.</b> <sup>336</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
232.	Wahab M, Al Azzawi F. <b>Trimegestone: Expanding therapeutic choices for the treatment of the menopause.</b> <sup>337</sup>	Narratives Review.
233.	Wahab M, Thompson J, Whitehead M, Al Azzawi F. <b>The effect of a change in the dose of trimegestone on the pattern of bleeding in estrogen-treated post-menopausal women: 6 month extension of a dose-ranging study.</b> <sup>338</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
234.	Walling M. <b>Progestogens in hormone replacement therapy.</b> <sup>339</sup>	Narratives Review.
235.	Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, Ouyang P, Thompson P, Tardif JC, Higginson L, Bittner V, Steffes M, Gordon DJ, Proschan M, Younes N, Verter JI. <b>Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: A randomized controlled trial.</b> <sup>340</sup>	RCT zur Sekundärprävention.
236.	Weiss JM, Diedrich K, Ortmann O. <b>Postmenopausale Hormontherapie und Mammakarzinom.</b> <sup>343</sup>	Narratives Review.
237.	Weiss SR, Eilman H, Dolker M. <b>A randomized controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss.</b> <sup>344</sup>	RCT ohne patientinnennahe Zielgröße.
238.	Wells G, Herrington DM. <b>The Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study. What have we learned and what questions remain?</b> <sup>346</sup>	Narratives Review.
239.	Wu MH, Pan HA, Wang ST, Hsu CC, Chang FM, Huang KE. <b>Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy.</b> <sup>352</sup>	RCT mit anderer Zielgröße.
240.	Xing S, Wu Y, Liu J, Xu R, Zhang Z, Wang Y. <b>A comparison of two different dosages of conjugated equine estrogen in continuous combined hormone replacement therapy with progestin.</b> <sup>353</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
241.	Yang TS, Tsan SH, Chen CR, Chang SP, Yuan CC. <b>Evaluation of conjugated estrogen plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone in early postmenopausal Chinese women.</b> <sup>355</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.
242.	Yang TS, Liang WH, Chang SP, Yuan CC. <b>Effects of period-free hormone replacement therapy in postmenopausal women in Taiwan.</b> <sup>354</sup>	RCT von mittelmäßiger Qualität.



Fortsetzung Tabelle 43: Ausgeschlossene Literatur-medizinischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
243.	Yusuf S, Anand S. <b>Hormone replacement therapy: A time for pause.</b> <sup>356</sup>	Narratives Review.
244.	Zec RF, Trivedi MA. <b>Effects of hormone replacement therapy on cognitive aging and dementia risk in postmenopausal women: A review of ongoing large-scale, long-term clinical trials.</b> <sup>358</sup>	Narratives Review.

HERS = Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie.

WHI = Women's Health Initiative.

## 6.4.2 Ökonomischer Teil

Tabelle 44: Ausgeschlossene Literatur - ökonomischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
1.	Allen IE, Monroe M, Connelly J, Cintron R, Ross SD. <b>Effect of postmenopausal hormone replacement therapy on dental outcomes: systematic review of the literature and pharmacoeconomic analysis.</b> In: Managed Care Interface (USA) 13 (2000) Nr. Apr: S. 93-99. <sup>34</sup>	Keine ökonomische Evaluation, narratives Review.
2.	Amonkar MM, Mody R. <b>Developing profiles of postmenopausal women being prescribed estrogen therapy to prevent osteoporosis.</b> In: JCMHB 27 (2002) Nr. 5: S. 335-350. <sup>36</sup>	Keine ökonomische Evaluation.
3.	Ashcroft GS, Ashworth JJ. <b>Potential Role of Estrogens in Wound Healing.</b> In: AJCDC 4 (2003) Nr. 11: S. 737-743. <sup>44</sup>	Keine Kosteninformation.
4.	Baluch WM, Gardner JS, Krauss RH, Scholes D. <b>Therapeutic interchange of conjugated and esterified estrogens in a managed care organization.</b> In: American Journal of Health-System Pharmacy 56 (1999) Nr. 5: S. 537-542. <sup>51</sup>	Fragestellung nicht relevant.
5.	Benitez CL, Schneider DL, Barrett-Connor E, Sartoris DJ. <b>Hand ultrasound for osteoporosis screening in postmenopausal women.</b> In: Osteoporosis International 11 (2000) Nr. 3: S. 203-210. <sup>58</sup>	Fragestellung nicht relevant.
6.	Buckley LM, Hillner BE: <b>A cost effectiveness analysis of calcium and vitamin D supplementation, etidronate, and alendronate in the prevention of vertebral fractures in women treated with glucocorticoids.</b> In: J. Rheumatol 2003 Jan;30(1):132-8. <sup>72</sup>	Fragestellung nicht relevant
7.	Bulten J, De W, Boonstra H, Gemmink JH, Hanselaar AGJM, <b>Proliferation in 'atypical' atrophic Pap smears.</b> In: Gynecologic Oncology 79 (2000) Nr. 2: S. 225-229. <sup>74</sup>	Fragestellung nicht relevant, keine Kosteninformation
8.	Chang C. <b>Menopausal women's health is an issue of public health policy.</b> In: Taiwan Journal of Public Health 22 (2003) Nr. 4: S. 245-250. <sup>84</sup>	Nicht erhältlich in den angeschlossenen Bibliotheken.
9.	Compston JE, Watts NB. <b>Combination therapy for postmenopausal osteoporosis.</b> In: CLENA 56 (2002) Nr. 5: S. 565-569. <sup>89</sup>	Keine ökonomische Evaluation, narratives Review.
10.	Crosignani PG, Rubin BL. <b>Screening before and during the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy.</b> In: Human Reproduction 15 (2000) Nr. 2: S. 485-492. <sup>98</sup>	Fragestellung nicht relevant, keine ökonomische Evaluation, narratives Review.
11.	Fitzpatrick LA. <b>Osteoporosis: alternatives to estrogen treatment .</b> In: Minnesota medicine 86 (2003) Nr. 1: S. 36-41. <sup>126</sup>	Übersichtsartikel, keine Kosteninformation.

Fortsetzung Tabelle 44: Ausgeschlossene Literatur - ökonomischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
12.	Girdler SS, O'Briant C, Steege J, Grewen K, Light KC. <b>A comparison of the effect of estrogen with or without progesterone on mood and physical symptoms in postmenopausal women.</b> In: Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine 8 (1999) Nr. 5: S. 637-646. <sup>138</sup>	Keine ökonomische Evaluation.
13.	Greenspan SL. <b>73-Year-old woman with osteoporosis.</b> In: Journal of the American Medical Association (USA) 281 (1999) Nr. Apr 28: S. 1531-1540. <sup>150</sup>	Keine ökonomische Evaluation.
14.	Harvey JA. <b>Use and cost of breast imaging for postmenopausal women undergoing hormone replacement therapy.</b> In: American Journal of Roentgenology, 1999, 172 (6), S. 1615-1619. <sup>157</sup>	Fragestellung nicht relevant.
15.	Heaton AH. <b>The managed care pharmacy perspective.</b> In: American Journal of Managed Care 7 (2001) Nr. 18: S. S567-S570. <sup>158</sup>	Keine ökonomische Evaluation, Präsentation.
16.	Hodis HN, Mack WJ, Mendelsohn ME. <b>Atherosclerosis imaging methods: Assessing cardiovascular disease and evaluating the role of estrogen in the prevention of atherosclerosis.</b> In: American Journal of Cardiology 89 (2002) Nr. 12: S. 19E-27E. <sup>175</sup>	Keine ökonomische Evaluation.
17.	Hoerger TJ, Downs KE, Lakshmanan MC, Lindrooth RC, Plouffe L, Jr., Wendling B et al. <b>Healthcare use among U.S. women aged 45 and older: Total costs and costs for selected postmenopausal health risks.</b> In: Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine 8 (1999) Nr. 8: S. 1077-1089. <sup>176</sup>	Keine ökonomische Evaluation, untersucht Kosten der Krankheiten der Postmenopause.
18.	Iglesias CP, Torgerson DJ, Bearne A, Bose U. <b>The cost utility of bisphosphonate treatment in established osteoporosis.</b> In: QJM, 2002, 95 (5), S. 305-311. <sup>187</sup>	Fragestellung nicht relevant.
19.	Kanis JA, Dawson A, Oden A, Johnell O, de Laet C, Jonsson B. <b>Cost-effectiveness of preventing hip fracture in the general female population.</b> In: Osteoporosis International, 12(5). <sup>195</sup>	Fragestellung nicht relevant.
20.	Kenny AM, Joseph C, Taxel P, Prestwood KM. <b>Osteoporosis in older men and women.</b> In: CNMEA 67 (2003) Nr. 8: S. 481-486. <sup>199</sup>	Fragestellung nicht relevant, narrative Übersichtsarbeit, keine Kosteninformation.
21.	Kirk JK, Spangler JG, Brandman J. <b>Comparison of costs associated with two continuous combined hormone replacement therapies (CCHRTs) in the management of menopause.</b> In: ASHP Midyear Clinical Meeting 37 (2002) Nr. DEC: S. P-302E. <sup>201</sup>	Von Seiten des DIMDI nach mehrmaliger Bestellung aktuell als Volltext nicht verfügbar.
22.	Lamy O, Krieg MA, Burckhardt P, Wasserfallen JB. <b>An economic analysis of hormone replacement therapy for the prevention of fracture in young postmenopausal women.</b> In: Expert Opinion on Pharmacotherapy 4 (2003) Nr. 9: S. 1479-1488. <sup>210</sup>	Narratives Review.
23.	Panidis DK, Matalliotakis IM, Rousso DH, Kourtis AI, Koumantakis EE. <b>The role of estrogen replacement therapy in Alzheimer's disease.</b> In: EOGRAL 95 (2001) Nr. 1: S. 86-91. <sup>260</sup>	Keine ökonomische Evaluation.

Fortsetzung Tabelle 44: Ausgeschlossene Literatur - ökonomischer Teil.

