

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

Studiengang Gesundheitswissenschaften

Der Einfluss der menopausalen Hormontherapie auf die Gesamtmortalität

– Überlebenszeitanalyse der Kontrollgruppe der MARIE-Studie –

Bachelorarbeit

Vorgelegt von:

Name: Manuela Runge

Matrikelnummer: 2044423

Betreuende Prüferin: Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Zita Schillmöller

Zweite Prüfende: Dr.ⁱⁿ Judith Heinz

Tag der Abgabe: 13. Januar 2014

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	2
Glossar/Abkürzungsverzeichnis.....	3
1. Zusammenfassung	4
2. Hintergrund	6
2.1. Hormontherapie gegen Wechseljahresbeschwerden	7
2.2. Aktueller Forschungsstand zur menopausalen Hormontherapie.....	9
2.2.1. Hormontherapie und Morbidität	9
2.2.1.1. Herz-Kreislauf-Erkrankungen.....	10
2.2.1.2. Tumorerkrankungen	10
2.2.2. Hormontherapie und Gesamtmortalität.....	11
2.3. Fragestellung.....	12
3. Material und Methoden	13
3.1. MARIE Studiendesign	13
3.2. Erhebungsinstrument	15
3.3. Follow-up der Kontrollgruppe.....	15
3.4. Definition der verwendeten Variablen	15
3.5. Deskriptive Analyse und Korrelationen	18
3.6. Cox-Regressionsanalyse	18
4. Ergebnisse.....	20
4.1. Charakteristik der MARIE-Teilnehmerinnen.....	20
4.2. Einfluss der menopausalen Hormontherapie auf die Gesamtmortalität	28
5. Diskussion	33
6. Fazit.....	41
7. Anhang.....	43
8. Literaturverzeichnis	44
9. Eidesstattliche Erklärung	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Berechnung des Alkoholkonsums in Gramm pro Tag.....	16
Tabelle. 2: Übersicht über die Cox-Regressionsmodelle.....	19
Tabelle. 3: Charakteristik der Studienpopulation unterteilt nach Einnahmestatus der postmenopausalen Hormontherapie zum Zeitpunkt der ersten MARIE-Befragung	20
Tabelle. 4: Einnahme der menopausalen Hormontherapie und allgemeine Todesursachen	27
Tabelle. 5: Einfluss des MHT-Status auf die Gesamtmortalität (HR und 95%CI)	29
Tabelle. 6: Einfluss der Kovariaten auf die Gesamtmortalität, beispielhaft dargestellt anhand des Modells zum MHT-Status.....	30

Abbildungsverzeichnis

Abbildung. 1: Menopausale Hormontherapie nach Altersgruppen in Deutschland im Vergleich zwischen 1998 und 2004	8
Abbildung. 2: Führende Todesursachen bei Frauen in Deutschland im Jahr 2011.	12
Abbildung. 3: Übersicht über die Studien-teilnehmerinnen der MARIE Fall-Kontroll-Studie sowie über das Follow-up der Kontrollgruppe	14
Abbildung. 4: Altersverteilung der Frauen in Bezug zum MHT-Status.....	23
Abbildung. 5: BMI-Verteilung der Frauen in Bezug zum MHT-Status.....	24
Abbildung. 6: Anzahl der Mammographien der Frauen in Bezug zum MHT-Status.....	25
Abbildung. 7: Überlebensraten in Tagen im Vergleich zwischen dem MHT-Status der Frauen, adjustiert nach Alter und Zentrum.	28
Abbildung. 8: Jahre nach der Menopause der MARIE-Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe.	43

Glossar/Abkürzungsverzeichnis

Adjustiert (adj.)	Angepasst
Body-Mass-Index (BMI)	Maß für das Gewicht in Relation zur Körpergröße.
Bilateral	Beidseitig
Crude HR	„Rohe“ Hazard Ratio. Ein rohes Maß für die Risikobewertung, ohne die Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren
Basaliom	Semimaligner Tumor der Haut (Weißer Hautkrebs, Basalzellkrebs)
Determinanten der Mortalität	Faktoren, die einen Einfluss auf die Sterblichkeit haben (in der Mikroebene sind dies u.a. BMI, Bildungsstand, Einkommen, Lebensstil)
Hazard Ratio (HR)	Maß für die Risikobewertung des Eintretens eines bestimmten Ereignisses in einem festgelegten Zeitraum
Hysterektomie	Operative Entfernung der Gebärmutter
ICD-10	International Classification of Diseases, 10th Revision
Inzidenz	Anzahl der Neuerkrankungsfälle einer bestimmten Krankheit je Zeitraum
Karzinom	Bösartiger, allgemein als „Krebs“ bezeichneter Tumor epithelialer Herkunft
Letalität	Anzahl der Sterbefälle im Vergleich zur Anzahl der Erkrankten
Mamma	Weibliche Brust
MARIE	Mammakarzinom-Risikofaktoren-Erhebung
Menopause	Zeitpunkt der – infolge Nachlassens der Ovarialfunktion – letzten Menstruation
MHT	Menopausale Hormontherapie
Mortalität	Anzahl der Sterbefälle einer bestimmten Krankheit je Zeitraum
Ovarektomie	Operative Entfernung der Eierstöcke
Östrogen	Weibliches Geschlechtshormon, wird in den Eierstöcken gebildet
Prävalenz	„Häufigkeit aller Fälle einer bestimmten Krankheit in einer Population zum Zeitpunkt der Untersuchung“
Progesteron	Weibliches Geschlechtshormon, wird im Gelbkörper und in der Plazenta gebildet, gehört zu den Gestagenen und wirkt auf das Wachstum des Endometriums (Gebärmutterschleimhaut)
Perimenopause	„Kernzeit“ der Menopause, Zeit in der die Menstruation ausbleibt
RCT	„Randomised controlled trial“ Randomisierte klinische/kontrollierte Studie
Risikofaktoren	Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses erhöhen
RKI	Robert Koch Institut
Schutzfaktoren	Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses senken
Todesursachen	„Die auf dem Totenschein anzugebenden Krankheiten, Leiden oder Verletzungen, die den Tod zur Folge hatten oder zum Tode beitrugen“
Maligner Tumor	Bösartiges Geschwulst (Krebs, Karzinom)
Wechseljahre	Phase, beginnend mit der Prämenopause, über die Menopause in die Postmenopause übergehend. Normalerweise [...]zwischen 40. u. 50. Lj.
WHI	Women’s Health Initiative
WHO	World Health Organisation
95%CI	Konfidenzintervall, in dem zu 95% der wahre Wert in der Grundgesamtheit liegt

Quellen: Reiche, 2003; Robert Koch Institut, 2011; Wahrig-Burfeind, 2012

1. Zusammenfassung

Seit über 60 Jahren wird die menopausale Hormontherapie (abgekürzt MHT) zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden verschrieben. Neben der Linderung der Beschwerden hat die Hormontherapie Wirkungen, deren Nutzen und Risiken in der Forschung kontrovers diskutiert werden (Barrett-Connor et al., 2005; Yang et al., 2013). Gegenstand der Diskussionen waren insbesondere der Einfluss der Hormontherapie auf Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen – den führenden Todesursachen bei Frauen in Deutschland. Die großangelegte Studie der Women's Health Initiative (abgekürzt WHI) erregte im Jahr 2002 mit ihrer Publikation zur Kombinationstherapie großes Aufsehen, denn die Ergebnisse widersprachen dem bisherigen Kenntnisstand des protektiven Charakters der Hormontherapie (Chlebowski et al., 2013; Robert Koch Institut (abgekürzt RKI), 2007). Aktuellste Studien eröffnen die Möglichkeit einer neuen Sicht auf die Hormontherapie; gesprochen wird von einem „*window of opportunity*“ (Hodis und Mack, 2011; Rossouw J.E. et al., 2007). Damit wird das Potential der Hormontherapie, eines optimalen Effekts, je nach Einflussfaktoren (Alter, Therapieform, Dauer der Hormoneinnahme) umschrieben (Harman et al., 2011; Salpeter et al., 2004; Shoupe 2011). Um die Evidenz der neuesten Annahmen zur Hormontherapie zu sichern und damit ggf. den führenden Todesursachen entgegenzuwirken, sind weitere Studien notwendig.

In dieser Arbeit wurde der Einfluss der menopausalen Hormontherapie auf die Gesamtmortalität von nicht an Brustkrebs erkrankten Frauen untersucht. Die Grundlage dafür bildete die Kontrollgruppe der Mammakarzinom-Risikofaktoren Erhebung (abgekürzt MARIE), einer populationsbezogenen Fall-Kontrollstudie. An der Studie nahmen insgesamt 11430 Frauen teil, von denen 7526 Frauen der Kontrollgruppe zugeordnet und 7446 Frauen in die Analysen einbezogen wurden. In der Studie wurden Frauen rekrutiert, die in den Studienzentren Hamburg und Rhein-Neckar-Karlsruhe wohnhaft waren, die im Alter zwischen 50 und 74 Jahren waren, sowie die körperliche und geistige Fitness besaßen, an dem Interview teilzunehmen. Die erste Befragung, in Form eines Interviews, fand in den Jahren 2002 bis 2005 statt und der Vitalstatus wurde ab dem Jahr 2009 erfasst. Mittels einer Cox-Regressionsanalyse wurde untersucht, ob die menopausale Hormontherapie einen Einfluss auf das Überleben hat und ob verschiedene

Faktoren, wie Lebensstilfaktoren oder sozioökonomische Faktoren einen Einfluss auf die Assoziation haben (RKI, 2011).

Wurde in der Cox-Regressionsanalyse nur nach Alter und Zentrum adjustiert, zeigte sich ein statistisch signifikanter protektiver Einfluss der Hormontherapie auf die Gesamtmortalität. Frauen, die zur Zeit der Studie Hormone einnahmen, wiesen ein um 46% reduziertes Risiko auf, im Beobachtungszeitraum zu versterben. Frauen, deren Hormoneinnahme vor der Studienzeit endete, hatten ein noch um 24% reduziertes Risiko im Vergleich zu den Frauen, die nie eine Hormontherapie angewandt hatten. Wurden zusätzlich die Typen der Hormontherapie betrachtet, so zeigte sich, dass die sequentielle Kombinationstherapie mit Östrogenen und Gestagenen den größten Schutzfaktor darstellte (HR = 0,48; 95%CI 0,31 – 0,75). Im Modell, adjustiert nach wichtigen Determinanten der Mortalität, verlor der Einfluss der Hormontherapie die statistische Signifikanz (p-Wert = 0,059), der protektive Einfluss, wenn auch vermindert, zeigte sich jedoch weiterhin. Faktoren, welche sich positiv auf die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirkten, waren ein moderater Alkoholkonsum (0,1 – 19,0 Gramm/ Tag) sowie eine zunehmende Anzahl von Mammographien. Einen negativen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hatten die Kovariaten: Alter, Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Rauchen sowie ehemaliges Rauchen, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen und eine frühere Krebserkrankung. Keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hatten Wohnort, Bildungsstand, körperliche Aktivität, Menopausenstatus und die Hormontherapie.