	Publikation	Ausschlussgrund
24.	Plumb JM, Guest JF. <b>Economic impact of tibolone compared with continuous-combined hormone replacement therapy: In the management of postmenopausal women with climacteric symptoms in the UK.</b> In: PharmacoEconomics 18 (2000) Nr. 5: S. 477-486. <sup>264</sup>	Fragestellung nicht relevant.
25.	<b>Prevention and treatment of osteoporosis.</b> In: MeReC Bulletin 10 (1999) Nr. 7: S. 25-28. <sup>20</sup>	Bulletin, keine Kosteninformation.
26.	Shankar BP. <b>Osteoporosis - A silent epidemic.</b> In: Pharma Times (India) 34 (2002) Nr. 2: S. 21-22. <sup>297</sup>	Übersichtsartikel, keine Kosteninformation.
27.	Shoupe D. <b>Androgens and bone: Clinical implications for menopausal women.</b> In: American Journal of Obstetrics and Gynecology 180 (1999) Nr. 3: S. S329-SS33. <sup>302</sup>	Keine ökonomische Evaluation.
28.	<b>The cost-effectiveness and cost-utility of hormone replacement therapy.</b> <sup>13</sup>	Von Seiten des DIMDI nach mehrmaliger Bestellung aktuell als Volltext nicht verfügbar.
29.	Torgerson DJ, Reid DM. <b>Pharmacoeconomics of hormone replacement therapy .</b> In: PharmacoEconomics (New Zealand) 16 (1999) Nr. Jul: S. 9-16. <sup>324</sup>	Narratives Review.
30.	Ullom-Minnich P. <b>Prevention of osteoporosis and fractures.</b> In: American Family Physician 60 (1999) Nr. 1: S. 194-202. <sup>327</sup>	Keine ökonomische Evaluation.
31.	Van G, Neven P. <b>Endometrial safety of hormone replacement therapy: Review of literature.</b> In: Maturitas 42 (2002) Nr. 2: S. 93-104. <sup>332</sup>	Übersichtsartikel, keine Kosteninformation.
32.	Watts NB. <b>Postmenopausal osteoporosis.</b> In: Obstetrical and Gynecological Survey 54 (1999) Nr. 8: S. 532-538. <sup>341</sup>	Reviewartikel, keine Kosteninformation.
33.	Wellington K, Plosker GL. <b>Management of postmenopausal osteoporosis - Defining the role of raloxifene.</b> In: Disease Management and Health Outcomes (New Zealand) 11 (2003) Nr. 10: S. 673-692. <sup>345</sup>	Fragestellung nicht relevant.
34.	White VE, Bennett L, Raffin S, Emmett K, Coleman MJ. <b>Use of unopposed estrogen in women with uteri: Prevalence, clinical implications, and economic consequence.</b> In: MENOFS 7 (2000) Nr. 2: S. 123-128. <sup>348</sup>	Keine ökonomische Evaluation.
35.	Wimalawansa SJ. <b>Nitroglycerin therapy is as efficacious as standard estrogen replacement therapy (premarin) in prevention of oophorectomy-induced bone loss: A human pilot clinical study.</b> In: Journal of Bone and Mineral Research 15 (2000) Nr. 11: S. 2240-2244. <sup>350</sup>	Fragestellung nicht relevant.
36.	Zethraeus N, Ben Sdrine W, Caulin F, Corcaud S, Gathon HJ, Haim M, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA, Tsouderos Y, Reginster JY. <b>Models for assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis.</b> In: Osteoporosis International, 2002, 13 (11), S. 841-857. <sup>360</sup>	Review, Fragestellung nicht relevant.

DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.

## 6.5 Tabellenanhang

Tabelle 45: Umrechnungskurse.

Studie	Bezugsjahr	1 Euro entspricht
Ryan et al. (2001)	1997	1,5581 Can-D
Coyle et al. (2003)	1999	1,5840 Can-D
Zethraeus et al. (1999)	1995	9,7228 SEK
Zethraeus et al. (2000)	1995	9,7228 SEK
Armstrong et al. (2001)	2000	0,9236 US-D
Fleurence et. al. (2002)	2000	0,6248 BRP

BRP = Britische Pfund. Can-D = Kanadischer Dollar. SEK = Schwedische Kronen. US-D = Amerikanischer Dollar.

## 7 Literaturverzeichnis

- (1) O. V.: WHO Scientific Group on Research on the Menopause. (1981) Nr. 670. Geneva, Switzerland, World Health Organisation. WHO technical report series.
- (2) 'Natural' progesterone creams for postmenopausal women: In: Drug and Therapeutics Bulletin 39 (2001) Nr. 2: S. 10-11.
- (3) Hormone replacement therapy offers no protection against heart attacks.: In: Pharmaceutical Journal 269 (2002) Nr. 7205: S. 6.
- (4) HRT trial halted, health risks cited: In: American Journal of Health-System Pharmacy 59 (2002) Nr. 16: S. 1494+1498.
- (5) Postmenopausal hormone therapy offers no protection against heart attacks: In: Ginecologia y Obstetricia de Mexico 70 (2002): S. 404-405.
- (6) HRT: More from the WHI: In: Medicine Today 4 (2003) Nr. 7: S. 8-9.
- (7) Indikationen kritisch gesichtet. Hormondomäne Hitzewallungen: In: MMW Fortschritte der Medizin 145 (2003) Nr. 46: S. 5-8.
- (8) Stellungnahme und Empfehlungen der österreichischen Menopause- und Andropause-Gesellschaft zur Hormonersatztherapie. In: Journal für Menopause 10 (2003) Nr. 3: S. 4-5.
- (9) O. V.: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Hormontherapie im Klimakterium. In: [www.akdae.de/35/10Hefte/82\\_Hormontherapie\\_2003\\_1Auflage.pdf](http://www.akdae.de/35/10Hefte/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf) (2003). Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.
- (10) O. V.: BfArM ordnet wichtige Änderungen der Zulassungen für Arzneimittel zur Hormonersatztherapie an. In: [www.bfarm.de/de/Presse/mitteil\\_2004/index.php?more=0410.php](http://www.bfarm.de/de/Presse/mitteil_2004/index.php?more=0410.php) (2004). Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.
- (11) Hormone therapy revisited: In: South African Medical Journal 94 (2004): S. 1.
- (12) O.V.: Volkswirtschaftliche Gesamtrechnung 2002a. In: [destatis.de/indicators/d/vgr810ad.htm](http://destatis.de/indicators/d/vgr810ad.htm) (2004). Statistisches Bundesamt.
- (13) The cost-effectiveness and cost-utility of hormone replacement therapy.
- (14) Arbeitsunfähigkeit und Krankenhausbehandlung nach Krankheitsarten 1995 Bonn: Bundesministerium für Gesundheit, 1998.
- (15) O.V.: Bescheid zur Hormonersatztherapie vom 6. Mai 2004. In: [www.bfarm.de/de/Arzneimittel/am\\_sicher/am\\_sicher\\_akt/HRT\\_Bescheid.pdf](http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/am_sicher/am_sicher_akt/HRT_Bescheid.pdf) (2004). Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.

- (16) O. V.: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. In: gbe-bund.de (2004). Statistisches Bundesamt.
- (17) O. V.: The World Health Report 2004. Annex Table 2: Deaths by cause, sex and mortality stratum in WHO regions, estimates for 2002. In: [www.who.int/whr/2004/annex/topic/en/annex\\_2\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2004/annex/topic/en/annex_2_en.pdf) (2004). World Health Organisation.
- (18) O. V.: Volkswirtschaftliche Gesamtrechnung 2002b. In: [destatis.de/indicators/d/vgr910ad.htm](http://destatis.de/indicators/d/vgr910ad.htm) (2004). Statistisches Bundesamt.
- (19) O. V.: WHO Scientific Group on Research on The Menopause. (1996) Nr. 866. Geneva, Switzerland, World Health Organisation.
- (20) Prevention and treatment of osteoporosis: In: MeReC Bulletin 10 (1999) Nr. 7: S. 25-28.
- (21) O. V.: The World Health Report 2004. Annex Table 1: Basic Indicators for all WHO Member States. In: [who.int/whr/2004/annex/topic/en/annex\\_1\\_en.pdf](http://who.int/whr/2004/annex/topic/en/annex_1_en.pdf) (2004). World Health Organisation.
- (22) Postmenopausal hormone therapy: Cardiovascular risk: In: Prescrire International 12 (2003) Nr. 64: S. 65-69.
- (23) Postmenopausal hormone therapy: cardiovascular risks: In: Prescrire International 12 (1920) Nr. 64: S. 65-69.
- (24) New analysis suggests early HRT needed for fracture prevention: In: Pharmaceutical Journal 265 (2000) Nr. 7125: S. 813.
- (25) Health risks outweigh benefits for combined estrogen plus progestin. Clinical trial stopped early in major study: In: Ginecologia y Obstetricia de Mexico 70 (2002): S. 411-412.
- (26) Abate N, Jialal I: Therapy and clinical trials. In: Current Opinion in Lipidology 12 (2001) Nr. 4: S. 471-474.
- (27) Acs N, Vajo Z, Miklos Z, Siklosi G, Paulin F, Felicetta JV et al.: The effects of postmenopausal hormone replacement therapy on hemostatic variables: A meta-analysis of 46 studies. In: Gynecological Endocrinology 16 (2002) Nr. 4: S. 335-346.
- (28) Akhrass F, Evans AT, Wang Y, Rich S, Kannan CR, Fogelfeld L et al.: Hormone Replacement Therapy Is Associated with Less Coronary Atherosclerosis in Postmenopausal Women. In: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 88 (2003) Nr. 12: S. 5611-5614.
- (29) Al Azzawi F, Buckler HM: Comparison of a novel vaginal ring delivering estradiol acetate versus oral estradiol for relief of vasomotor menopausal symptoms. In: Climacteric 6 (2003) Nr. 2: S. 118-127.
- (30) Al Azzawi F, Wahab M, Habiba M, Akkad A, Mason T: Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone. In: Obstetrics and Gynecology 93 (1999) Nr. 2: S. 258-264.
- (31) Al Azzawi F, Wahab M, Thompson J, Pornel B, Hirvonen E, Ylikorkala O et al.: Acceptability and patterns of endometrial bleeding in estradiol-based HRT regimens: A comparative study of cyclical sequential combinations of trimegestone or norethisterone acetate. In: Climacteric 4 (2001) Nr. 4: S. 343-354.
- (32) Badr A, Ross S, Soroka D, Drutz HP: What is the available evidence for hormone replacement therapy in women with stress urinary incontinence? In: Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC 25 (2003) Nr. 7: S. 567-574.
- (33) Alexandersen P, Riis BJ, Stakkestad JA, Delmas PD, Christiansen C: Efficacy of levormeloxifene in the prevention of postmenopausal bone loss and on the lipid profile compared to low dose hormone replacement therapy. In: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 86 (2001) Nr. 2: S. 755-760.

- (34) Allen IE, Monroe M, Connelly J, Cintron R, Ross SD: Effect of postmenopausal hormone replacement therapy on dental outcomes: systematic review of the literature and pharmacoeconomic analysis. In: *Managed Care Interface (USA)* 13 (2000) Nr. Apr: S. 93-99.
- (35) Alt J, Angst J, Backstrom T, Baulieu EE, Berga S, Birkhaeuser MH et al.: Hormone replacement therapy in climacteric and aging brain. In: *Gynecological Endocrinology* 17 (2003) Nr. 5: S. 363-378.
- (36) Amonkar MM, Mody R: Developing profiles of postmenopausal women being prescribed estrogen therapy to prevent osteoporosis. In: *JCMHBJ* 27 (2002) Nr. 5: S. 335-350.
- (37) Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SAA, Pettinger M et al.: Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures: The Women's Health Initiative Randomized Trial. In: *Journal of the American Medical Association* 290 (2003) Nr. 13: S. 1739-1748.
- (38) Anderson PW, Cox DA, Sashegyi A, Paul S, Silfen SL, Walsh BW: Effects of raloxifene and hormone replacement therapy on markers of serum atherogenicity in healthy postmenopausal women. In: *Maturitas* 39 (2001) Nr. 1: S. 71-77.
- (39) Angerer P, Störk S, Von S: Influence of 17beta-oestradiol on blood pressure of postmenopausal women at high vascular risk. In: *Journal of Hypertension* 19 (2001) Nr. 12: S. 2135-2142.
- (40) Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH: Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. In: *Fertility and Sterility* 75 (2001) Nr. 6: S. 1080-1087.
- (41) Archer DF, Furst K, Tipping D, Dain MP, VandePol C: A randomized comparison of continuous combined transdermal delivery of estradiol-norethindrone acetate and estradiol alone for menopause. In: *Obstetrics and Gynecology* 94 (1999) Nr. 4: S. 498-503.
- (42) Archer DF, Pickar JH: Hormone replacement therapy: Effect of progestin dose and time since menopause on endometrial bleeding. In: *Obstetrics and Gynecology* 96 (2000) Nr. 6: S. 899-905.
- (43) Armstrong K, Chen TM, Albert D, Randall TC, Sanford S: Cost-effectiveness of raloxifene and hormone replacement therapy in postmenopausal women: Impact of breast cancer risk. In: *Obstetrics and Gynecology* 98 (2001) Nr. 6: S. 996-1003.
- (44) Ashcroft GS, Ashworth JJ: Potential Role of Estrogens in Wound Healing. In: *American Journal of Clinical Dermatology* 4 (2003) Nr. 11: S. 737-743.
- (45) Au GKH: Evaluation of the benefits and risks of hormone replacement therapy. In: *Hong Kong Medical Journal* 6 (2000) Nr. 4: S. 381-389.
- (46) Avis NE, Kaufert PA, Lock M, McKinlay SM, Vass K: The evolution of menopausal symptoms. In: *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 7 (1993) Nr. 1: S. 17-32.
- (47) Avis NE, McKinlay SM: A longitudinal analysis of women's attitudes toward the menopause: results from the Massachusetts Women's Health Study. In: *Maturitas* 13 (1991) Nr. 1: S. 65-79.
- (48) Badura B, Litsch M, Vetter C: *Fehlzeitenreport 2001*. New York: 2002.
- (49) Bailar J: Hormone-replacement therapy and cardiovascular diseases. In: *New England Journal of Medicine* 349 (2003) Nr. 6: S. 521-522.
- (50) Baker VL, Ulrich U, Taylor RN: Estrogen Replacement and Alternatives for the Prevention and Treatment of Osteoporosis. In: *Current Problems in Obstetrics, Gynecology and Fertility* 22 (1999) Nr. 3: S. 77-119.
- (51) Baluch WM, Gardner JS, Krauss RH, Scholes D: Therapeutic interchange of conjugated and esterified estrogens in a managed care organization. In: *American Journal of Health-System Pharmacy* 56 (1999) Nr. 5: S. 537-542.
- (52) Barlow DH: Time to reflect on the Women's Health Initiative (WHI) study. In: *Human Reproduction* 18 (2003) Nr. 1: S. 1-3.
- (53) Barrett-Connor E: Looking for the pony in the HERS data. Heart and Estrogen / progestin Replacement Study. In: *Circulation* 105 (2002) Nr. 8: S. 902-903.

- (54) Batur P, Thacker HL, Moore HC: Discussing breast cancer and hormone replacement therapy with women. In: *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 69 (2002) Nr. 11: S. 838, 840, 843-838, 840, 844.
- (55) Beattie MS: Current status of postmenopausal hormone therapy. In: *Advanced Studies in Medicine* 3 (2003) Nr. 4: S. 205-213.
- (56) Beckermann MJ: Estrogen-progestin hormone replacement therapy: Evaluation of epidemiological studies. In: *HeartDrug* 1 (2001) Nr. 4: S. 215-224.
- (57) Beckmann MW, Braendle W, Brucker C, Dören M, Emons G, Gelsthövel F et al.: Konsensusempfehlungen zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause im Auftrag des Vorstands der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. In: *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 63 (2003) Nr. 3: S. 209-212.
- (58) Benitez CL, Schneider DL, Barrett-Connor E, Sartoris DJ: Hand ultrasound for osteoporosis screening in postmenopausal women. In: *Osteoporosis International* 11 (2000) Nr. 3: S. 203-210.
- (59) Bergeron C, Fox H: Low incidence of endometrial hyperplasia with acceptable bleeding patterns in women taking sequential hormone replacement therapy with dydrogesterone. In: *Gynecological Endocrinology* 14 (2000) Nr. 4: S. 275-281.
- (60) Beyenne Y From menarche to menopause: reproductive lives of peasant women in two cultures. Albany: 1986.
- (61) Binder EF, Schechtman KB, Birge SJ, Williams DB, Kohrt WM: Effects of hormone replacement therapy on cognitive performance in elderly women. In: *Maturitas* 38 (2001) Nr. 2: S. 137-146.
- (62) Birge SJ: The use of estrogen in older women. In: *Clinics in Geriatric Medicine* 19 (2003) Nr. 3: S. 617-627.
- (63) Birkhäuser M, De G, Keller PJ, Luzuy F: Empfehlungen der schweizerischen Menopausengesellschaft: Stellungnahme zur postmenopausalen Hormontherapie nach WHI und HERS. In: *Journal für Menopause* 10 (2003) Nr. 1: S. 7-10.
- (64) Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Have TT, Rein J, Vela-Bueno A et al.: Prevalence of sleep-disordered breathing in women: Effects of gender. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 163 (2001) Nr. 3: S. 608-613.
- (65) Bloom JM, Grant EC, Von E, Mouridsen E, Holm J, Montvilas P et al.: Hormones for coronary disease [5]. In: *Lancet* 361 (2003) Nr. 9357: S. 612-613.
- (66) Blum A, Schenke WH, Hathaway L, Mincemoyer R, Csako G, Waclawiw MA et al.: Effects of estrogen and the selective estrogen receptor modulator raloxifene on markers of inflammation in postmenopausal women. In: *American Journal of Cardiology* 86 (2000) Nr. 8: S. 892-895.
- (67) Blumenthal RS, Zacur HA, Reis SE, Post WS: Beyond the null hypothesis - Do the HERS results disprove the estrogen / coronary heart disease hypothesis? In: *American Journal of Cardiology* 85 (2000) Nr. 8: S. 1015-1017.
- (68) Boon J, Scholten PC, Oldenhove A, Heintz APM: Continuous intrauterine compared with cyclic oral progestin administration in perimenopausal HRT. In: *Maturitas* 46 (2003) Nr. 1: S. 69-77.
- (69) Brennan JJ, Lu Z, Whitman M, Stafiniak P, Van d: Serum concentrations of 17beta-estradiol and estrone after multiple-dose administration of percutaneous estradiol gel in symptomatic menopausal women. In: *Therapeutic Drug Monitoring* 23 (2001) Nr. 2: S. 134-138.
- (70) Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, Agarwal SK, Hulley S, Foxman B: Urinary tract infections in postmenopausal women: Effect of hormone therapy and risk factors. In: *Obstetrics and Gynecology* 98 (2001) Nr. 6: S. 1045-1052.
- (71) Bruhat M, Rudolf K, Vaheri R, Kainulainen P, Timonen U, Viitanen A: Effective bleeding control and symptom relief by lower dose regimens of continuous combined hormone replacement therapy: A randomized comparative dose-ranging study. In: *Maturitas* 40 (2001) Nr. 3: S. 259-271.

- (72) Buckley LM, Hillner BE: A cost effectiveness analysis of calcium and vitamin D supplementation, etidronate, and alendronate in the prevention of vertebral fractures in women treated with glucocorticoids. In: *The Journal of Rheumatology* 30 (2003) Nr. 1: S. 132-138.
- (73) Bukulmez O, Al A, Gurdal H, Yarali H, Ulug B, Gurgan T: Short-term effects of three continuous hormone replacement therapy regimens on platelet tritiated imipramine binding and mood scores: A prospective randomized trial. In: *Fertility and Sterility* 75 (2001) Nr. 4: S. 737-743.
- (74) Bulten J, De W, Boonstra H, Gemmink JH, Hanselaar AGJM: Proliferation in 'atypical' atrophic Pap smears. In: *Gynecologic Oncology* 79 (2000) Nr. 2: S. 225-229.
- (75) Burch D, Bieshoveel E, Smith S, Fox H: Can endometrial protection be inferred from the bleeding pattern on combined cyclical hormone replacement therapy. In: *Maturitas* 34 (2000) Nr. 2: S. 155-160.
- (76) Burger H: Hormone replacement therapy in the post-Women's Health Initiative era. In: *Climacteric* 6 (2003) Suppl.: S. 11-36.
- (77) Byington RP, Furberg CD, Herrington DM, Herd JA, Hunninghake D, Lowery M et al.: Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease: HERS B-mode substudy. In: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 22 (2002) Nr. 10: S. 1692-1697.
- (78) Byrjalsen I, Alexandersen P, Christiansen C: Piperazine oestrone sulphate and interrupted norethisterone: Effects on the postmenopausal endometrium. In: *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 107 (2000) Nr. 3: S. 347-355.
- (79) Cano A, Tarin JJ, Duenas JL: Two-year prospective, randomized trial comparing an innovative twice-a-week progestin regimen with a continuous combined regimen as postmenopausal hormone therapy. In: *Fertility and Sterility* 71 (1999) Nr. 1: S. 129-136.
- (80) Carroll DG, Noble SL: Hormone replacement therapy: Current concerns and considerations. In: *American Journal of Managed Care* 8 (2002) Nr. 7: S. 663-675.
- (81) Cauley JA, Black DM, Barrett-Connor E, Harris F, Shields K, Applegate W et al.: Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: The heart and estrogen/progestin replacement study (HERS). In: *American Journal of Medicine* 110 (2001) Nr. 6: S. 442-450.
- (82) Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ et al.: Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density: The Women's Health Initiative Randomized Trial. In: *Journal of the American Medical Association* 290 (2003) Nr. 13: S. 1729-1738.
- (83) Centre of Evidence-based Medicine: Levels of Evidence. In: [www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp#levels](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels) (2001).
- (84) Chang C: Menopausal women's health is an issue of public health policy. In: *Taiwan Journal of Public Health* 22 (2003) Nr. 4: S. 245-250.
- (85) Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D et al.: Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Randomized Trial. In: *Journal of the American Medical Association* 289 (2003) Nr. 24: S. 3243-3253.
- (86) Clarkson TB: The new conundrum: Do estrogens have any cardiovascular benefits? In: *International Journal of Fertility and Women's Medicine* 47 (2002) Nr. 2: S. 61-68.
- (87) Cohen L, Coxwell WL, Melchione T, Koltun W, Gibson E, Gupta N et al.: Low-dose 17-beta estradiol matrix transdermal system in the treatment of moderate-to-severe hot flashes in postmenopausal women. In: *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 60 (1999) Nr. 10: S. 534-547.
- (88) Collins JA, Schlesselman JJ: Perimenopausal use of reproductive hormones: Effects on breast and endometrial cancer. In: *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 29 (2002) Nr. 3: S. 511-525.
- (89) Compston JE, Watts NB: Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. In: *Clinical Endocrinology* 56 (2002) Nr. 5: S. 565-569.