Beobachtungsstudien fanden einen signifikanten protektiven Einfluss der MHT auf die Gesamtmortalität heraus, die WHI-Studie konnte diesen Zusammenhang jedoch nicht bestätigen. Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit, in Bezug des Einflusses der MHT auf die Gesamtmortalität, lässt sich keinen der eben genannten Ergebnissen eindeutig zuordnen. Die Aufklärung der Diskrepanz der Ergebnisse zwischen den randomisierten kontrollierten Studien (abgekürzt RCT) und Beobachtungsstudien setzt bei der Unterschiedlichkeit der Studienpopulationen an. Der größte Unterschied zwischen RCT's und Beobachtungsstudien ist das Alter der untersuchten Frauen. So wurden in Beobachtungsstudien vermehrt Frauen untersucht, die in oder kurz nach ihrer

Menopause mit der MHT begonnen, während in RCT's überwiegend Frauen untersucht wurden, die zehn oder mehr Jahre postmenopausal waren, bevor sie mit der MHT begannen. Aktuell wird in Studien vermehrt der Hypothese nachgegangen, dass das Alter und der Zeitpunkt des Therapiebeginns bezüglich der Nutzen-Risiken-Balance von zentraler Bedeutung sind („timing hypothesis“). Sekundäranalysen der WHI-Studie, ein dänischer RCT sowie einige Meta-Analysen konnten die „timing hypothesis“ belegen (Barrett-Connor et al., 2005; Rossouw J.E. et al., 2007; Salpeter et al., 2009). Damit wurde (erneut) ein Wechsel in der Sicht auf die Hormontherapie eingeleitet – weg von der „schwarz-weiß“ Perspektive (Barrett-Connor et al., 2005; Burger et al., 2012; Harman et al., 2005). Im Rahmen des „window of opportunity“ wird von Therapievoraussetzungen gesprochen, unter denen eine Hormontherapie eine optimale Nutzen-Risiken-Balance haben kann (Shoupe, 2011). Der Trend ist dahingehend, dass Therapieempfehlungen immer individualisierter werden, mit komplexeren Abwägungen der Nutzen-Risiken-Balance (Lobo, 2013; Shoupe, 2011; Utian et al., 2008). Wird dies berücksichtigt, so deuten die Studienergebnisse zusammen darauf hin, dass die MHT durchaus das Potential besitzt, sich protektiv auf die Gesamtmortalität auszuwirken.

2. Hintergrund

Die häufigsten Todesursachen bei Frauen in Deutschland sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen, gefolgt von Krebserkrankungen (RKI, 2011, 2006). Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für diese Erkrankungen stark an; bei Frauen nach der Menopause ist das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zusätzlich erhöht (Clouse und Sherif, 2008, S.30). Seit 1980 wurde die Hormontherapie zur Linderung von Wechseljahresbeschwerden unter anderem auch wegen ihres vermuteten protektiven Effekts auf die Herz-Kreislauf-Erkrankungen verschrieben (RKI, 2007). Der vermutete Schutzfaktor der Hormontherapie basierte überwiegend auf Langzeit-Beobachtungsstudien (Prentice et al., 2005). RCT's, in denen die Hormonpräparate im Vergleich zu Placebo untersucht wurden, kamen allerdings zu gegenteiligen Ergebnissen (ebd.). Insbesondere die Ergebnisse der großangelegten WHI-Studie, die zeigten, dass die Kombinationstherapie eher das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und zusätzlich für Brustkrebs erhöhe, sorgten für Kontroversen (Burger et al., 2012; RKI, 2007; Rossouw et al., 2002). Seitdem gingen die

Verschreibungen der Hormontherapie rapide zurück. Während im Jahr 1998 noch etwa 16,9% der Frauen in Deutschland eine Hormontherapie anwendeten, so waren es im Jahr 2004 nur noch 10,1% (Knopf et al., 2007; RKI, 2007) (Abbildung 1). Die Unruhen, die durch den Widerspruch zwischen den Ergebnissen der Beobachtungs- und der klinischen Studien hervorgerufen wurden, haben sich bis heute nicht gelegt (Burger et al., 2012). Aktuell werden der Einfluss des Alters, des Therapiebeginns sowie der Therapiedauer auf das Nutzen-Risiken-Verhältnis der Hormontherapie näher untersucht (Barrett-Connor et al., 2005; Harman et al., 2011; RKI, 2007; Shoupe, 2011).

In den folgenden Textabschnitten werden zunächst grundlegende Informationen zu der menopausalen Hormontherapie vermittelt. Anschließend wird auf den aktuellen Forschungsstand eingegangen unter Berücksichtigung der Wirkung auf bestimmte Krankheiten und auf die allgemeine Mortalität. Die Formulierung des Ziels und der Hypothesen dieser Arbeit leiten dann zum nächsten Themenabschnitt über.

2.1. Hormontherapie gegen Wechseljahresbeschwerden

In einem Alter zwischen 45 und 55 Jahren setzen bei den meisten Frauen die Wechseljahre (Perimenopause) ein, welche etwa zwei bis acht Jahre andauern können (Clouse und Sherif, 2008, S. 29; Shoupe, 2011). Während dieser Zeit und darüber hinaus leiden viele Frauen an typischen Beschwerden, wie etwa Schweißausbrüchen, Hitzewallungen, vaginaler Trockenheit, Reizbarkeit und Schlafstörungen (Clouse und Sherif, 2008). Die Beschwerden sind auf einen Mangel an weiblichen Hormonen, vorwiegend Östrogenen, zurückzuführen. In den Wechseljahren kommt es durch einen Rückgang der Produktion von Östrogenen und Progesteron zu einer Umstellung des Hormonhaushalts, einhergehend mit dem Ausbleiben der Menstruation (Clouse und Sherif, 2008, S. 30). Die Beschwerden können mittels der Hormontherapie, welche dem niedrigen Hormonlevel entgegenwirkt, erfolgreich behandelt werden (Burger et al., 2012; Davey, 2012; Staren und Omer, 2004). Am weitesten verbreitet sind Monopräparate, die nur Östrogene beinhalten oder Kombinationspräparate, die Östrogene und Gestagene/ Progesteron beinhalten. Dabei ist zu unterscheiden zwischen natürlichen („bio-identical“) und synthetisch hergestellten Hormonpräparaten, wobei in dieser Arbeit erstere nicht berücksichtigt werden. Die Darreichungsform der Therapie reicht von oral über nasal,

transdermal bis hin zu vaginal, kann aber auch per Injektion verabreicht werden. Die orale Einnahme der Hormonpräparate ist am weitesten verbreitet und bezüglich der Risikobewertung, aufgrund ihrer systemischen Wirkung, von zentraler Bedeutung (Gothe, 2007). Im Folgenden wird der Begriff der Hormontherapie äquivalent zur menopausalen oralen Hormontherapie verwendet. Die Einnahme der Hormonpräparate kann sowohl fortlaufend (kontinuierlich), als auch in Intervallen (sequentiell) erfolgen und die Präparate sind in unterschiedlichen Dosierungen erhältlich. Die Östrogen Monotherapie eignet sich eher für Frauen, die eine bilaterale Ovariectomie oder Hysterektomie haben durchführen lassen, während die Kombinationstherapie für Frauen, die keine solche Operation hinter sich haben, geeigneter ist (Prentice et al., 2005). Der Grund dafür ist, dass es durch die eingenommenen Östrogene zu einem vermehrten, unkontrollierten Wachstum der Gebärmutter Schleimhaut kommen kann. Durch die Zugabe von Progesteron wird dieses Wachstum gehemmt und das Risiko für Gebärmutterkrebs reduziert (Schmidt et al., 2006; Shoupe, 2011).

Die MHT wurde ursprünglich auf Frauen zwischen 50 und 55 Jahre, die sich in der Menopause befinden, oder diese erst vor kurzem durchlaufen haben, ausgerichtet (Burger et al., 2012). Wie in der unten dargestellten Abbildung zu sehen ist, findet die Hormontherapie allerdings ein größeres Altersspektrum innerhalb der Anwenderinnen. Die Anwenderinnenprävalenz sank, wie bereits erwähnt wurde, in den Jahren von 1998 bis 2004, doch die Altersverteilung hat sich nur geringfügig verändert, bei 50 bis 55 jährigen Frauen liegt immer noch die höchste Anwenderinnenprävalenz (Abbildung 1).

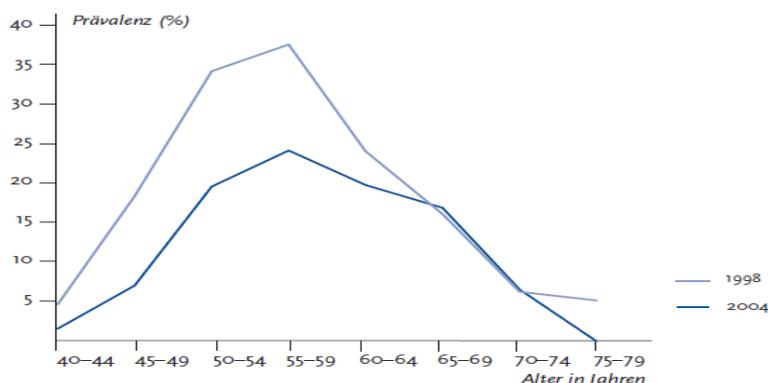


Abbildung. 1: Menopausale Hormontherapie nach Altersgruppen in Deutschland im Vergleich zwischen 1998 und 2004

Quelle: Knopf et al., 2007.
In: RKI. Hormontherapie bei (post-)menopausalen Frauen in Deutschland 2007, S. 26.

2.2. Aktueller Forschungsstand zur menopausalen Hormontherapie

Zahlreiche Studien zur MHT wurden in den letzten Jahrzehnten veröffentlicht. Entsprechend der uneinheitlichen Studiendesigns und Studienpopulationen kamen Beobachtungsstudien und RCT's zu unterschiedlichen, teilweise sogar widersprüchlichen Ergebnissen hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen der Hormontherapie und diverser Erkrankungen und der Gesamtmortalität (Barrett-Connor et al., 2005; RKI, 2007; Yang et al., 2013).

2.2.1. Hormontherapie und Morbidität

Der Einfluss der MHT auf die allgemeine Mortalität wurde bisher meist in Kombination mit dem Einfluss auf einige Krankheiten untersucht, da die Morbidität eine wichtige Determinante für die Sterberate ist. Im Folgenden wird daher zuerst auf den Einfluss der Therapie auf führende Krankheiten der Todesursachen eingegangen, bevor der Einfluss der MHT auf die Gesamtmortalität dargestellt wird.

Die MHT hat unterschiedlichen Einfluss auf die Inzidenz von Herz-Kreislauf- und Tumorerkrankungen. Die Tendenzen einiger Studien sind dahingehend, dass bei Anwenderinnen der Hormontherapie das Erkrankungsrisiko bei Darmkrebs geringer und bei Schlaganfall, venöser Thrombose, Embolie und Brustkrebs sowie Gebärmutterkrebs höher sei, als bei Nichtanwenderinnen (Barrett-Connor et al., 2005). Auf der einen Seite wird die Kombinationstherapie mit einem erhöhten Risiko für Blutthromben, Brustkrebs sowie Demenz assoziiert; die Monotherapie nur mit dem Risiko der Blutverklumpung (Entstehung von Thromben) (Schmidt et al., 2006; Utian et al., 2008). Auf der anderen Seite wird der Einnahme von Östrogenen allein, oder kombiniert mit Progesteron, u.a. auch eine positive Wirkung auf die Blutgefäßwände nachgesagt (Dubey et al., 2005; Hodis und Mack, 2008). Bei dem Einfluss der MHT auf Herzerkrankungen (Angina Pectoris, Herzinfarkt) treten im Studienpool unterschiedlichste Ergebnisse auf, welche im folgenden Abschnitt näher erläutert werden.

2.2.1.1. Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Zu den Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählen Schlaganfälle, Herzinfarkte, Embolien und Venenthrombosen. Hervorgerufen werden diese Erkrankungen durch Ablagerungen in den Blutgefäßen, die zum teilweise fatalen Verschluss der betroffenen Gefäße führen können. Typische Risikofaktoren sind neben Bluthochdruck Störungen des Fettstoffwechsels, Diabetes mellitus, Zigarettenkonsum, Übergewicht und Bewegungsmangel (RKI, 2006). Noch vor einigen Jahren wurde der MHT nachgesagt, sie würde das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen senken und somit der häufigsten Todesursache bei Frauen entgegenwirken (Barrett-Connor et al., 2005; Bush et al., 1987; Folsom et al., 1995). Ausgeschlossen davon ist das Risiko für Venenthrombosen, da spricht die Studienlage mehrheitlich für ein erhöhtes Risiko (Santen et al., 2010). Neuere Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen durch die MHT erhöht sei (Barrett-Connor et al., 2005; Rossouw et al., 2002; Yang et al., 2013). Die erste Publikation des Studienarms der Kombinationstherapie der WHI-Studie nannte ein um 29% erhöhtes Risiko (95%CI 1,02 – 1,63) (Rossouw et al., 2002). Aktuellste Studien deuten darauf hin, dass der Einfluss der MHT auf das Herz-Kreislauf-System unter anderem von dem Alter abhängig sei: So hätten Frauen unter sechzig diesbezüglich einen Vorteil und erst ab einem Alter über sechzig würde sich der Vorteil umkehren (Salpeter et al., 2009, 2004). Diese Annahme wird von weiteren Studien unterstützt und ist in der Literatur auch unter dem Begriff der „timing hypothesis“ zu finden (Barrett-Connor et al., 2005; Davey, 2012; Hodis und Mack, 2013; Schierbeck et al., 2012; Shoupe, 2011).

2.2.1.2. Tumorerkrankungen

Unter Tumorerkrankungen fallen alle Erkrankungen, bei denen im Organismus eine bösartige Wucherung (maligner Tumor) auftritt. Die fatale Bösartigkeit der Tumore besteht darin, dass sie sich im betreffenden Organ ausbreiten und zudem in anderen Organen Tochtergeschwülste, sog. Metastasen, bilden (Reiche, 2003). Mit fortschreitendem Wachstum der Geschwülste steigt das Sterberisiko stark an. Die großangelegte Studie der WHI belegte erstmalig eine statistisch signifikante Risikoerhöhung von Brustkrebs bei der Einnahme von menopausalen Hormonkombipräparaten (HR=1,26; 95%CI 1,00 – 1,59) (Rossouw et al., 2002). Vorherige Studien

wiesen bereits auf diesen Zusammenhang hin, erreichten aber keine statistische Signifikanz (Barrett-Connor et al., 2005; Chlebowski et al., 2013; Folsom et al., 1995; Grodstein et al., 1997; Rossouw et al., 2002; Staren und Omer, 2004). Nach der ersten Publikation der WHI folgten weitere Studien, die eine Erhöhung des Risikos, an Brustkrebs zu erkranken, belegen konnten. Darunter auch die MARIE-Studie, in der an Brustkrebs erkrankte Frauen im Vergleich mit „gesunden“ Frauen, in Bezug zur Hormontherapie, untersucht wurden (Flesch-Janys et al., 2008). Weiterhin sei laut Ergebnissen der WHI-Studie das Darmkrebsrisiko um 37% reduziert (HR=0,63; 95%CI 0,43-0,92) (Rossouw et al., 2002). Bei anderen Krebserkrankungen wurde überwiegend kein signifikanter Einfluss der Hormontherapie festgestellt (Barrett-Connor et al., 2005; Rossouw et al., 2002).

2.2.2. Hormontherapie und Gesamtmortalität

In Deutschland sind bei den Frauen Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigste Todesursache (ca. 45% aller Todesfälle), wobei der Trend rückläufig ist (Abbildung 2) (RKI, 2011, 2006). Als zweithäufigste Todesursache gelten Tumorerkrankungen, bei Frauen sind besonders Brustkrebs und Darmkrebs relevant (ebd.). Der Einfluss der MHT auf besagte Erkrankungen wurde im vorherigen Abschnitt behandelt, im Folgenden geht es um den direkten Einfluss der MHT auf das Sterberisiko. In einigen früheren Studien wurde ein negativer Zusammenhang zwischen menopausaler Östrogeneinnahme und der Gesamtmortalität aufgedeckt, der auf ein geringeres Sterberisiko bei Hormoneinnahme hindeutet (Bush et al., 1983; Ettinger et al., 1996; Grodstein et al., 1997). Es wurde vermutet, dass der Einfluss der MHT auf die Gesamtmortalität im Wesentlichen auf die Reduktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen ist (ebd.). Andere Studien wiederum konnten eine Reduktion des Sterberisikos nicht belegen, da der Zusammenhang in adjustierten Analysemodellen die statistische Signifikanz verlor (Barrett-Connor et al., 2005; Tackett et al., 2010). Allerdings besteht auch hier die Vermutung, dass die „timing hypothesis“ zutreffen könnte. Aktuellste Studien, darunter unter anderem eine Meta-Analyse und ein RCT, kamen zu dem Ergebnis, dass bei jüngeren Frauen (Durchschnitt 54 Jahre) die MHT mit einem geringeren Sterberisiko assoziiert ist (Hodis und Mack, 2013; Salpeter et al., 2009; Schierbeck et al., 2012).

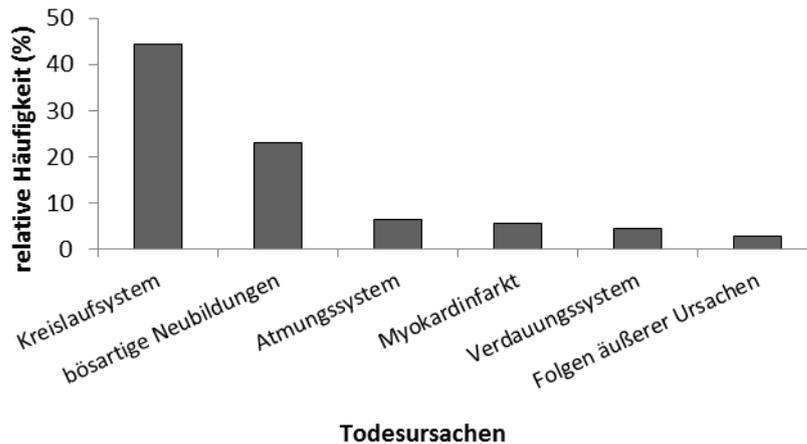


Abbildung. 2: Führende Todesursachen bei Frauen in Deutschland im Jahr 2011.

Quelle: Statistisches Bundesamt Todesursachenstatistik 2011; Eigene Darstellung.

2.3. Fragestellung

Die aktuelle Empfehlung zur Anwendung der MHT ist die Einnahme einer möglichst geringen Dosis über einen möglichst geringen Zeitraum (Schmidt et al., 2006). Problematisch dabei ist jedoch, dass es durch Absetzen der Therapie zu einem Wiederauftreten der Beschwerden kommen kann. Außerdem beeinträchtigt die MHT die natürliche Adaptierung des Körpers an den niedrigen Östrogenspiegel, weshalb viele Frauen die Hormone über einen längeren Zeitraum einnehmen (Schmidt et al., 2006). Wie bereits erwähnt, ist der Wirkmechanismus der MHT sehr komplex. Die Verschreibung ist keine leichtfertige Entscheidung, es bedarf eingehender Nutzen-Risiken-Abwägungen unter Berücksichtigung individueller Faktoren. Dennoch liegt aktuell noch keine ausreichende Evidenz über das Nutzen-Risiken-Verhältnis der MHT vor. Zudem besteht in der Bevölkerung nach wie vor der Bedarf an Aufklärung und Informationen. Durch die besagte Publikation der WHI kam große Verunsicherung auf, insbesondere seitens der betroffenen Frauen. Viele Frauen brachen die MHT ohne ärztlichen Rat abrupt ab, trotz der hohen Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens der Symptome (Breslau et al., 2003). Von besonderer Relevanz ist daher die Bereitstellung von evidenzbasierten Informationen und Empfehlungen, unter zu Hilfenahme von neuen zielorientierten Studien, in denen bisherige Studienergebnisse sinnvoll miteinander verknüpft werden. Dabei spielt das Potential des „window of opportunity“ eine wichtige Rolle. Die Theorie des „window of opportunity“ bezieht sich auf das Potential der MHT, unter bestimmten Bedingungen einen optimalen Effekt zu entfalten. Bevor allerdings Analysen spezifisch zu Determinanten der MHT durchgeführt werden, ist es sinnvoll, eine Grundlagenbildende

Analyse durchzuführen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Einflusses der menopausalen Hormontherapie auf die Gesamtmortalität. Durch die explorativ orientierte Analyse ist es möglich, den Einfluss der Hormontherapie und weiterer Faktoren auf die Mortalität zu beurteilen und Tendenzen zu erkennen. Die Ergebnisse können, durch die Einschätzung der Relevanz bestimmter Faktoren, Folgestudien bei der Spezifizierung ihrer Analysemodelle helfen.

Demnach lassen sich folgende Hypothesen bilden:

H₁ Hypothese:

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Einnahme einer menopausalen Hormontherapie und der Gesamtmortalität.

H₀ Hypothese:

Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Einnahme einer menopausalen Hormontherapie und der Gesamtmortalität.

3. Material und Methoden

Die folgenden Textabschnitte befassen sich mit der Darstellung der methodischen Vorgehensweise. Zunächst werden das Studiendesign sowie die Erhebungsinstrumente der MARIE-Studie beschrieben. Im Anschluss daran werden relevante Daten und Variablen erklärt, gefolgt von Beschreibungen der Literaturrecherche, der deskriptiven Analyse der Studienpopulation und der Cox-Regressionsanalyse. Die Datenanalyse und Aufbereitung wurden mit dem Statistikprogramm PASW (SPSS) Version 18 durchgeführt. Erstellte Tabellen wurden mit Microsoft Word® weiter bearbeitet und Grafiken mit Microsoft Excel® erstellt.