- (90) Contreras I, Parra D: Estrogen replacement therapy and the prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. In: American Journal of Health-System Pharmacy 57 (2000) Nr. 21: S. 1963-1971.
- (91) Corson SL: HRT: forever or never? In: International Journal of Fertility and Women's Medicine 47 (2002) Nr. 4: S. 150-151.
- (92) Coyle D, Cranney A, Tugwell P: Economic evaluation of norethisterone acetate / ethinylestradiol (FemHRT) for women with menopausal symptoms. In: PharmacoEconomics 21 (2003) Nr. No. 9: S. 661-669.
- (93) Crandall C: Low-dose estrogen therapy for menopausal women: A review of efficacy and safety. In: Journal of Women's Health 12 (2003) Nr. 8: S. 723-747.
- (94) Crandall CJ: Estrogen replacement therapy and colon cancer: A clinical review. In: Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine 8 (1999) Nr. 9: S. 1155-1166.
- (95) Cranney A: Treatment of postmenopausal osteoporosis. In: British Medical Journal 327 (2003) Nr. 7411: S. 355-356.
- (96) Cranney A, Wells GA: Hormone replacement therapy for postmenopausal osteoporosis. In: Clinics in Geriatric Medicine 19 (2003) Nr. 2: S. 361-370.
- (97) Crist M, Seyffart K, Wehling M: Attenuation of heart-rate variability in postmenopausal women on progestin-containing hormone replacement therapy. In: Lancet 353 (1999) Nr. 9168: S. 1939-1940.
- (98) Crosignani PG, Rubin BL: Screening before and during the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy. In: Human Reproduction 15 (2000) Nr. 2: S. 485-492.
- (99) Culhane NS: Estrogen plus progestin may increase incidence of dementia. In: Journal of Family Practice 52 (2003) Nr. 10: S. 754-756.
- (100) Curran MP, Wagstaff AJ: Estradiol and norgestimate: A review of their combined use as hormone replacement therapy in postmenopausal women. In: Drugs and Aging 18 (2001) Nr. 11: S. 863-885.
- (101) Curran MP, Wagstaff AJ: Spotlight on estradiol and norgestimate as hormone replacement therapy in postmenopausal women. In: Treatments in Endocrinology 1 (2002) Nr. 2: S. 127-129.
- (102) Cyr MG: Postmenopausal hormone therapy in the aftermath of the WHI. What patients need to know. In: Postgraduate Medicine 113 (2003) Nr. 3: S. 15-8, 20.
- (103) Cyr MG: Postmenopausal hormone therapy in the aftermath of the WHI. What patients need to know. In: Postgraduate Medicine 113 (1920) Nr. 3: S. 15-8, 20.
- (104) Davey DA: Menopause and HRT - Keeping perspective. In: South African Medical Journal 94 (2004) Nr. 1: S. 23-25.
- (105) Davey DA: HRT, cancer and cardiovascular disease - Second thoughts? In: South African Medical Journal 90 (2000) Nr. 10: S. 994-996.
- (106) Davies GC, Huster WJ, Shen W, Mitlak B, Plouffe L, Jr., Shah A et al.: Endometrial response to raloxifene compared with placebo, cyclical hormone replacement therapy, and unopposed estrogen in postmenopausal women. In: Menopause 6 (1999) Nr. 3: S. 188-195.
- (107) Davis SR: Menopause: new therapies. In: Med J Aust 178 (2003) Nr. 12: S. 634-637.
- (108) de Aloysio D, Rovati LC, Giacobelli G, Setnikar I, Bottiglioni F: Efficacy on climacteric symptoms and safety of low dose estradiol transdermal matrix patches / A randomized, double-blind placebo-controlled study. In: Arzneimittel-Forschung / Drug Research 50 (2000) Nr. 3: S. 293-300.
- (109) de Lignieres B, de Vathaire F, Fournier S, Urbinelli R, Allaert F, Le MG et al.: Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. In: Climacteric 5 (2002) Nr. 4: S. 332-340.
- (110) de Vrijer B, Snijders MPM, Troostwijk AL, The S, Iding RJ, Friese S et al.: Efficacy and tolerability of a new estradiol delivering matrix patch (Estraderm MX®) in postmenopausal women. In: Maturitas 34 (2000) Nr. 1: S. 47-55.
- (111) Dennerstein L, Smith A, Morse CA, Burger H: Sexuality and the menopause. In: Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology 15 (1993): S. 59-66.

- (112) Dick SE, DeWitt DE, Anawalt BD: Postmenopausal hormone replacement therapy and major clinical outcomes: A focus on cardiovascular disease, osteoporosis, dementia, and breast and endometrial neoplasia. In: *American Journal of Managed Care* 8 (2002) Nr. 1: S. 95-104.
- (113) Dickson MJ, Salleh S: The effect of oestrogen supplementation on postmenopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial. In: *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 107 (2000) Nr. 3: S. 433-434.
- (114) Dickson MJ, Salleh S, Jackson S: The effect of oestrogen supplementation on postmenopausal urinary stress incontinence: A double-blind placebo-controlled trial (multiple letters). In: *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 107 (2000) Nr. 3: S. 433-434.
- (115) Dobs AS, Nguyen T, Pace C, Roberts CP: Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replacement therapy on body composition in postmenopausal women. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 (2002) Nr. 4: S. 1509-1516.
- (116) Dören M: An assessment of hormone replacement therapy to prevent postmenopausal osteoporosis. In: *Osteoporosis International* 9 (1999) Suppl.: S. S53-S61.
- (117) Dören M, Samsioe G: Prevention of postmenopausal osteoporosis with oestrogen replacement therapy and associated compounds: Update on clinical trials since 1995. In: *Human Reproduction Update* 6 (2000) Nr. 5: S. 419-426.
- (118) Duka T, Tasker R, McGowan JF: The effects of 3-week estrogen hormone replacement on cognition in elderly healthy females. In: *Psychopharmacology* 149 (2000) Nr. 2: S. 129-139.
- (119) Dunne L, Seaton TL: Does hormone replacement therapy (HRT) improve cognitive functions or either delay or prevent dementia in postmenopausal women? In: *Journal of Family Practice* 50 (2001) Nr. 6: S. 547.
- (120) Duvernoy CS, Mosca L: Hormone replacement therapy trials: an update. In: *Current atherosclerosis reports* 4 (2002) Nr. 2: S. 156-160.
- (121) Dwyer PL: Female pelvic floor dysfunction and estrogen therapy. In: *Climacteric: the journal of the International Menopause Society* 4 (2001) Nr. 3: S. 179-180.
- (122) Eiken P, Kolthoff N: Compliance with 10 years oral hormonal replacement therapy. In: *Maturitas* 41 (2002) Nr. 2: S. 81-86.
- (123) Enserink M: Women's health. The vanishing promises of hormone replacement. In: *Science* 297 (2002) Nr. 5580: S. 325-326.
- (124) Epstein E, Valentin L: Rebleeding and endometrial growth in women with postmenopausal bleeding and endometrial thickness < 5 mm managed by dilatation and curettage or ultrasound follow-up: A randomized controlled study. In: *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 18 (2001) Nr. 5: S. 499-504.
- (125) Fernandez E, Franceschi S, La V: Colorectal cancer and hormone replacement therapy: A review of epidemiological studies. In: *Journal of the British Menopause Society* 6 (2000) Nr. 1: S. 8-14.
- (126) Fitzpatrick LA: Osteoporosis: alternatives to estrogen treatment. In: *Minnesota medicine* 86 (2003) Nr. 1: S. 36-41.
- (127) Fleurence R, Torgerson DJ, Reid DM: Cost-effectiveness of hormone replacement therapy for fracture prevention in young postmenopausal women: An economic analysis based on a prospective cohort study. In: *Osteoporosis International* 13 (2002) Nr. 8: S. 637-643.
- (128) Foo HL, Lin HC, Su LY, Larsd NJ: The efficacy of two dosages of a continuous combined hormone replacement regimen. In: *Maturitas* 41 (2002) Nr. 2: S. 123-131.
- (129) Fourcroy JL: Female sexual dysfunction: Potential for pharmacotherapy. In: *Drugs* 63 (2003) Nr. 14: S. 1445-1457.
- (130) Franceschi S, Gallus S, Talamini R, Tavani A, Negri E, La V: Menopause and colorectal cancer. In: *British Journal of Cancer* 82 (2000) Nr. 11: S. 1860-1862.
- (131) Fylstra DL: Postmenopausal hormone replacement therapy: does the progestin make a difference? In: *The Journal of the South Carolina Medical Association* 98 (2002) Nr. 1: S. 12-19.

- (132) Garton M, Bliss JM, Gray R, Bundred NJ, Morris J, Helmond FA et al.: Breast cancer and hormone-replacement therapy: The Million Women Study [2] (multiple letters). In: *Lancet* 362 (2003) Nr. 9392: S. 1328-1332.
- (133) Gass M: Impact of WHI conclusions and ACOG guidelines on clinical practice. In: *International Journal of Fertility and Women's Medicine* 48 (2003) Nr. 3: S. 106-110.
- (134) Geithövell F, Rabe T: Individuelle Therapiestrategien des Klimakteriums und der Peri- / Postmenopause - Update 2002. In: *Reproduktionsmedizin* 18 (2002) Nr. 5: S. 247-268.
- (135) Gelfand MM, Moreau M, Ayotte NJ, Hilditch JR, Wong BA, Lau CY: Clinical assessment and quality of life of postmenopausal women treated with a new intermittent progestogen combination hormone replacement therapy: A placebo-controlled study. In: *Menopause* 10 (2003) Nr. 1: S. 29-36.
- (136) German Working Group for Technology Assessment in Health Care: Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - revidierte Fassung des Hannover Konsens. In: *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement*(1999) Nr. 4: S. 62-65.
- (137) Girdler SS, Hinderliter AL, West SG, Grewen K, Steege J, Light KC: Postmenopausal smokers show reduced hemodynamic benefit from oral hormone replacement. In: *American Journal of Cardiology* 86 (2000) Nr. 5: S. 590-592.
- (138) Girdler SS, O'Briant C, Steege J, Grewen K, Light KC: A comparison of the effect of estrogen with or without progesterone on mood and physical symptoms in postmenopausal women. In: *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine* 8 (1999) Nr. 5: S. 637-646.
- (139) Giudice M: HRT revisited. In: *Canadian Pharmaceutical Journal* 135 (2002) Nr. 10: S. 16.
- (140) Göretzlehner G, Lauritzen C, Göretzlehner U: *Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie*. 4. Berlin: 2003.
- (141) Grady D: Postmenopausal hormones - Therapy for symptoms only. In: *New England Journal of Medicine* 348 (2003) Nr. 19: S. 1835-1837.
- (142) Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T: Postmenopausal hormones and incontinence: The Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study. In: *Obstetrics and Gynecology* 97 (2001) Nr. 1: S. 116-120.
- (143) Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al.: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen / progestin Replacement Study follow-up (HERS II). In: *JAMA* 288 (2002) Nr. 1: S. 49-57.
- (144) Grady D, Hulley SB: Hormones to prevent coronary disease in women: when are observational studies adequate evidence? In: *Annals of Internal Medicine* 133 (2000) Nr. 12: S. 999-1001.
- (145) Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D: Clinical update: HRT and venous thromboembolism: More evidence of a link. In: *Canadian Medical Association Journal* 164 (2001) Nr. 1: S. 87.
- (146) Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D et al.: Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: The heart and estrogen / progestin replacement study. In: *Annals of Internal Medicine* 132 (2000) Nr. 9: S. 689-696.
- (147) Grady D, Yaffe K, Kristof M, Lin F, Richards C, Barrett-Connor E: Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: The Heart and Estrogen / progestin Replacement Study. In: *American Journal of Medicine* 113 (2002) Nr. 7: S. 543-548.
- (148) Gräser T, Hoffmann H, Zimmermann H, Oettel M: Lafamme®: A new oral preparation for continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women. In: *Drugs of Today* 37 (2001) Suppl.: S. 17-27.
- (149) Greene RA: Estrogen and cerebral blood flow: A mechanism to explain the impact of estrogen on the incidence and treatment of Alzheimer's Disease. In: *International Journal of Fertility and Women's Medicine* 45 (2000) Nr. 4: S. 253-257.
- (150) Greenspan SL: 73-Year-old woman with osteoporosis. In: *Journal of the American Medical Association (USA)* 281 (1999) Nr. Apr 28: S. 1531-1540.