3.1. MARIE Studiendesign

Die Mammakarzinom-Risikofaktoren-Erhebung ist eine populationsbezogene Fall-Kontroll-Studie mit der Zielsetzung, den Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf das Brustkrebsrisiko zu untersuchen. Im Vordergrund steht dabei der Einfluss der Hormontherapie zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden. Die MARIE-Basiserhebung fand in den Studienzentren Hamburg und Rhein-Neckar-Karlsruhe von August 2002 bis September 2005 statt. Insgesamt nahmen 11430 Frauen an der Studie teil, 3919 Fälle und

7421 Kontrollen. Frauen wurden der Fall-Gruppe zugeordnet, wenn zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein primärer Brustkrebs festgestellt wurde. Bei den Frauen der Kontrollgruppe durfte bei Studienbeginn keine Brustkrebsdiagnose vorliegen. Allgemeine Einschlusskriterien waren ein Alter von 50 bis 74 Jahren, der Wohnsitz in den Studienregionen und die mentale sowie physische Fähigkeit, an dem Interview teilzunehmen (Flesch-Janys et al., 2008). Frauen wurden aus der Fallgruppe ausgeschlossen, wenn sie früher schon eine Krebserkrankung hatten und auch, wenn im Voraus feststand, dass sie prämenopausal waren. Während der Rekrutierungszeit sind bereits 105 Frauen aus der Kontrollgruppe an Brustkrebs erkrankt. Entsprechend dem Studienprotokoll wurden diese Frauen der Fallgruppe zugeordnet. Für die separate Betrachtung der Kontrollgruppe hinsichtlich des Überlebens wurden diese 105 Frauen zusätzlich wieder der Kontrollgruppe zugeordnet, da Brustkrebs Einfluss auf das Gesamtüberleben hat und durch das Ausschließen dieser Frauen das Überleben in der Kontrollgruppe überschätzt werden würde. Damit ergibt sich eine Kontrollgruppe von 7446 Frauen, von denen 95 Frauen „lost to Follow-up“, 338 Frauen verstorben und 7013 am Leben sind (Abbildung 3). Das Follow-up der Fallgruppe fand im Jahr 2009 statt und das der Kontrollgruppe in den Jahren 2011 und 2012. Es wurde der Vitalstatus erhoben und eine schriftliche Befragung durchgeführt, wobei für die vorliegende Arbeit nur der Vitalstatus von Bedeutung ist.

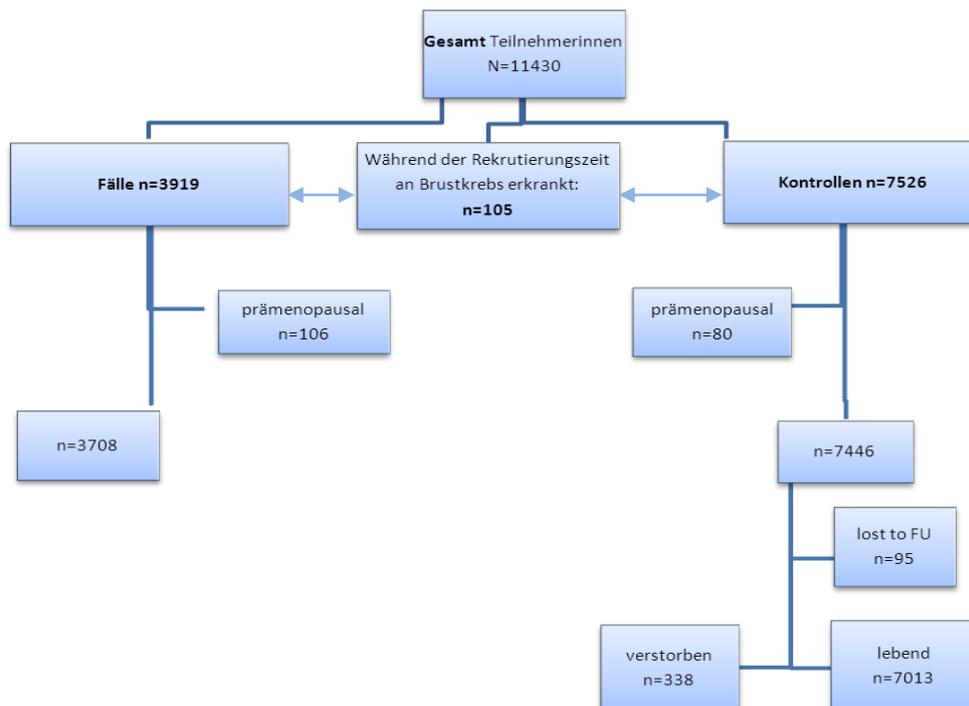


Abbildung.3: Übersicht über die Studienteilnehmerinnen der MARIE Fall-Kontroll-Studie sowie über das Follow-up der Kontrollgruppe

Quelle: Eigene Darstellung.

3.2. Erhebungsinstrument

Die Datenerhebung bei der MARIE-Studie erfolgte mittels eines eineinhalbstündigen Interviews, dem ein standardisierter Fragebogen mit 102 Fragen zugrunde lag. Neben demographischen, sozioökonomischen Fragen und Fragen zu den Körpermaßen sowie zum Lebensstil (Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität), gab es unterschiedlich umfangreiche Fragenkomplexe zu folgenden Aspekten: Schwangerschaft, Empfängnisverhütung, gynäkologische Krankheitsgeschichte, Menstruation/ Menarche/ Menopause, Hormontherapie in den Wechseljahren, Gesundheitsvorsorge, Brust-erkrankungen und Tumorerkrankungen, Familienvorgeschichte, andere Krankheiten, Medikamente, Arbeitsplatz- und Umweltbelastung. Die Ernährung wurde in einem separaten Fragebogen erfasst. Zehn Monate nach den ersten Interviews (2002 bis 2003) wurde ein Test-Retest durchgeführt, der zu dem Ergebnis kam, dass der Fragebogen eine gute Qualität und Reliabilität (geringe Wahrscheinlichkeit von Missklassifikation) aufweist (Slanger et al., 2007).

3.3. Follow-up der Kontrollgruppe

Der Vitalstatus wurde ab dem Jahr 2009, nach einer medianen Follow-up-Zeit von sieben Jahren und fünf Monaten erhoben. In Hamburg fand die Erhebung vor und in Rhein-Neckar-Karlsruhe nach der zweiten MARIE-Befragung statt. Daten zum Vitalstatus wurden aus den Einwohnermeldeämtern eingeholt, im Falle von Verstorbenen wurden Gesundheitsämter kontaktiert, um den Sterbeurkunden Todesdatum und Ursache zu entnehmen.

3.4. Definition der verwendeten Variablen

Im folgenden Abschnitt werden die in die Analyse einbezogenen Variablen näher beschrieben.

Das Alter gibt das Alter in Jahren an, zum Zeitpunkt des Interviews. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde mit folgender Gleichung, entsprechend der BMI-Gleichung der WHO, berechnet: $\text{Gewicht [kg]} / (\text{Größe[cm]} / 100)^2$ (WHO, 2013).

Der Bildungsstand wurde gebildet aus Angaben zum Schulabschluss und zum Ausbildungsstatus. Der Bildungsstand „niedrig“ wurde zugeordnet, wenn kein Abschluss, nur ein Hauptschulabschluss, ein Hauptschulabschluss mit einer betrieblichen Ausbildung, oder ein Realschulabschluss ohne betriebliche Ausbildung vorlagen. Ein mittlerer Bildungsstand umfasst einen Realschulabschluss (oder polytechnische Oberschule) mit einer betrieblichen Ausbildung, oder mit einem Fachschulabschluss, oder eine Fachhochschulreife mit betrieblicher Ausbildung, oder mit einem Fachschulabschluss. Ein hoher Bildungsstand wurde zugeordnet, wenn das Abitur plus einer betrieblichen Ausbildung oder eines Fachschulabschlusses vorlag, der Realschulabschluss plus einer Fachhochschulreife mit Fachhochschulabschluss vorlag, oder wenn ein Realschulabschluss plus Abitur und einem Hochschulabschluss vorlag.

Die Variable Kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) beinhaltet folgende Krankheiten: Bluthochdruck, Schlaganfall, Herzinfarkt, arterielle Verschlusskrankheit, Thrombose und Embolie.

Zur körperlichen Aktivität gibt es zwei Varianten: zum einen die alltägliche Aktivität, zum anderen die sportliche Aktivität. Die körperliche Aktivität (Alltag/Sport) wurde durch die jeweilige Dauer in Minuten, die Dauer insgesamt in Monaten oder Jahren und durch die Häufigkeit pro Woche erfragt. Aus diesen Angaben wurde unter Berücksichtigung der metabolischen Äquivalente (MET) eine Variable für die Intensivität der körperlichen Aktivität gebildet (Merkmalsausprägung in Quintilen) (Schmidt et al., 2009).

Der Alkoholkonsum wurde getrennt nach der Menge pro Zeitraum für Bier, Wein/Sekt und Spirituosen/ Aperitif/ Likör erhoben. Um den Alkoholgehalt in Gramm pro Tag zu erhalten, wurde die konsumierte Menge mit dem spezifischen Gewicht von Alkohol (0,8g) verrechnet und anschließend auf die Alkoholmenge in Gramm pro Tag hochgerechnet (Tabelle 1).

Wein/Sekt:	$(\text{Menge}[\text{liter}] * 1000 * 0.11 * 0.8 / \text{Zeiteinheit}[1;7; 31;90])$
Bier	$(\text{Menge}[\text{liter}] * 1000 * 0.05 * 0.8 / \text{Zeiteinheit}[1;7; 31;90])$
Spirituosen etc.	$(\text{Menge}[\text{liter}] * 1000 * 0.3 * 0.8 / \text{Zeiteinheit}[1;7; 31;90])$
Summe	= Alkohol [Gramm] pro Tag

Tabelle 1: Berechnung des Alkoholkonsums in Gramm pro Tag

Quelle: Eigene Darstellung.

Informationen zur Hormontherapie setzen sich aus den Selbstangaben der Teilnehmerinnen zusammen. Erfragt wurden Einnahmestatus (nein, ja früher, ja aktuell), Dauer der Einnahme und Hormonpräparat(e). Die Angaben zum Hormonpräparat wurden kontrolliert und mit Informationen aus der Roten Liste (Arzneimittelverzeichnis) verglichen bzw. ergänzt. Der Hormoneinnahmestatus setzt sich wie folgt zusammen (Flesch-Janys et al., 2008):

- „nie“ MHT-Einnahme niemals oder kürzer als drei Monate
- „früher“ MHT-Einnahme mindestens sechs Monate vor dem Interview zurückliegend und insgesamt länger als drei Monate
- „aktuell“ MHT-Einnahme während des Interviews und bis zu sechs Monate davor und insgesamt länger als drei Monate

Bei den Hormontherapietypen wurden die Angaben der „aktuellen“ Anwenderinnen folgenden Kategorien zugeordnet:

- Monopräparat Östrogene (z.B. Merimono, Gynokadin, Presomen (mono))
- Kombinationspräparat aus Östrogenen und Gestagenen allgemein (kontinuierlich oder sequentiell unbekannt)
- Kombinationspräparat kontinuierlich (z.B. Merigest, Femoston, Estragest)
- Kombinationspräparat sequentiell (z.B. Mericomb, Climopax, Presomen compositum)
- Unbekanntes oder anderes Hormonpräparat (u.a. Tibolon, Gynodian).

Für die Analyse wurde die Kategorie der allgemeinen Kombinationspräparate aufgrund geringer Fallzahl der Kategorie: „Unbekanntes oder anderes Hormonpräparat“ zugeordnet. Angaben von pflanzlichen Hormonpräparaten wurden separat erfasst und finden in dieser Arbeit keine Berücksichtigung.

Als postmenopausal wurden Frauen bezeichnet, deren letzte Menstruation länger als zwölf Monate zurücklag und/oder bei denen eine bilaterale Ovariectomie durchgeführt wurde (ebd.).

3.5. Deskriptive Analyse und Korrelationen

Um einen Überblick über die Daten sowie erste Hinweise auf Unterschiede zwischen den Frauen, die nie, vor, oder während der Befragung eine MHT einnahmen, zu erlangen, wurden Tabellen sowie einige Grafiken erstellt. Die Tabelle der Charakteristika der Studienpopulation im Vergleich zum MHT-Status, zeigt zusätzlich die berechneten asymptotischen Zusammenhangsmaße (Tabelle 3). Da die Variable des MHT-Status nominal skaliert ist und sich Zusammenhangsmaßberechnungen an dem niedrigsten Niveau orientieren, wurde der Kontingenzkoeffizient C mit zugehöriger Signifikanz berechnet. Das Alter wurde für die Berechnung kategorisiert und der Vitalstatus auf die Ausprägungen „lebend“ und „verstorben“ reduziert. Keine Angaben wurden als fehlende Werte definiert und in die Berechnungen nicht mit einbezogen.

3.6. Cox-Regressionsanalyse

Die Cox-Regression berechnet das Risiko (Hazard) für das Eintreten eines definierten Ereignisses, in einem definierten Zeitraum (allgemein time-to-event analysis), unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren. Dabei besteht die Annahme, dass die Einflussfaktoren über den betrachteten Zeitraum konstant bleiben. Die zugrunde liegende Hazard-Funktion berechnet sich wie folgt:

$$h(t) = \frac{\text{Anzahl der Personen mit Zielereignis im Intervall, das bei } t \text{ beginnt}}{(\text{Anzahl an Personen, die bis } t \text{ überleben}) \times \text{Intervallbreite}}$$

Dabei ist im Cox-Regressionsmodell die gleichzeitige Schätzung des Einflusses verschiedener Variablen möglich (Formel nicht dargestellt) (Ziegler et al., 2007). Ausgangsdaten für das Regressionsmodell waren die Daten aus der ersten Befragung und aus der Vitalstatus-Erhebung. In die Überlebenszeitanalyse wurden alle Kontrollen und die 105 Frauen, die während der Rekrutierungszeit an Brustkrebs erkrankt waren, eingeschlossen. Weiterhin wurden nur die Frauen einbezogen, die den Fragebogen beantwortet haben, Angaben zum Hormontherapiestatus gemacht haben und bei denen der Vitalstatus „verstorben“ oder „lebend“ ermittelt werden konnte. Untersucht wurde das Risiko, im Zeitraum zwischen der ersten MARIE-Befragung und dem Follow-up zu versterben. Der zu betrachtende Zeitraum wurde definiert als vergangene Tage seit dem Datum der ersten

Befragung und dem Datum des letzten Kontaktes; im Falle von Verstorbenen, das Todesdatum. Frauen, die weggezogen sind, oder von denen nach der ersten Datenerhebung keine Informationen mehr eingeholt werden konnten (lost to FU), wurden ausgeschlossen (n=95). Das Zielereignis ist das Eintreten von Tod, durch alle Ursachen. Im adjustierten Modell wurden als Kovariaten folgende bekannte, oder vermutete Determinanten der Mortalität einbezogen: Hormoneinnahmestatus oder Typ der Hormontherapie, BMI, Referenzalter, Studienzentrum, Bildungsstand, Eigenständigkeit im Beruf (Occupation), Alkoholmenge, Rauchstatus, Menopausenstatus, früherer Tumor, sportliche Aktivität, Anzahl der Mammographien, Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) (Tabelle 2). Als Referenzkategorie wurde jeweils die erste Merkmalsausprägung festgelegt, eine Ausnahme bildet dabei der BMI, bei dem die zweite Ausprägung ($> 22,5 - 25 \text{ kg/m}^2$) als Referenzkategorie festgelegt wurde, da diese dem „Normalgewicht“ entspricht. Im Falle des Hormoneinnahmestatus galten die Frauen, die nie eine MHT einnahmen, als Referenz. Berechnet wurden Hazard Ratios (abgekürzt HR) und 95%ige Konfidenzintervalle (abgekürzt 95%CI). Die Anpassung der Modelle wurde mittels des Omnibus-Tests geprüft, welcher als Maß für die Anpassung des Modells, die Likelihood Ratio und deren Signifikanz berechnet. Mittels der Kaplan-Meier-Methode wurden Überlebenswahrscheinlichkeiten berechnet. Die Kaplan-Meier-Kurven, die auf Proportionalität zwischen den Gruppen hinweisen, wurden durch den Log-Rank-Test auf Signifikanz geprüft.

Tabelle. 2: Übersicht über die Cox-Regressionsmodelle

Variable zur Hormontherapie	Weitere Kovariaten	
<u>Modell I</u>	Referenzalter (metrisch)	früherer Tumor
Kovariate	Studienzentrum	sportliche Aktivität
Hormoneinnahmestatus	Bildungsstand	BMI
	Eigenständigkeit im Beruf	Anzahl der
<u>Modell II</u>	Alkoholmenge	Mammographien
Kovariate	Rauchstatus	Diabetes
Typ der Hormontherapie	Menopausenstatus	CVD

Quelle: Eigene Darstellung.

4. Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden zuerst Charakteristik der untersuchten Studienpopulation und anschließend die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse beschrieben.

4.1. Charakteristik der MARIE-Teilnehmerinnen

In der folgenden Tabelle wurden charakteristische Merkmale der Frauen, die niemals, vor, oder während der Studie eine MHT einnahmen, gegenübergestellt. Die Gruppe der Frauen, die nie eine MHT einnahmen, ist mit 3096 Frauen die größte (41,6%). Etwa ein Drittel der Frauen nahm zum Zeitpunkt der Befragung eine MHT ein (n=2479) und ein Viertel der Frauen hatte vor der Studie die Hormontherapie beendet (n=1809). Von 62 Frauen lagen keine Angaben zum Hormoneinnahmestatus vor, diese sind von den Analysen ausgeschlossen worden (0,8%). Die Tabelle zeigt zudem Häufigkeiten bestehender, selbst angegebener Krankheiten, vor allem Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Tumorerkrankungen. Des Weiteren ist die jeweilige Korrelation des MHT-Status mit den einzelnen Charakteristika dargestellt (Tabelle 3).

Tabelle. 3: Charakteristik der Studienpopulation unterteilt nach Einnahmestatus der postmenopausalen Hormontherapie zum Zeitpunkt der ersten MARIE-Befragung (N=7384)

(Post-)menopausale Hormontherapie*					Kontingenzkoeffizient		
Niemals (N=3096)		Früher (N=1809)		Aktuell (N=2479)			
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	C (p-Wert)
Vitalstatus							0,06 (<0,01)
Lebend	2871	(92,7)	1706	(94,3)	2380	(96,0)	
Gestorben	183	(5,9)	79	(4,4)	70	(2,8)	
"Lost to FU"	33	(1,1)	20	(1,1)	27	(1,1)	
Ausgewandert	9	(0,3)	4	(0,2)	2	(0,1)	
Studienzentrum							0,08 (<0,01)
Hamburg	1547	(50,0)	1003	(55,4)	1492	(60,2)	
RNK	1549	(50,0)	806	(44,6)	987	(39,8)	
Alter in Jahren**							0,02 (<0,01)
Mittelwert (SD)	62,3	(6,7)	63,1	(5,3)	61,3	(5,4)	
Bildungsstand							0,05 (<0,01)
Niedrig	1837	(59,3)	1044	(57,7)	1320	(53,2)	
Mittel	810	(26,2)	524	(29,0)	755	(30,5)	
Hoch	449	(14,5)	241	(13,3)	404	(16,3)	
Keine Angabe	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
Eigenständigkeit im Beruf (Occupation)							0,06 (<0,01)
Niedrig	1191	(38,5)	627	(34,7)	800	(32,3)	
Mittel	1138	(36,8)	755	(41,7)	1014	(40,9)	

Hoch	755	(24,4)	417	(23,1)	658	(26,5)	
Keine Angabe	12	(0,4)	10	(0,6)	7	(0,3)	
BMI (kg/m²)							0,14 (<0,01)
<22,5	1212	(39,1)	813	(44,9)	1280	(51,6)	
22,5-25	935	(30,2)	574	(31,7)	751	(30,3)	
25-30	753	(24,3)	366	(20,2)	388	(15,7)	
>30	192	(6,2)	55	(3,0)	59	(2,4)	
Keine Angabe	4	(0,1)	1	(0,1)	1	(0,0)	
Rauchstatus							0,06 (<0,01)
Nichtraucherin	1595	(51,5)	957	(52,9)	1232	(49,7)	
Exraucherin	819	(26,5)	555	(30,7)	770	(31,1)	
Raucherin	681	(22,0)	296	(16,4)	476	(19,2)	
Keine Angabe	1	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
Alkoholkonsum [g/Tag]							0,06 (<0,01)
0,00	738	(23,9)	371	(20,5)	450	(18,2)	
0,01-19,0	1919	(62,0)	1165	(64,5)	1611	(65,0)	
>19,0	437	(14,1)	271	(15,0)	417	(16,8)	
Keine Angabe	2	(0,1)	2	(0,1)	1	(0,0)	
Körperliche Aktivität (Quintile)							0,02 (0,68)
Q 1	621	(20,1)	342	(18,9)	500	(20,2)	
Q 2	569	(18,4)	371	(20,5)	488	(19,7)	
Q 3	606	(19,6)	361	(20,0)	485	(19,6)	
Q 4	626	(20,2)	342	(18,9)	495	(20,0)	
Q 5	638	(20,6)	369	(20,4)	488	(19,7)	
Keine Angabe	36	(1,2)	24	(1,3)	23	(0,9)	
Postmenopausal							0,11 (<0,01)
Nein	389	(12,6)	75	(4,1)	222	(9,0)	
Ja	2707	(87,4)	1734	(95,9)	2257	(91,0)	
Keine Angabe	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	
Anzahl der Mammographien							0,28 (<0,01)
Keine	586	(19,1)	114	(6,4)	108	(4,5)	
1 – 4	1556	(50,7)	757	(42,5)	921	(38,0)	
5 - 9	526	(17,1)	493	(27,7)	710	(29,3)	
10 +	371	(12,1)	407	(22,8)	673	(27,7)	
Ja, aber Anzahl unbekannt	29	(0,9)	11	(0,6)	14	(0,6)	
Weiß nicht	3	(0,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	
Krankheitsanamnese							
Früherer, bösartiger Tumor							<0,01 (0,91)
Nein	2900	(93,7)	1693	(93,6)	2325	(93,8)	