- (151) Greiser E, Günther J, Niemeyer M, Schmacke N: Weibliche Hormone - Ein Leben lang - Mehr Schaden als Nutzen? Wissenschaftliches Institut der AOK; Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin, 2000.
- (152) Greiser E, Steding C, Giersiepen K, Janhsen K: Hormone replacement therapy [4]. In: British Medical Journal 325 (2002) Nr. 7374: S. 1243.
- (153) Grob KW, Stevermer JJ: Does estrogen / progestin therapy in post-menopausal women decrease their risk of fracture? In: Journal of Family Practice 50 (2001) Nr. 11: S. 926.
- (154) Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: A review and meta-analysis. In: American Journal of Medicine 106 (1999) Nr. 5: S. 574-582.
- (155) Haines CJ, Yim SF, Chung TKH, Lam CWK, Lau EWC, Ng MHL et al.: A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral oestradiol on menopausal symptoms, psychological well being, and quality of life in postmenopausal Chinese women. In: Maturitas 44 (2003) Nr. 3: S. 207-214.
- (156) Harris PF: Medical issues and hormone replacement therapy. In: Current women's health reports 2 (2002) Nr. 5: S. 373-381.
- (157) Harvey JA: Use and cost of breast imaging for postmenopausal women undergoing hormone replacement therapy. In: American Journal of Roentgenology 172 (1999) Nr. 6: S. 1615-1619.
- (158) Heaton AH: The managed care pharmacy perspective. In: American Journal of Managed Care 7 (2001) Nr. 18: S. S567-S570.
- (159) Heikkinen JE, Vaheeri RT, Ahomaki SM, Kainulainen PMT, Viitanen AT, Timonen UM: Optimizing continuous-combined hormone replacement therapy for postmenopausal women: A comparison of six different treatment regimens. In: American Journal of Obstetrics and Gynecology 182 (2000) Nr. 3: S. 560-567.
- (160) Heinemann V, Parhofer K: Risiken und Nutzen einer Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen: WHI-Studien. In: Internist 44 (2003) Nr. 7: S. 896-898.
- (161) Henderson VW: Hormone therapy and Alzheimer's disease: Benefit or harm? In: Expert Opinion on Pharmacotherapy 5 (2004) Nr. 2: S. 389-406.
- (162) Hendrix SL: The Women's Health Initiative estrogen plus progestin trial: the study and how it changes our practice. In: The Journal of the American Osteopathic Association 103 (1920) Nr. 2 Suppl 2: S. S3-S5.
- (163) Hendrix SL: The Women's Health Initiative estrogen plus progestin trial: the study and how it changes our practice. In: The Journal of the American Osteopathic Association 103 (2003) Nr. 2 Suppl. 2: S. S3-S5.
- (164) Herrington DM: Effects of oestrogen on cardiovascular events in postmenopausal women. In: European Heart Journal, Suppl. 3 (2001) Nr. M: S. M7-M11.
- (165) Herrington DM: What about estrogens now? In: ACC Current Journal Review 10 (2001) Nr. 2: S. 24-28.
- (166) Herrington DM, Howard TD: From presumed benefit to potential harm - hormone therapy and heart disease. In: The New England journal of medicine 349 (2003) Nr. 6: S. 519-521.
- (167) Herrington DM, Howard TD, Brosnihan B, Hawkins GA, Reboussin DM, Xu JF et al.: Randomized controlled trial evidence that estrogen replacement therapy reduces the progression of subclinical atherosclerosis in healthy postmenopausal women without preexisting cardiovascular disease - Response. In: Circulation 108 (2003) Nr. N1: S. E5.
- (168) Herrington DM, Potvin K: Cardiovascular trials of estrogen replacement therapy. In: Annals of the New York Academy of Sciences 949 (2001) S. 153-162.
- (169) Herrington DM, Reboussin DM, Bridget B, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE et al.: Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. In: New England Journal of Medicine 343 (2000) Nr. 8: S. 522-529.
- (170) Herrington DM, Reboussin DM, Klein KP, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE et al.: The Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) Study: Study design and baseline characteristics of the cohort. In: Controlled Clinical Trials 21 (2000) Nr. 3: S. 257-285.

- (171) Hess ML: Hormonal replacement therapy for prevention and treatment of atherosclerosis in postmenopausal women: A neglected aspect of cardiovascular education. In: *American Journal of Geriatric Cardiology* 9 (2000) Nr. 2: S. 66-67.
- (172) Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA: Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: Results from the Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS) trial. In: *Journal of the American Medical Association* 287 (2002) Nr. 5: S. 591-597.
- (173) Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA: Randomized controlled trial evidence that estrogen replacement therapy reduces the progression of subclinical atherosclerosis in healthy postmenopausal women without preexisting cardiovascular disease. In: *Circulation* 108 (2003) Nr. N1: S. E5.
- (174) Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR et al.: Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Annals of Internal Medicine* 135 (2001) Nr. 11: S. 939-953.
- (175) Hodis HN, Mack WJ, Mendelsohn ME: Atherosclerosis imaging methods: Assessing cardiovascular disease and evaluating the role of estrogen in the prevention of atherosclerosis. In: *American Journal of Cardiology* 89 (2002) Nr. 12: S. 19E-27E.
- (176) Hoerger TJ, Downs KE, Lakshmanan MC, Lindrooth RC, Plouffe L, Jr., Wendling B et al.: Healthcare use among U.S. women aged 45 and older: Total costs and costs for selected postmenopausal health risks. In: *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine* 8 (1999) Nr. 8: S. 1077-1089.
- (177) Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J: The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: A meta-analysis. In: *Neuroscience* 101 (2000) Nr. 3: S. 485-512.
- (178) Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM: Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). In: *Thrombosis and Haemostasis* 84 (2000) Nr. 6: S. 961-967.
- (179) Holst Tv, Lang E, Winkler U, Keil D: Bleeding patterns in peri and postmenopausal women taking a continuous combined regimen of estradiol with norethisterone acetate or a conventional sequential regimen of conjugated equine estrogens with medrogestone. In: *Maturitas* 43 (2002) Nr. 4: S. 265-275.
- (180) Hsia J, Simon JA, Lin F, Applegate WB, Vogt MT, Hunninghake D et al.: Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: The heart and estrogen / progestin replacement study. In: *Circulation* 102 (2000) Nr. 18: S. 2228-2232.
- (181) Huber J, Palacios S, Berglund L, Hänggi W, Sathanandan SM, Christau S et al.: Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. In: *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 109 (2002) Nr. 8: S. 886-893.
- (182) Hulley S: Estrogens should not be initiated for the secondary prevention of coronary artery disease: a debate. In: *The Canadian journal of cardiology* 16 Suppl. E (2000): S. 10E-12E.
- (183) Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W et al.: Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen / progestin Replacement Study follow-up (HERS II). In: *Journal of the American Medical Association* 288 (2002) Nr. 1: S. 58-66.
- (184) Humphrey LL, Chan BKS, Sox HC: Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. In: *Annals of Internal Medicine* 137 (2002) Nr. 4: S. 273-284.
- (185) Humphries KH, Gill S: Risks and benefits of hormone replacement therapy: The evidence speaks. In: *Canadian Medical Association Journal* 168 (2003) Nr. 8: S. 1001-1010.
- (186) Hunter M: The south-east England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. In: *Maturitas* 14 (1992) Nr. 2: S. 117-126.
- (187) Iglesias CP, Torgerson DJ, Bearne A, Bose U: The cost utility of bisphosphonate treatment in established osteoporosis. In: *QJM* 5 (2002) Nr. 5: S. 305-311.

- (188) Jackson S, Shepherd A, Brookes S, Abrams P: The effect of oestrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: A double-blind placebo-controlled trial. In: *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 106 (1999) Nr. 7: S. 711-718.
- (189) Johnson JV, Davidson M, Archer D, Bachmann G: Postmenopausal uterine bleeding profiles with two forms of continuous combined hormone replacement therapy. In: *Menopause* 9 (2002) Nr. 1: S. 16-22.
- (190) Jolleys JV: Reported prevalence of urinary incontinence in women in a general practice. In: *Br Med J (Clin Res Ed)* 296 (1988) Nr. 6632: S. 1300-1302.
- (191) Jordan SJ, Purdie DM, Whiteman DC, Webb PM: Risk factors for epithelial ovarian cancer. In: *Cancer Forum* 27 (2003) Nr. 3: S. 148-151.
- (192) Joswig M, Hach-Wunderle V, Holst Tv, Nawroth PP: Postmenopausale Hormonsubstitutionstherapie und die Gefasswand: Epidemiologie und klinische Studien. In: *Vasa - Journal of Vascular Diseases* 29 (2000) Nr. 4: S. 243-251.
- (193) Kamel HK, Perry III, Morley JE: Hormone replacement therapy and fractures in older adults. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 49 (2001) Nr. 2: S. 179-187.
- (194) Kanaya AM, Vittinghoff E, Shlipak MG, Resnick HE, Visser M, Grady D et al.: Association of Total and Central Obesity with Mortality in Postmenopausal Women with Coronary Heart Disease. In: *American Journal of Epidemiology* 158 (2003) Nr. 12: S. 1161-1170.
- (195) Kanis JA, Dawson A, Oden A, Johnell O, de Laet C, Jonsson B: Cost-effectiveness of preventing hip fracture in the general female population. In: *Osteoporosis International* 12 (2001) Nr. 5: S. 356-361.
- (196) Kannel WB, Wolf PA, Garrison RJ: The probability of developing certain cardiovascular diseases in eight years at specified values of some characteristics. The Framingham Study: An epidemiological investigation of cardiovascular disease. Springfield, MA: U.S. Department of Commerce National Technical Information Service, 1987.
- (197) Kaunitz AM: Use of combination hormone replacement therapy in light of recent data from the Women's Health Initiative. In: *Medscape women's health (electronic resource)* 7 (2002) Nr. 4: S. 8.
- (198) Kaweski S: Anti-aging medicine: Part I. Hormone replacement therapy in women. In: *Plastic and Reconstructive Surgery* 111 (2003) Nr. 2: S. 935-938.
- (199) Kenny AM, Joseph C, Taxel P, Prestwood KM: Osteoporosis in older men and women. In: *Connecticut Medicine* 67 (2003) Nr. 8: S. 481-486.
- (200) Khurana PS, Khurana C, Hsia J: Hormone replacement therapy for prevention of coronary heart disease: current evidence. In: *Current atherosclerosis reports* 3 (2001) Nr. 5: S. 399-403.
- (201) Kirk JK, Spangler JG, Brandman J: Comparison of costs associated with two continuous combined hormone replacement therapies (CCHRTs) in the management of menopause. In: *ASHP Midyear Clinical Meeting* 37 (2002) Nr. DEC: S. P-302E.
- (202) Kleerekoper M, Lindsay R, Lees B, Flather M, Cauley JA, Cummings SR: Effect of hormone replacement therapy on fractures and heightloss [1] (multiple letters). In: *American Journal of Medicine* 111 (2001) Nr. 9: S. 735-736.
- (203) Klemperer D: *Wie Ärzte und Patienten Entscheidungen treffen Konzepte der Arzt-Patient-Kommunikation.* 2003.
- (204) Kokcu A, Cetinkaya MB, Yanik F, Alper T, Malatyalioglu E: The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen- medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women. In: *Maturitas* 36 (2000) Nr. 1: S. 75-80.
- (205) Kuchel GA, Tannenbaum C, Greenspan SL, Resnick NM: Can variability in the hormonal status of elderly women assist in the decision to administer estrogens? In: *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine* 10 (2001) Nr. 2: S. 109-116.
- (206) Kuller LH: Hormone replacement therapy and coronary heart disease: A new debate. In: *Cardiology Clinics* 19 (2001) Nr. 2: S. 327-341.
- (207) Kupperman HS, Wtchler BB, Blatt MHG: Contemporary Therapy of the Menopause Syndrom. In: *JAMA* 171 (1959): S. 1627-1637.
- (208) La V, Brinton LA, McTiernan A: Menopause, hormone replacement therapy and cancer. In: *Maturitas* 39 (2001) Nr. 2: S. 97-115.