Ja	188	(6,1)	113	(6,2)	147	(5,9)	
Keine Angabe	8	(0,3)	3	(0,2)	7	(0,3)	
Diabetes mellitus							0,05 (<0,01)
Nein	2825	(91,2)	1682	(93,0)	2351	(94,8)	
Ja	262	(8,5)	125	(6,9)	124	(5,0)	
Keine Angabe	9	(0,3)	2	(0,1)	4	(0,2)	
Bluthochdruck							0,04 (<0,01)
Nein	1780	(58,0)	1023	(57,4)	1518	(62,6)	
Ja	1267	(41,3)	753	(42,3)	898	(37,0)	
Keine Angabe	24	(0,8)	6	(0,3)	10	(0,4)	
Angina Pectoris							0,02 (0,08)
Nein	2902	(93,7)	1689	(93,4)	2354	(95,0)	
Ja	173	(5,6)	107	(5,9)	112	(4,5)	
Keine Angabe	21	(0,7)	13	(0,7)	13	(0,5)	
Herzinfarkt							0,03 (0,01)
Nein	3013	(97,3)	1763	(97,5)	2437	(98,3)	
Ja	81	(2,6)	42	(2,3)	37	(1,5)	
Keine Angabe	4	(0,1)	4	(0,2)	5	(0,2)	
Arterielle Verschlusskrankheit							0,02 (0,05)
Nein	2849	(92,0)	1673	(92,5)	2321	(93,6)	
Ja	225	(7,3)	122	(6,7)	140	(5,6)	
Keine Angabe	22	(0,7)	14	(0,8)	18	(0,7)	
Schlaganfall							0,03 (0,02)
Nein	3013	(97,3)	1748	(96,6)	2426	(97,9)	
Ja	79	(2,6)	60	(3,3)	49	(2,0)	
Keine Angabe	4	(0,1)	1	(0,1)	4	(0,2)	
Thrombose							0,02 (0,06)
Nein	2852	(92,1)	1669	(92,3)	2319	(93,5)	
Ja	231	(7,5)	134	(7,4)	148	(6,0)	
Keine Angabe	13	(0,4)	6	(0,3)	12	(0,5)	
Embolie							0,02 (0,09)
Nein	3051	(98,5)	1775	(98,1)	2447	(98,7)	
Ja	43	(1,4)	34	(1,9)	27	(1,1)	
Keine Angabe	2	(0,1)	0	(0,0)	5	(0,2)	
Kardiovaskuläre Erkrankung (CVD)							0,04 (<0,01)
Nein	1548	(50,0)	881	(48,7)	1335	(53,9)	
Ja	1548	(50,0)	928	(51,3)	1143	(46,1)	
Keine Angabe	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,0)	

*) Postmenopausale Hormontherapie, zu 62 (0,8%) liegen keine Angaben vor

**) Alter zum Zeitpunkt des Interviewdatums.

Quelle: Eigene Darstellung.

Vitalstatus

Der Vitalstatus im Vergleich zwischen den Frauen, die eine postmenopausale Hormontherapie nie, vor oder während der Studie einnahmen, lässt sich wie folgt beschreiben: Von den Frauen, die nie eine MHT einnahmen, lebten zum Zeitpunkt des Follow-ups 92,7%, von den Frauen, die vor MARIE eine MHT einnahmen, 94,3% und von den Frauen, die während MARIE eine MHT einnahmen, 96,0%. Im Zeitraum zwischen MARIE und dem Follow-up sind 5,9% der Frauen, die nie eine MHT einnahmen, verstorben (n=183), 4,4% der ehemaligen MHT Anwenderinnen (n=79) und 2,8% der aktuellen MHT-Anwenderinnen (n=70). Die Frauen, die nicht mehr erreicht werden konnten („lost to FU“), sowie die Frauen, die ausgewandert sind, nahmen jeweils einen sehr geringen Anteil ein (<1,2%).

Studienort, Alter und BMI

Die Verteilung nach Studienort liegt bei den Frauen, die nie eine MHT einnahmen, jeweils bei fünfzig Prozent. Von den ehemaligen MHT-Anwenderinnen kommen etwa zehn Prozent mehr Frauen aus Hamburg, als aus RNK. Bei den aktuellen MHT-Anwenderinnen kommen rund zwanzig Prozent mehr Frauen aus Hamburg, als aus RNK. Das Alter liegt im Mittel zwischen 61 Jahren (MHT_{aktuell}) und 63 Jahren (MHT_{früher}), die Spannweite erstreckt sich von 50 bis 75 Jahren und der Spitzenwert der aktuellen sowie ehemaligen MHT-Anwenderinnen liegt bei 60 bis 64 Jahren (Abbildung 4).

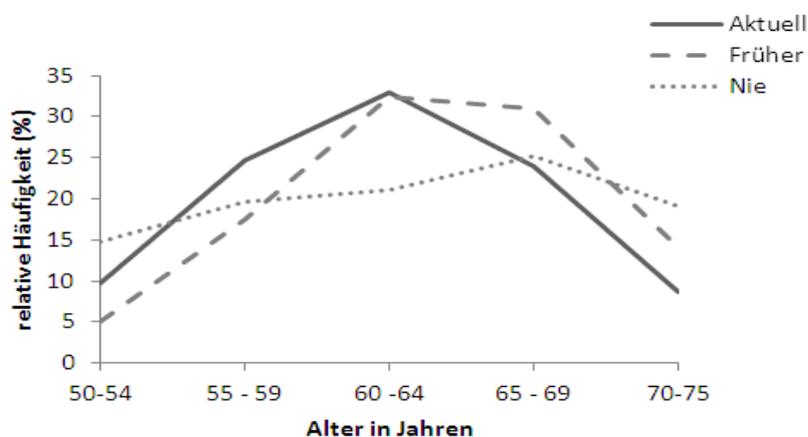


Abbildung. 4: Altersverteilung der Frauen in Bezug zum MHT-Status

Quelle: Eigene Darstellung.

Bezüglich des BMI zeigt sich, dass die aktuellen MHT-Anwenderinnen häufiger einen BMI unter 22,5 kg/m² haben, als Frauen, die früher oder nie Hormone einnahmen. Bei allen Frauen ist ein BMI von 22,5 bis 25 kg/m² zu etwa 30% vertreten. Frauen, die nie Hormone einnahmen, hatten doppelt so häufig einen BMI über 30 kg/m², als die anderen Frauen (Abbildung 5).

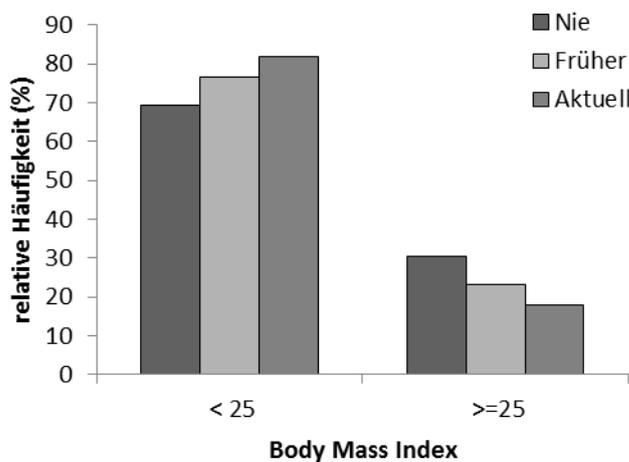


Abbildung. 5: BMI-Verteilung der Frauen in Bezug zum MHT-Status

Quelle: Eigene Darstellung.

Bildungsstand und Eigenständigkeit im Beruf

Einen niedrigen Bildungsstand haben insgesamt mehr als die Hälfte der Frauen, wobei zwischen den Gruppen ein Unterschied von sechs Prozent besteht (MHT_{niemals} 59,3% versus MHT_{aktuell} 53,2%). Einen mittleren Bildungsstand haben mehr Frauen, die aktuell eine MHT einnahmen als Frauen, die früher oder nie die MHT einnahmen (MHT_{aktuell} 30,5%, MHT_{früher} 29,0%, MHT_{niemals} 26,2%). Bei den Frauen mit hohem Bildungsstand verhält es sich ähnlich; es haben mehr aktuelle MHT-Anwenderinnen einen hohen Bildungsstand als ehemalige MHT-Anwenderinnen, oder Frauen, die nie eine MHT angewendet hatten (MHT_{aktuell} 16,3% versus MHT_{niemals} 14,5%). Neben dem Bildungsstand liegen Angaben zur Eigenständigkeit im Beruf vor. Frauen, die nie Hormone eingenommen hatten, haben häufiger eine niedriger eingestufte Eigenständigkeit im Beruf, als ehemalige oder aktuelle Anwenderinnen (MHT_{niemals} 38,5%; MHT_{aktuell} 32,4%).

Rauchstatus und Alkoholkonsum

Zwischen den Gruppen der Hormonanwenderinnen waren Nichtraucherinnen etwa gleich häufig vertreten (49%-51%). Knapp ein Viertel der Frauen, die nie eine MHT angewendet hatten, waren Exraucherinnen sowie 30% der aktuellen MHT-Anwenderinnen und 31%

der ehemaligen MHT-Anwenderinnen. Als Raucherin bezeichneten sich 19% der aktuellen MHT-Anwenderinnen, 16% der ehemaligen MHT-Anwenderinnen und 22% der Frauen, die nie eine MHT angewendet hatten. Bei dem durchschnittlichen Alkoholkonsum des vorausgegangenen Jahres waren Frauen, die nie eine MHT einnahmen, zu drei bis fünf Prozent häufiger abstinent, als die anderen Frauen. Einen moderaten Alkoholkonsum von mehr als Null Gramm bis Neunzehn Gramm pro Tag hatten geringfügig mehr aktuelle MHT-Anwenderinnen, als Frauen, die nie oder früher Hormone einnahmen (MHT_{aktuell} 65% versus MHT_{niemals} 62%). Einen durchschnittlichen Alkoholkonsum von mehr als neunzehn Gramm pro Tag hatten etwa 14,1% der Frauen, die nie Hormone einnahmen, 15,0% der Frauen, die früher Hormone einnahmen und 16,8% der Frauen, die aktuell Hormone einnahmen. Demnach konsumierten Frauen, die aktuell eine MHT einnahmen, geringfügig mehr Alkohol am Tag, als die anderen Frauen.

Menopausenstatus und Mammographien

In der Gruppe der Frauen, die nie Hormone eingenommen hatten, waren 12,6 % prämenopausal. Bei Frauen, die früher Hormone eingenommen hatten, lag der Anteil der prämenopausalen Frauen bei rund vier Prozent und bei den Frauen, die zum Zeitpunkt der Befragung Hormone einnahmen bei neun Prozent.

Bei der Häufigkeit der durchgeführten Mammographien lässt sich erkennen, dass die Anzahl der Mammographien bei den Frauen, die nie Hormone einnahmen, am geringsten ist und die der aktuellen Anwenderinnen am höchsten. Etwa jede fünfte Frau, die nie Hormone einnahm, gab an, noch nie eine Mammographie erhalten zu haben, wohingegen bei nur etwa 4,5% der aktuellen MHT Anwenderinnen noch nie eine Mammographie durchgeführt wurde (Abbildung 6).

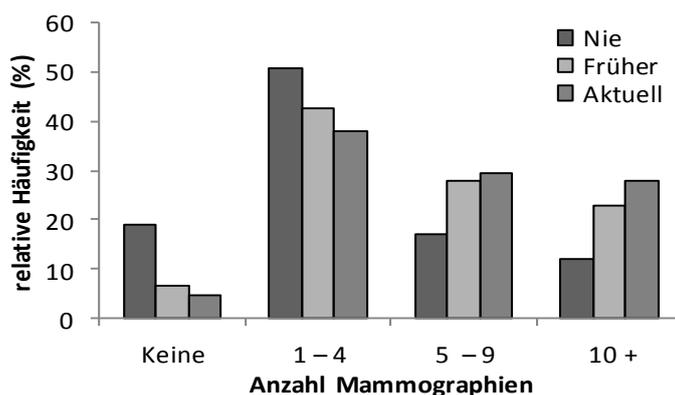


Abbildung. 6: Anzahl der Mammographien der Frauen in Bezug zum MHT-Status

Quelle: Eigene Darstellung.

Krankheiten

Im Weiteren werden nun einige Krankheiten beschrieben, die von den Studienteilnehmerinnen selbst angegeben wurden. Vorneweg lässt sich feststellen, dass die aktuellen Hormoneinnahmerinnen tendenziell weniger häufig Erkrankungen angaben, als die anderen Frauen. Die ehemaligen MHT-Anwenderinnen und Frauen, die nie eine MHT einnahmen, haben insgesamt in etwa gleichhäufig betreffende Erkrankungen angegeben. Einen bösartigen Tumor hatten insgesamt sechs Prozent der Frauen, wobei der Unterschied zwischen den Hormonanwenderinnen sehr gering ist (0,4%). An Diabetes waren 3,5% erkrankt, dabei mehr Frauen, die nie Hormone einnahmen, als Frauen, die aktuell Hormone einnahmen (MHT_{niemals} 8,5% versus MHT_{aktuell} 5,0%). Einen diagnostizierten Bluthochdruck hatten mehr Frauen, die keine oder früher Hormone nahmen, als Frauen, die aktuell Hormone einnahmen (MHT_{niemals} 41,3%, MHT_{früher} 42,3%, MHT_{aktuell} 37,0%). Bei Angina Pectoris und Herzinfarkt beträgt der Unterschied zwischen den Gruppen in etwa nur ein Prozent, wobei auch hier die aktuellen MHT-Anwenderinnen seltener betroffen waren (Angina Pectoris: MHT_{niemals} 5,6% versus MHT_{aktuell} 4,5%; Herzinfarkt: MHT_{niemals} 2,6% versus MHT_{aktuell} 1,5%). Eine arterielle Verschlusskrankheit hatten 7,3% der Frauen, die nie Hormone einnahmen, 6,7% der ehemaligen MHT-Anwenderinnen und 5,6% der aktuellen MHT-Anwenderinnen. Einen Schlaganfall hatten zwei bis drei Prozent der Frauen, mit einem geringfügigen Unterschied zwischen Frauen, die während der Studie Hormone einnahmen und Frauen, die vor der Studie Hormone einnahmen (MHT_{früher} 2,0% versus MHT_{aktuell} 3,3%). Eine Thrombose wurde von jeweils etwa sieben Prozent der Frauen, die eine MHT vor der Studie oder nie einnahmen, angegeben und bei den Frauen, die während der Studie eine MHT einnahmen, von rund sechs Prozent. Eine Embolie trat insgesamt bei 1,4% der Frauen auf, bei den ehemaligen MHT-Anwenderinnen zu einem etwas höheren Anteil (1,9%) und bei den aktuellen MHT-Anwenderinnen zu einem geringeren Anteil (1,1%). Werden die soeben dargestellten Krankheiten zusammenfassend betrachtet (CVD), ergibt sich, dass die Frauen, die vor der Studie Hormone einnahmen, häufiger kardiovaskuläre Erkrankungen hatten, als Frauen, die nie oder aktuell Hormone einnahmen. Dabei hatten die Frauen, die während der Studie noch Hormone einnahmen, die geringste Krankheitslast (MHT_{niemals} 46,1% versus MHT_{aktuell} 50%).

Todesursachen

In der folgenden Tabelle sind die Todesursachen der Teilnehmerinnen, unterteilt nach Hormoneinnahmestatus, aufgelistet (Tabelle 4).

Tabelle 4: Einnahme der menopausalen Hormontherapie und allgemeine Todesursachen

	(Post-)menopausale Hormontherapie		
	Niemals (n=184)	Früher (n=79)	Aktuell (n=70)
	N (%)	N (%)	N (%)
Todesursache (N=333)			
Krebsdiagnosen (n=149)	81 (44,0)	41 (51,9)	34 (48,6)
Kreislaufsystem (n=75)	44 (23,9)	18 (22,8)	15 (21,4)
Verdauungssystem (n=15)	12 (6,5)	2 (2,5)	1 (1,4)
Atmungssystem (n=23)	13 (7,1)	6 (7,6)	4 (5,7)
Psychische und Verhaltensstörungen (n=5)	2 (1,1)	1 (1,3)	2 (2,9)
Sonstiges (n=36)	19 (10,3)	10 (12,7)	7 (10,0)
Unbekannt/ keine Angabe (n=21)	13 (7,1)	1 (1,3)	7 (10,0)

Quelle: Eigene Darstellung.

Etwa die Hälfte der Frauen sind an Krebs verstorben, von den Frauen, die niemals Hormone einnahmen 44,0%, von den Frauen, die während der MARIE Befragung Hormone einnahmen 48,6% und von den Frauen, welche die Hormoneinnahme vor der Studie beendeten 51,9%. Etwas mehr als ein Fünftel aller Todesursachen waren Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems. Bezüglich der Hormoneinnahme tritt ein Unterschied von 2,5% auf ($MHT_{\text{niemals}} 23,9\%$ versus $MHT_{\text{aktuell}} 21,4\%$). Bei den Frauen, deren Todesursache im Verdauungssystem begründet lag, sind von den Frauen, die nie Hormone eingenommen hatten, mehr verstorben als von den Frauen, die vor, oder während MARIE Hormone einnahmen ($MHT_{\text{niemals}} 6,5\%$ versus $MHT_{\text{aktuell}} 1,4\%$). Ebenfalls waren Erkrankungen des Atmungssystems häufiger eine Todesursache bei Frauen, die nie eine MHT einnahmen, als bei Frauen, die vor, oder während der MARIE Studie eine MHT einnahmen ($MHT_{\text{niemals}} 7,1\%$ versus $MHT_{\text{aktuell}} 5,7\%$). Psychische- und Verhaltensstörungen waren insgesamt nur bei fünf Frauen Ursache für den Tod, daher lässt sich zwischen den Gruppen kein Vergleich anstellen. Sonstige Todesursachen wurden bei zehn bis zwölf Prozent der Frauen angegeben. Bei insgesamt sechs Prozent der Frauen ist die Todesursache unbekannt oder nicht angegeben worden (n=28).

4.2. Einfluss der menopausalen Hormontherapie auf die Gesamtmortalität

In die Cox-Regressionsanalyse wurden in beiden Modellen (erstes Modell: MHT-Status und zweites Modell: MHT-Typ) etwa 95% der Teilnehmerinnen der MARIE Kontrollgruppe einbezogen, im ersten Modell 7089 Frauen, darunter 313 Ereignisse und im zweiten Modell 7077 Frauen, darunter 312 Ereignisse. Die durchschnittliche Beobachtungszeit beträgt sieben Jahre und vier Monate und reicht von fünf Tagen bis neun Jahre und neun Monaten. Nicht mit eingeschlossen wurden 95 Frauen, die „lost to FU“ waren und 62 Frauen, deren Hormoneinnahme nicht bekannt war sowie Frauen, die je nach Modell bei den eingeschlossenen Kovariaten keine Angaben gemacht hatten. Die unten dargestellte Grafik zeigt die Kaplan-Meier Kurve bezüglich der Hormontherapie und das allgemeine Überleben, adjustiert nach Alter und Zentrum (Abbildung 7).

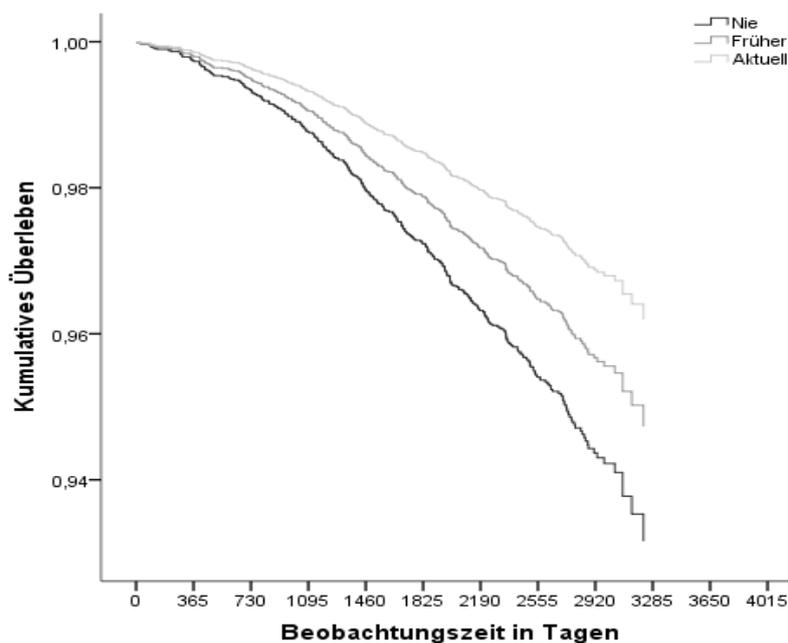


Abbildung. 7: Überlebensraten in Tagen im Vergleich zwischen dem MHT-Status der Frauen, adjustiert nach Alter und Zentrum.

Quelle: Eigene Darstellung.

Die dargestellten Überlebenskurven weisen auf Unterschiede bezüglich der Überlebensrate zwischen den Frauen, die nie, vor, oder während der Studie Hormone einnahmen, hin. Am Ende der Beobachtungszeit betrug die Überlebensrate der Frauen, die nie eine MHT einnahmen 93,3%, bei den Frauen, die vor der Studie eine MHT einnahmen, 94,9% und bei den Frauen, die während der Studie Hormone einnahmen, 96,2%. Der Log-Rank-Test zeigt, dass die Unterschiede bezüglich der Überlebensraten statistisch signifikant sind ($\chi^2 = 28,8$; p-Wert $\leq 0,01$).

Anhand der Kontingenzkoeffizienten war erkennbar, dass es zwischen dem MHT-Status und persönlichen Merkmalen und Verhaltenscharakteristika (Determinanten der Mortalität) signifikante Zusammenhänge gibt (Tabelle 3). Daher wurde der Einfluss des MHT-Status auf die Gesamtmortalität allein und anschließend unter Berücksichtigung der mit dem MHT-Status zusammenhängenden Faktoren und bekannten Determinanten der Mortalität untersucht. Die berechneten Hazard Ratios und 95%-Konfidenzintervalle der beiden Modellvarianten sind in der folgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 5).