- (209) Lam PM, Chung TKH, Haines C: New evidence on risk-benefit profile of combined hormone replacement therapy for postmenopausal women. In: Hong Kong Practitioner 25 (2003) Nr. 1: S. 30-36.
- (210) Lamy O, Krieg MA, Burckhardt P, Wasserfallen JB: An economic analysis of hormone replacement therapy for the prevention of fracture in young postmenopausal women. In: Expert Opinion on Pharmacotherapy 4 (2003) Nr. 9: S. 1479-1488.
- (211) Lauritzen C: „Evidence based medicine“ am Beispiel der präventiven Langzeitsubstitution mit Estrogenen-Gestagenen in der Postmenopause - Teil 4: Generelle Gesichtspunkte zur EBM. In: Journal für Menopause 9 (2002) Nr. 4: S. 25-29.
- (212) Leblanc ES, Janowsky J, Chan BKS, Nelson HD: Hormone replacement therapy and cognition: Systematic review and meta-analysis. In: Journal of the American Medical Association 285 (2001) Nr. 11: S. 1489-1499.
- (213) Lee KW, Freestone B, Harris L, Lip GYH: HRT in a general practice population: further observations on the 'healthy cohort' effect. In: Int J Clin Pract 56 (2002) Nr. No. 6: S. 486-487.
- (214) Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E, Colburn D, Swartzman L: Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. The importance of sexual activity and hormones. In: JAMA 249 (1983) Nr. 16: S. 2195-2198.
- (215) Lemay A: The relevance of the Women's Health Initiative results on combined hormone replacement therapy in clinical practice. In: Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC 24 (2002) Nr. 9: S. 711-715.
- (216) Levine JP: Long-term estrogen and hormone replacement therapy for the prevention and treatment of osteoporosis. In: Current women's health reports 3 (2003) Nr. 3: S. 181-186.
- (217) Liao EY, Luo XH, Deng XG, Wu XP, Liao HJ, Wang PF et al.: The effect of low dose nylestriol-levonorgestrel replacement therapy on bone mineral density in women with postmenopausal osteoporosis. In: Endocrine Research 29 (2003) Nr. 2: S. 217-226.
- (218) Lindenfeld EA, Langer RD: Bleeding patterns of the hormone replacement therapies in the postmenopausal estrogen and progestin interventions trial. In: Obstetrics and Gynecology 100 (2002) Nr. 5: S. 853-863.
- (219) Linzmayer L, Semlitsch HV, Saletu B, Böck G, Saletu-Zyhlarz G, Zoghalmi A et al.: Double-blind, placebo-controlled psychometric studies on the effects of a combined estrogen-progestin regimen versus estrogen alone on performance, mood and personality of menopausal syndrome patients. In: Arzneimittel-Forschung / Drug Research 51 (2001) Nr. 3: S. 238-245.
- (220) Lloyd G: The primacy of the randomised trial: Is the cardioprotective effect of HRT another victim of evidence based medicine? In: International Journal of Clinical Practice 55 (2001) Nr. 8: S. 500-501.
- (221) Lopes P, Merkus HMWM, Nauman J, Bruschi F, Foidart JM, Calaf J: Randomized comparison of intranasal and transdermal estradiol. In: Obstetrics and Gynecology 96 (2000) Nr. 6: S. 906-912.
- (222) Löwel H, Heier M, Schneider A, Gösele U, Meisinger C: Vergleiche sind zulässig. In: Deutsches Ärzteblatt 100 (2003) Nr. 40: S. A 2561-A 2562.
- (223) Lyerly AD, Myers ER, Faden RR: The Ethics of Aggregation and Hormone Replacement Therapy. In: Health Care Analysis 9 (2001): S. 187-211.
- (224) Lynch M: The economics and management of cardiovascular disease in postmenopausal women. In: Journal of the British Menopause Society 6 (2000) Nr. 4: S. 140-143.
- (225) MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V: Oral oestrogen and combined oestrogen / progestogen therapy versus placebo for hot flashes. In: Cochrane Database of Systematic Reviews 4 (2004): S. CD002978.
- (226) MacLennan A, Lester S, Moore V: Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flashes: A systematic review. In: Climacteric 4 (2001) Nr. 1: S. 58-74.
- (227) MacLennan A, Sturdee DW: Time for new long-term trials of postmenopausal hormone therapies! In: Climacteric 6 (2003) Nr. 4: S. 265-267.
- (228) MacLennan AH: The Trials and Tribulations of Long-Term Postmenopausal Hormone Therapy. In: Obstetrical and Gynecological Survey 59 (2004) Nr. 2: S. 65-67.

- (229) Manson JE HJJKRJAALNtMBHHSRDSOWNCJSECM: Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease. In: *New England Journal of Medicine* 349 (2003) Nr. 6: S. 523-534.
- (230) Marcelli C: Bone loss prevention and breast cancer risk. In: *Joint Bone Spine* 67 (2000) Nr. 3: S. 143-145.
- (231) Marcus R, Wong M, Heath III, Stock JL: Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: Comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. In: *Endocrine Reviews* 23 (2002) Nr. 1: S. 16-37.
- (232) Mattsson LA: Klinische Erfahrung mit transdermaler kontinuierlicher kombinierter Hormonersatztherapie. In: *Journal für Menopause* 6 (1999) Nr. 1: S. 25-29.
- (233) Mattsson LA, Christiansen C, Colau JC, Palacios S, Kenemans P, Bergeron C et al.: Clinical equivalence of intranasal and oral 17beta-estradiol for postmenopausal symptoms. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 182 (2000) Nr. 3: S. 545-552.
- (234) McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG: The normal menopause transition. In: *Maturitas* 14 (1992) Nr. 2: S. 103-115.
- (235) Mendelsohn ME, Karas RH: The time has come to stop letting the HERS tale wag the dogma. In: *Circulation* 104 (2001) Nr. 19: S. 2256-2259.
- (236) Mendoza N, Pisón JA, Fernández M, Sánchez MC, Malde J, Miranda JA: Prospective, randomised study with three HRT regimens in postmenopausal women with an intact uterus. In: *Maturitas* 41 (2002) Nr. 4: S. 289-298.
- (237) Meuwissen JHJM, Beijers-De B, Vihtamaki T, Tuimala R, Siseles N, Magaril C et al.: A 1-year comparison of the efficacy and clinical tolerance in postmenopausal women of two hormone replacement therapies containing estradiol in combination with either norgestrel or trimegestone. In: *Gynecological Endocrinology* 15 (2001) Nr. 5: S. 349-358.
- (238) Meyerson SJ, Chausmer AB, Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Humphrey LL et al.: Postmenopausal Hormone Replacement Therapy [3] (multiple letters). In: *Annals of Internal Medicine* 138 (2003) Nr. 8: S. 687-689.
- (239) Michels KB, Manson JE: Postmenopausal hormone therapy: A reversal of fortune. In: *Circulation* 107 (2003) Nr. 14: S. 1830-1833.
- (240) Miller E, Kalin MF: A review of combination regimens for osteoporosis - Prevention and treatment. In: *International Journal of Fertility and Women's Medicine* 47 (2002) Nr. 5: S. 198-204.
- (241) Miller J, Chan BKS, Nelson HD: Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. In: *Annals of Internal Medicine* 136 (2002) Nr. 9: S. 680-690.
- (242) Million Woman Study Collaborators: Breast Cancer and hormone-replacement therapy in the Million Woman Study. In: *Lancet* 363 (2003): S. 419-427.
- (243) Modelska K, Cummings S: Female sexual dysfunction in postmenopausal women: Systematic review of placebo-controlled trials. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 188 (2003) Nr. 1: S. 286-293.
- (244) Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P et al.: Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women - Results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. In: *Maturitas* 36 (2000) Nr. 3: S. 181-193.
- (245) Mullen PD: Compliance becomes concordance. In: *British Medical Journal* 314 (1997): S. 691-692.
- (246) Mullins CD, Ohsfeldt RL: Modeling the annual costs of postmenopausal prevention therapy: raloxifene, alendronate, or estrogen-progestin therapy. In: *Journal of managed care pharmacy: JMCP* 9 (2003) Nr. 2: S. 150-158.
- (247) Muraca MF, Evans MF: Hormone replacement: The final frontier. In: *Canadian Family Physician* 49 (2003) Feb.: S. 157-159.
- (248) Murtagh MJ, Hepworth J: Feminist ethics and menopause: autonomy and decision-making in primary medical care. In: *Social Science & Medicine* 56 (2003): S. 1643-1652.



- (249) Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL: Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: A meta- analysis. In: *Obstetrics and Gynecology* 93 (1999) Nr. 5: S. 880-888.
- (250) Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, Piccinini F, Polatti F, Facchinetti F: Course of primary headaches during hormone replacement therapy. In: *Maturitas* 38 (2001) Nr. 2: S. 157-163.
- (251) Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD: Postmenopausal hormone replacement therapy: Scientific review. In: *Journal of the American Medical Association* 288 (2002) Nr. 7: S. 872-881.
- (252) Nevitt MC, Felson DT, Williams EN, Grady D: The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: The heart and estrogen / progestin replacement study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Arthritis and Rheumatism* 44 (2001) Nr. 4: S. 811-818.
- (253) Nielsen TF, Ravn P, Bagger YZ, Warming L, Christiansen C: Pulsed estrogen therapy in prevention of postmenopausal osteoporosis. A 2-year randomized, double blind, placebo-controlled study. In: *Osteoporosis International* 15 (2004) Nr. 2: S. 168-174.
- (254) NIH State-of-the-Science Panel: National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of Menopause-Related Symptoms. In: *Ann Intern Med* 142 (2005): S. 1003-1013.
- (255) Norman RJ, Flight IH, Rees MC: Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. In: *The Cochrane database of systematic reviews (electronic resource)* (2000) Nr. 2: S. CD001018.
- (256) Notelovitz M, Cassel D, Hille D, Furst KW, Dain MP, VandePol C et al.: Efficacy of continuous sequential transdermal estradiol and norethindrone acetate in relieving vasomotor symptoms associated with menopause. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 182 (2000) Nr. 1: S. 7-12.
- (257) Ödmark IS, Jonsson B, Bäckström T: Bleeding patterns in postmenopausal women using continuous combination hormone replacement therapy with conjugated estrogen and medroxyprogesterone acetate or with 17beta-estradiol and norethindrone acetate. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 184 (2001) Nr. 6: S. 1131-1138.
- (258) Palacios S: Pulsed estrogen therapy: Relieving climacteric symptoms, preventing postmenopausal bone loss. In: *Climacteric* 5 (2002) Suppl.: S. 32-39.
- (259) Pan HA, Wang ST, Pai MC, Chen CH, Wu MH, Huang KE: Cognitive function variations in postmenopausal women treated with continuous, combined HRT or tibolone: A comparison. In: *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist* 48 (2003) Nr. 5: S. 375-380.
- (260) Panidis DK, Matalliotakis IM, Rousso DH, Kourtis AI, Koumantakis EE: The role of estrogen replacement therapy in Alzheimer's disease. In: *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 95 (2001) Nr. 1: S. 86-91.
- (261) Pedersen AT, Ottesen B: Issues to debate on the Women's Health Initiative (WHI) study. Epidemiology or randomized clinical trials - Time out for hormone replacement therapy studies? In: *Human Reproduction* 18 (2003) Nr. 11: S. 2241-2244.
- (262) Pélissier C, Maroni M, Yaneva H, Brin S, Peltier-Pujol F, Jondet M: Chlormadinone acetate versus micronized progesterone in the sequential combined hormone replacement therapy of the menopause. In: *Maturitas* 40 (2001) Nr. 1: S. 85-94.
- (263) Penckofer SM, Hackbarth D, Schwertz DW: Estrogen plus progestin therapy: the cardiovascular risks exceed the benefits. In: *The Journal of cardiovascular nursing* 18 (2003) Nr. 5: S. 347-355.
- (264) Plumb JM, Guest JF: Economic impact of tibolone compared with continuous-combined hormone replacement therapy: In the management of postmenopausal women with climacteric symptoms in the UK. In: *PharmacoEconomics* 18 (2000) Nr. 5: S. 477-486.
- (265) Polo-Kantola P, Rauhala E, Helenius H, Erkkola R, Irjala K, Polo O: Breathing during sleep in menopause: A randomized, controlled, crossover trial with estrogen therapy. In: *Obstetrics and Gynecology* 102 (2003) Nr. 1: S. 68-75.

- (266) Porch JV, Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, Buring JE: Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: The Women's Health Study (United States). In: *Cancer Causes and Control* 13 (2002) Nr. 9: S. 847-854.
- (267) Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kullendorff M: Ultralow-Dose Micronized 17beta-Estradiol and Bone Density and Bone Metabolism in Older Women: A Randomized Controlled Trial. In: *Journal of the American Medical Association* 290 (2003) Nr. 8: S. 1042-1048.
- (268) Purdie DW: Cardiovascular disease and HRT. In: *Journal of the British Menopause Society* 7 (2001) Nr. 4: S. 147.
- (269) Rapp SR, Espeland MA, Hogan P, Jones BN, Dugan E: Baseline experience with modified mini mental state exam: The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). In: *Aging and Mental Health* 7 (2003) Nr. 3: S. 217-223.
- (270) Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE et al.: Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women - The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. In: *Journal of the American Medical Association* 289 (2003) Nr. 20: S. 2663-2672.
- (271) Rebar RW, Trabala J, Mortola J: Low-dose esterified estrogens (0.3 mg/day): Long-term and short-term effects on menopausal symptoms and quality of life in postmenopausal women. In: *Climacteric* 3 (2000) Nr. 3: S. 176-182.
- (272) Reginster JY, Bruyere O, Audran M, Avouac B, Body JJ, Bouvenot G et al.: Do estrogens effectively prevent osteoporosis-related fractures? The Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science. In: *Calcified Tissue International* 67 (2000) Nr. 3: S. 191-194.
- (273) Rice VM: Optimizing the dose of hormone replacement therapy. In: *International Journal of Fertility and Women's Medicine* 47 (2002) Nr. 5: S. 205-210.
- (274) Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS: 17(beta)-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. In: *Menopause* 7 (2000) Nr. 3: S. 156-161.
- (275) Rohan TE, Miller AB: Hormone replacement therapy and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast. In: *European Journal of Cancer Prevention* 8 (1999) Nr. 2: S. 123-130.
- (276) Rosano GMC, Vitale C, Silvestri A, Fini M: Metabolic and vascular effect of progestins in post-menopausal women: Implications for cardioprotection. In: *Maturitas* 46 (2003) Suppl.: S. S17-S29.
- (277) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. In: *Journal of the American Medical Association* 288 (2002) Nr. 3: S. 321-333.
- (278) Rovati LC, Schmid K, Giacobelli G, Bonn M, Setnikar I, Wolff F et al.: Efficacy on climacteric symptoms of a new estradiol transdermal patch with active matrix in comparison with a reference reservoir patch: Two long-term randomized multicenter parallel-group studies. In: *Arzneimittel-Forschung / Drug Research* 49 (1999) Nr. 11: S. 933-943.
- (279) Rozenbaum H, Chevallier O, Moyal M, Durand G, Perineau M, This P: Efficacy and tolerability of pulsed estrogen therapy: A 12-week double-blind placebo-controlled study in highly symptomatic postmenopausal women. In: *Climacteric* 5 (2002) Nr. 3: S. 249-258.
- (280) Rozenberg S, Caubel P, Lim PC: Constant estrogen, intermittent progestogen vs. continuous combined hormone replacement therapy: Tolerability and effect on vasomotor symptoms. In: *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 72 (2001) Nr. 3: S. 235-243.
- (281) Ryan N, Rosner A: Quality of life and costs associated with micronized progesterone and medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy for nonhysterectomized, postmenopausal women. In: *Clinical Therapeutics* 23 (2001) Nr. 7: S. 1099-1115.

- (282) Saletu-Zyhlarz G, Anderer P, Gruber G, Mandl M, Gruber D, Metka M et al.: Insomnia related to postmenopausal syndrome and hormone replacement therapy: Sleep laboratory studies on baseline differences between patients and controls and double-blind, placebo-controlled investigations on the effects of a novel estrogen-progestogen combination (Climodien®, Lafamme®) versus estrogen alone. In: *Journal of Sleep Research* 12 (2003) Nr. 3: S. 239-254.
- (283) Salmen T, Heikkinen AM, Mahonen A, Kroger H, Komulainen M, Saarikoski S et al.: The protective effect of hormone-replacement therapy on fracture risk is modulated by estrogen receptor alpha genotype in early postmenopausal women. In: *Journal of Bone and Mineral Research* 15 (2000) Nr. 12: S. 2479-2486.
- (284) Salmén T, Heikkinen AM, Mahonen A, Kröger H, Komulainen M, Saarikoski S et al.: Relation of estrogen receptor-alpha gene polymorphism and hormone replacement therapy to fall risk and muscle strength in early postmenopausal women. In: *Annals of Medicine* 34 (2002) Nr. 1: S. 64-72.
- (285) Sant RA, Raine-Fenning NJ, Brincat MP: Hormone replacement therapy. In: *Current Obstetrics and Gynaecology* 12 (2002) Nr. 4: S. 218-225.
- (286) Santen RJ, Pinkerton J, McCartney C, Petroni GR: Clinical review 121: Risk of breast cancer with progestins in combination with estrogen as hormone replacement therapy. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 (2001) Nr. 1: S. 16-23.
- (287) Sauerbronn AVD, Fonseca AM, Bagnoli VR, Saldiva PH, Pinotti JA: The effects of systemic hormonal replacement therapy on the skin of postmenopausal women. In: *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 68 (2000) Nr. 1: S. 35-41.
- (288) Schaumburg DA, Buring JE, Sullivan DA, Reza D: Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. In: *Journal of the American Medical Association* 286 (2001) Nr. 17: S. 2114-2119.
- (289) Schleifer LA, Justice AJH, De W: Lack of effects of acute estradiol on mood in postmenopausal women. In: *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 71 (2002) Nr. 1-2: S. 71-77.
- (290) Schulenburg JMGvd, Kielhorn A, Greiner W, Volmer T: *Praktisches Lexikon der Gesundheitsökonomie*. 1. Sankt Augustin: 1998.
- (291) Schultz-Zehden B: Psychologische Überlegungen zur HRT-Compliance. In: *Journal für Menopause* 7 (2000) Nr. Sonderheft 1: S. 28-30.
- (292) Schwabe U, Paffrath D: *Arzneiverordnungs-Report 1999*. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio: 1999.
- (293) Schwabe U, Paffrath D: *Arzneiverordnungs-Report 2001*. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio: 2001.
- (294) Schwabe U, Paffrath D: *Arzneiverordnungs-Report 2002*. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio: 2002.
- (295) Schwabe U, Paffrath D: *Arzneiverordnungs-Report 2003*. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio: 2003.
- (296) Seed M, Sands RH, McLaren M, Kirk G, Darko D: The effect of hormone replacement therapy and route of administration on selected cardiovascular risk factors in postmenopausal women. In: *Family Practice* 17 (2000) Nr. 6: S. 497-507.
- (297) Shankar BP: Osteoporosis - A silent epidemic. In: *Pharma Times (India)* 34 (2002) Nr. 2: S. 21-22.
- (298) Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR, Fulbright RK, Skudlarski P, Mencl WE et al.: Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. In: *Journal of the American Medical Association* 281 (1999) Nr. 13: S. 1197-1202.
- (299) Sherwin BB: Estrogen and cognitive functioning in women. In: *Endocrine Reviews* 24 (2003) Nr. 2: S. 133-151.
- (300) Sherwin BB: Randomized clinical trials of combined estrogen-androgen preparations: Effects on sexual functioning. In: *Fertility and Sterility* 77 (2002) Suppl.: S. S49-S54.
- (301) Shibata M, Lees B, Collins P, Stevenson J, Mister R, Flather M: Prevention of cardiovascular disease in women: Evidence for the use of hormone replacement therapy. In: *Journal of the British Menopause Society* 7 (2001) Nr. 1: S. 33-37.

- (302) Shoupe D: Androgens and bone: Clinical implications for menopausal women. In: American Journal of Obstetrics and Gynecology 180 (1999) Nr. 3: S. S329-SS33.
- (303) Shulman LP, Yankov V, Uhl K: Safety and efficacy of a continuous once-a-week 17beta-estradiol / levonorgestrel transdermal system and its effects on vasomotor symptoms and endometrial safety in postmenopausal women: The results of two multicenter, double-blind, randomized, controlled trials. In: Menopause 9 (2002) Nr. 3: S. 195-207.
- (304) Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK et al.: Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women - The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. In: Journal of the American Medical Association 289 (2003) Nr. 20: S. 2651-2662.
- (305) Simon J, Klaiber E, Wiita B, Bowen A, Yang HM: Differential effects of estrogen-androgen and estrogen-only therapy on vasomotor symptoms, gonadotropin secretion, and endogenous androgen bioavailability in postmenopausal women. In: Menopause 6 (1999) Nr. 2: S. 138-146.
- (306) Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J et al.: Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). In: Circulation 103 (2001) Nr. 5: S. 638-642.
- (307) Simon JA, Stevens RE, Ayres SA, Phelps KV: Perimenopausal women in estrogen vasomotor trials: Contribution to placebo effect and efficacy outcome. In: Climacteric 4 (2001) Nr. 1: S. 19-27.
- (308) Simon JA, Symons JP: Unscheduled bleeding during initiation of continuous combined hormone replacement therapy: A direct comparison of two combinations of norethindrone acetate and ethinyl estradiol to medroxyprogesterone acetate and conjugated equine estrogens. In: Menopause 8 (2001) Nr. 5: S. 321-327.
- (309) Sitruk-Ware R: Comments on the Women's Health Initiative study results. In: References en Gynecologie Obstetrique 9 (2002) Nr. 1: S. 15-16.
- (310) Skarsgard C, Berg GE, Ekblad S, Wiklund I, Hammar ML: Effects of estrogen therapy on well-being in postmenopausal women without vasomotor complaints. In: Maturitas 36 (2000) Nr. 2: S. 123-130.
- (311) Slawson DC, Shaughnessy AF, Barry HC: Is hormone replacement therapy (estrogen plus progestin) effective for the treatment of urinary incontinence in postmenopausal woman. In: Journal of Family Practice 50 (2001) Nr. 5: S. 470.
- (312) Soares CN, Cohen LS: Perimenopause and mood disturbance: An update. In: CNS Spectrums 6 (2001) Nr. 2: S. 167-174.
- (313) Speroff L, Symons J, Kempfert N, Rowan J: The effect of varying low-dose combinations of norethindrone acetate and ethinyl estradiol (femhrt®) on the frequency and intensity of vasomotor symptoms. In: Menopause 7 (2000) Nr. 6: S. 383-390.
- (314) Steding C, Greiser E: Postmenopausal hormone replacement therapy and risk of breast cancer: A meta-analysis of epidemiologic studies, 1989-2000. In: American Journal of Epidemiology 155 (2002) Nr. 11 Suppl.: S. S17.
- (315) Stefanick ML, Cochrane BB, Hsia J, Barad DH, Liu JH, Johnson SR: The Women's Health Initiative postmenopausal hormone trials: Overview and baseline characteristics of participants. In: Annals of Epidemiology 13 (2003) Nr. 9: S. S78-S86.
- (316) Strandberg TE, Ylikorkala O, Tikkanen MJ: Differing effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. In: American Journal of Cardiology 92 (2003) Nr. 2: S. 212-214.
- (317) Studd J, Pornel B, Marton I, Bringer J, Varin C, Tsouderos Y et al.: Efficacy and acceptability of intranasal 17(beta)-oestradiol for menopausal symptoms: Randomised dose-response study. In: Lancet 353 (1999) Nr. 9164: S. 1574-1578.
- (318) Sturdee DW, Van D, Von H: Endometrial safety of a transdermal sequential estradiol-levonorgestrel combination. In: Climacteric 5 (2002) Nr. 2: S. 170-177.
- (319) Sturpe D: Transdermal progesterone ineffective for menopausal symptoms. In: Journal of Family Practice 52 (2003) Nr. 5: S. 362-363.

- (320) Sulak PJ, Caubel P, Lane R: Efficacy and safety of a constant-estrogen, pulsed-progestin regimen in hormone replacement therapy. In: *International Journal of Fertility and Women's Medicine* 44 (1999) Nr. 6: S. 286-296.
- (321) Symons J, Kempfert N, Speroff L: Vaginal bleeding in postmenopausal women taking low-dose norethindrone acetate and ethinyl estradiol combinations. In: *Mechanisms of Development* 96 (2000) Nr. 2: S. 366-372.
- (322) te Velde E, Pearson P: The variability of female reproductive aging. In: *Human Reproduction Update*(2002) Nr. 8: S. 141-154.
- (323) Torgerson DJ, Bell-Syer SEM: Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: A meta-analysis of randomized trials. In: *Journal of the American Medical Association* 285 (2001) Nr. 22: S. 2891-2897.
- (324) Torgerson DJ, Reid DM: Pharmacoeconomics of hormone replacement therapy. In: *PharmacoEconomics (New Zealand)* 16 (1999) Nr. Jul: S. 9-16.
- (325) Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW: Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. In: *Int J Fertil* 12 (1967) Nr. 1 Pt 2: S. 77-126.
- (326) Uhler ML, Marks JW, Judd HL: Estrogen replacement therapy and gallbladder disease in postmenopausal women. In: *Menopause* 7 (2000) Nr. 3: S. 162-167.
- (327) Ullom-Minnich P: Prevention of osteoporosis and fractures. In: *American Family Physician* 60 (1999) Nr. 1: S. 194-202.
- (328) Utian WH, Burry KA, Archer DF, Gallagher JC, Boyett RL, Guy MP et al.: Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Esklim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 181 (1999) Nr. 1: S. 71-79.
- (329) van Hall E, Verdel M, van der Velden J: Perimenopausal complaints in women and men: a comparative study. In: *Journal of Women's Health*(1994) Nr. 3: S. 45-49.
- (330) Van D: Long-term adherence to continuous combined HRT: Seven-year update on the Heikkinen study. In: *Journal of the British Menopause Society* 9 (2003) Suppl.: S. 8-9.
- (331) Van D, Barentsen R, De V, Kenemans P: Relationship of estradiol levels to breakthrough bleeding during continuous combined hormone replacement therapy. In: *Obstetrics and Gynecology* 93 (1999) Nr. 4: S. 551-557.
- (332) Van G, Neven P: Endometrial safety of hormone replacement therapy: Review of literature. In: *Maturitas* 42 (2002) Nr. 2: S. 93-104.
- (333) Vestergaard P, Hermann AP, Stilgren L, Tofteng CL, Sørensen OH, Eiken P et al.: Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure - A randomised controlled study. In: *Maturitas* 46 (2003) Nr. 2: S. 123-132.
- (334) Vickers M, Meade T, Darbyshire J: WISDOM: History and early demise - Was it inevitable? In: *Climacteric* 5 (2002) Nr. 4: S. 317-325.
- (335) Vollmar HC, Koneczny N, Floer B, Isfort J, Kunstmann W, Butzlaff M: Evidenzbasierte Leitlinien als Instrumente des Wissenstransfers in die Praxis. In: *Fortschritte der Medizin* 120 (2002): S. 125-130.
- (336) Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, Arbique D, Victor RG: Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. In: *Circulation* 103 (2001) Nr. 24: S. 2903-2908.
- (337) Wahab M, Al Azzawi F: Trimegestone: Expanding therapeutic choices for the treatment of the menopause. In: *Expert Opinion on Investigational Drugs* 10 (2001) Nr. 9: S. 1737-1744.
- (338) Wahab M, Thompson J, Whitehead M, Al Azzawi F: The effect of a change in the dose of trimegestone on the pattern of bleeding in estrogen-treated post-menopausal women: 6 month extension of a dose-ranging study. In: *Human Reproduction* 17 (2002) Nr. 5: S. 1386-1390.
- (339) Walling M: Progestogens in hormone replacement therapy. In: *Journal of the British Menopause Society* 7 (2001) Suppl.: S. 11-12.
- (340) Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ et al.: Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: A randomized controlled trial. In: *Journal of the American Medical Association* 288 (2002) Nr. 19: S. 2432-2440.

- (341) Watts NB: Postmenopausal osteoporosis. In: Obstetrical and Gynecological Survey 54 (1999) Nr. 8: S. 532-538.
- (342) Weinstein: High-Priced Technology Can Be Good Value for Money. In: Ann Intern Med 130 (1999): S. 857-858.
- (343) Weiss JM, Diedrich K, Ortmann O: Postmenopausale Hormontherapie und Mammakarzinom. In: Gynakologe 36 (2003) Nr. 3: S. 190-196.
- (344) Weiss SR, Ellman H, Dolker M: A randomized controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss. In: Obstet Gynecol 94 (1999) Nr. No. 3: S. 330-336.
- (345) Wellington K, Plosker GL: Management of postmenopausal osteoporosis - Defining the role of raloxifene. In: Disease Management and Health Outcomes (New Zealand) 11 (2003) Nr. 10: S. 673-692.
- (346) Wells G, Herrington DM: The Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study. What have we learned and what questions remain? In: Drugs and Aging 15 (1999) Nr. 6: S. 419-422.
- (347) Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N et al.: Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. In: Endocrine Reviews 23 (2002) Nr. 4: S. 529-539.
- (348) White VE, Bennett L, Raffin S, Emmett K, Coleman MJ: Use of unopposed estrogen in women with uteri: Prevalence, clinical implications, and economic consequence. In: Menopause 7 (2000) Nr. 2: S. 123-128.
- (349) Wiktorowitz ME, Goeree R, Papaioannou A: Economic implications of hip fracture: health service use, institutional care and cost in Canada. In: Osteoporos Int 12 (2001) Nr. 4: S. 271-178.
- (350) Wimalawansa SJ: Nitroglycerin therapy is as efficacious as standard estrogen replacement therapy (premarin) in prevention of oophorectomy-induced bone loss: A human pilot clinical study. In: Journal of Bone and Mineral Research 15 (2000) Nr. 11: S. 2240-2244.
- (351) Writing Group for the Women's Health Initiative: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. In: Journal of the American Medical Association 288 (2002) Nr. 3: S. 321-333.
- (352) Wu MH, Pan HA, Wang ST, Hsu CC, Chang FM, Huang KE: Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. In: Climacteric 4 (2001) Nr. 4: S. 314-319.
- (353) Xing S, Wu Y, Liu J, Xu R, Zhang Z, Wang Y: A comparison of two different dosages of conjugated equine estrogen in continuous combined hormone replacement therapy with progestin. In: Chinese Medical Journal 116 (2003) Nr. 4: S. 584-587.
- (354) Yang TS, Liang WH, Chang SP, Yuan CC: Effects of period-free hormone replacement therapy in postmenopausal women in Taiwan. In: Chinese Medical Journal (Taipei) 65 (2002) Nr. 1: S. 23-28.
- (355) Yang TS, Tsan SH, Chen CR, Chang SP, Yuan CC: Evaluation of conjugated estrogen plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone in early postmenopausal Chinese women. In: Chinese Medical Journal (Taipei) 62 (1999) Nr. 5: S. 308-315.
- (356) Yusuf S, Anand S: Hormone replacement therapy: A time for pause. In: Canadian Medical Association Journal 167 (2002) Nr. 4: S. 357-359.
- (357) Zawinell A, Dören M: Hormontherapie - Tritt auf die Verordnungsbremse. In: Gesundheit und Gesellschaft 6 (2003): S. 30-33.
- (358) Zec RF, Trivedi MA: Effects of hormone replacement therapy on cognitive aging and dementia risk in postmenopausal women: A review of ongoing large-scale, long-term clinical trials. In: Climacteric 5 (2002) Nr. 2: S. 122-134.
- (359) Zethraeus N: Willingness to pay for hormone replacement therapy. In: Health Economics 7 (1998): S. 31-38.
- (360) Zethraeus N, Ben Sedrine W, Caulin F, Corcaud S, Gathon HJ, Haim M et al.: Models for assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis. In: Osteoporosis International 13 (2002) Nr. 11: S. 841-857.

- (361) Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B:A computer model to analyse the cost-effectiveness of hormone replacement therapy. In: International Journal of Technology Assessment in Health Care 15 (1999) Nr. 2: S. 352-365.
- (362) Zethraeus N, Lindgren P, Johnell O, Jönsson B:A computer model to analyse the cost-effectiveness of hormone replacement therapy - a revised version. In: SSE / EFI Working Paper Series in Economics and Finance, at the Stockholm School of Economics, Working Paper Nr 368(2000).





Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.