Tabelle. 5: Einfluss des MHT-Status auf die Gesamtmortalität (HR und 95%CI)

Gesamtmortalität		
	Rohe HR* (95%CI)	HR adjustiert** (95%CI)
MHT-Status	(327 Ereignisse)	(313 Ereignisse)
Nie (Ref.)	1	1
Früher	0,76 (0,58 – 0,99)	0,93 (0,70 – 1,23)
Aktuell	0,54 (0,41 – 0,72)	0,75 (0,55 – 1,01)
MHT-Typ	(326 Ereignisse)	(312 Ereignisse)
Nie (Ref.)	1	1
Früher	0,76 (0,58 – 0,99)	0,93 (0,70 – 1,24)
Östrogen Monopräparat	0,53 (0,35 – 0,81)	0,68 (0,43 – 1,05)
Östrogen + Gestagen kontinuierlich	0,51 (0,33 – 0,81)	0,71 (0,45 – 1,12)
Östrogen + Gestagen sequentiell	0,48 (0,31 – 0,75)	0,79 (0,46 – 1,37)
Östrogen + Gestagen, Tibolon und andere	0,81 (0,36 – 1,83)	1,28 (0,55 – 2,92)
MHT-Status + MHT-Dauer	(325 Ereignisse)	
Nie	1	/
Früher	0,67 (0,48 – 0,94)	/
Aktuell	0,43 (0,27 – 0,68)	/
Dauer in Jahren (metrisch)	1,01 (0,99 – 1,04)	/

* Adjustiert nach Alter und Zentrum.

** Hormonstatus (nie, früher, aktuell), BMI, Referenzalter, Studienzentrum, Bildungsstand, Eigenständigkeit im Beruf, Alkoholmenge, Rauchstatus, Diabetes, Kardiovaskuläre Erkrankung, Menopausenstatus, früherer Tumor, sportliche Aktivität, Anzahl der Mammographien und Typ der Hormontherapie (inklusive „nie“ und „früher“)

Quelle: Eigene Darstellung.

Im rohen Modell, adjustiert nach Studienzentrum und Alter, ist ein signifikanter Einfluss der menopausalen Hormontherapie auf das Überleben erkennbar, so ist die Hormoneinnahme ein protektiver Faktor, bei aktueller Einnahme noch stärker, als bei ehemaliger MHT-Einnahme (MHT_{aktuell} HR = 0,54; 95%CI 0,41 – 0,72; MHT_{früher} HR= 0,76; 95%CI 0,58 – 0,99). Wird der Typ der Hormontherapie betrachtet, so sind im rohen Modell die Hazard Ratios ebenfalls alle signifikant und unter eins. Den größten Schutzfaktor stellt die sequentielle Kombinationstherapie dar (HR = 0,48; 95%CI 0,31 – 0,75). Wird anstatt des

MHT-Typs die Dauer der MHT-Einnahme mit ins Modell genommen, so ist die Hormoneinnahme (früher, aktuell) ebenfalls mit einem verringerten Risiko für Gesamtmortalität assoziiert. Die MHT-Einnahmedauer hat im rohen Modell keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität und wird daher in den volladjustierten Modellen nicht weiter verfolgt. Nach Adjustierung der festgelegten Kovariaten wurde der schützende Effekt einer Hormontherapie abgeschwächt und ist nicht länger signifikant (MHT_{aktuell} HR = 0,75; 95%CI 0,55 – 1,01; MHT_{früher} HR = 0,93; 95%CI 0,70 – 1,23). Der MHT-Typ wirkt sich im adjustierten Modell ebenfalls nicht mehr signifikant auf die Gesamtmortalität aus, zudem ist auch hier der Schutzfaktor der einzelnen Therapietypen kleiner geworden (Tabelle 6).

Tabelle. 6: Einfluss der Kovariaten auf die Gesamtmortalität, beispielhaft dargestellt anhand des Modells zum MHT-Status (313 Ereignisse)

Kovariaten	HR (95%CI)	N
Hormoneinnahme		
Nie (Ref.)	1	2955
Früher	0,93 (0,70 – 1,23)	1735
Aktuell	0,75 (0,55 – 1,01)	2399
Studienort		
Hamburg (Ref.)	1	3815
Rhein-Neckar-Karlsruhe	0,94 (0,74 – 1,19)	3274
Referenzalter (metrisch)	1,09 (1,07 – 1,12)	7089
BMI		
<22,5	1,00 (0,75 – 1,32)	3174
>22,5-25 (Ref.)	1	2183
>25-30	1,00 (0,73 – 1,36)	1437
>=30	1,66 (1,07 – 2,58)	295
Bildungsstand		
Niedrig (Ref.)	1	4035
Mittel	0,87 (0,65 – 1,18)	2011
Hoch	0,85 (0,55 – 1,30)	1043
Eigenständigkeit im Beruf (Occupation)		
Niedrig (Ref.)	1	2516
Mittel	0,84 (0,63 – 1,11)	2799
Hoch	1,00 (0,71 – 1,40)	1774
Rauchstatus		
Nichtraucherin (Ref.)	1	3650
Exraucherin	1,49 (1,12 – 1,97)	2055
Raucherin	3,03 (2,28 – 4,01)	1384
Alkoholkonsum [g/Tag]		

0,0 (Ref.)	1	1473
0,1 – 19,0	0,68 (0,53 – 0,88)	4536
>19,1	0,72 (0,51 – 1,05)	1080
Körperliche Aktivität (in Quintilen)		
Q 1 (niedrigste, Ref.)	1	1420
Q 2	0,81 (0,58 – 1,14)	1396
Q 3	0,81 (0,58 – 1,14)	1406
Q 4	0,70 (0,49 – 1,00)	1411
Q 5 (höchste)	0,71 (0,50 – 1,01)	1456
Postmenopausal		
Nein (Ref.)	1	657
Ja	0,86 (0,47 – 1,56)	6432
Anzahl der Mammographien		
0 (Ref.)	1	787
1-4	0,71 (0,52 – 0,96)	3158
5-9	0,64 (0,44 – 0,93)	1716
> 10	0,45 (0,29– 0,70)	1428
Früher einen Tumor gehabt		
Nein (Ref.)	1	6662
Ja	2,34 (1,72– 3,19)	427
Diabetes mellitus		
Nein (Ref.)	1	6601
Ja	1,51 (1,09 – 2,10)	488
Kardiovaskuläre Erkrankungen		
Nein (Ref.)	1	3636
Ja	1,75 (1,36– 2,26)	3453

Quelle: Eigene Darstellung.

Der Einfluss des Studienortes war in den rohen Modellen nicht signifikant und ist es auch im adjustierten Modell nicht. Das Alter ist in allen Modellen ein signifikanter Risikofaktor für die Gesamtmortalität und ist pro Altersjahr um neun Prozent erhöht.

Ein BMI unter 22,5 kg/m² hat keine Auswirkung auf die Gesamtmortalität (HR = 1,00; 95%CI 0,75 – 1,32). Ein BMI zwischen 25 und 30 kg/m² hat ebenfalls keinen Einfluss (HR=1,00; 95%CI 0,73 – 1,36), und ein BMI über 30 kg/m² erhöht das Risiko zu versterben signifikant um 65% (HR=1,65; 95%CI 1,06 – 2,57).

Der Bildungsstand beeinflusst die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht. Im Vergleich zum niedrigen Bildungsstand sind ein mittlerer und hoher Bildungsstand eher Schutzfaktoren, welche statistisch aber nicht signifikant sind (HR_{hoher Bildungsstand}=0,85; 95%CI 0,55 – 1,30).

Der Rauchstatus erhöht das Risiko der Gesamtmortalität deutlich: So haben Ex-raucherinnen, im Vergleich zu Nichtraucherinnen, ein 49%ig erhöhtes Risiko zu versterben (HR=1,49; 95%CI 1,12 – 1,97). Raucherinnen haben ein dreifach erhöhtes Sterberisiko (HR=3,03; 95%CI 2,28 – 4,01).

Der durchschnittliche Konsum, von mehr als null Gramm bis neunzehn Gramm Alkohol pro Tag, verringert das Sterberisiko um 32% (95%CI 0,53 – 0,88), gegenüber völliger Alkoholabstinenz. Ein Alkoholkonsum von mehr als neunzehn Gramm pro Tag ist ebenfalls ein potentieller Schutzfaktor, statistisch aber nicht signifikant (HR=0,72; 95%CI 0,50 – 1,05).

Die körperliche Aktivität verringert das Sterberisiko um etwa zwanzig bis dreißig Prozent, jedoch schließt das Konfidenzintervall die eins mit ein. Ob die Frauen postmenopausal waren oder nicht, hat keine Auswirkung auf die Gesamtmortalität. Die Mammographie hat einen statistisch signifikanten, protektiven Einfluss auf das Sterberisiko, welcher mit der Anzahl der Mammographien steigt. Das heißt, je mehr Mammographien durchgeführt wurden, desto geringer ist das Risiko zu versterben (HR_{1-4Mammographien}=0,71; 95%CI 0,52-0,96 und HR_{>10Mammographien}=0,45; 95%CI 0,29-0,70).

Aufgetretene Krankheiten senken die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich: So ist das Risiko zu versterben, wenn vor MARIE ein Tumor diagnostiziert wurde (ausgenommen Brustkrebs), mehr als doppelt so hoch, als wenn kein Tumor diagnostiziert wurde (HR=2,34; 95%CI 1,72– 3,19). Diabetes erhöht das Sterberisiko signifikant um etwa die Hälfte (HR=1,51; 95%CI 1,09 - 2,10) und kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen das Sterberisiko signifikant um 75% (HR=1,75; 95%CI 1,36– 2,26).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Gesamtmortalität durch ein zunehmendes Alter, Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Rauchen sowie ehemaliges Rauchen, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs erhöht wird. Faktoren wie Bildungsstand, körperliche Aktivität, Menopause und Hormontherapie üben keinen statistisch signifikanten Einfluss aus; wohingegen ein moderater Alkoholkonsum von durchschnittlich mehr als null Gramm bis neunzehn Gramm pro Tag sowie eine zunehmende Anzahl von Mammographien die Gesamtmortalität senken (Tabelle 6).

5. Diskussion

Seit Jahren schon steht die Hormontherapie im Verdacht, schwerwiegende Nebenwirkungen zu haben (Schmidt et al., 2006). Zahlreiche Studien haben Nutzen und Risiken der Hormontherapie untersucht, konnten aber keine einheitliche Evidenz liefern (Barrett-Connor et al., 2005; Lobo, 2013). Dies führte in der Vergangenheit zu kontroversen Diskussionen. Neben dem Einfluss der Hormontherapie auf kardiovaskuläre und Tumorerkrankungen, wird ein direkter Einfluss auf die Gesamtmortalität vermutet (ebd.). Hinsichtlich der weitreichenden Bedeutung des Themas, insbesondere im Hinblick auf die betroffenen Frauen, hat die Klärung, ob der Einfluss der MHT auf die Gesamtmortalität risikosenkend oder risikosteigend ist, große Priorität (Breslau et al., 2003; Burger et al., 2012). Besagter Zusammenhang wurde, unter Berücksichtigung wichtiger Kovariaten, am Beispiel der Kontrollgruppe der MARIE-Studie in der vorliegenden Arbeit untersucht.

In der Kontrollgruppe der MARIE Studie (N=7526) hatten knapp vierzig Prozent der Frauen niemals eine MHT angewandt, ein Viertel der Frauen hatte die MHT vor Studienbeginn beendet und ein Drittel der Frauen nahm zur Zeit der Studie die MHT ein. Frauen, die aktuelle MHT-Anwenderinnen waren, waren tendenziell jünger und hatten häufiger einen hohen Bildungsstand, eine hohe Selbstständigkeit im Beruf (Occupation), einen BMI unter $22,5 \text{ kg/m}^2$, waren zudem häufiger Nichtraucherinnen, konsumierten durchschnittlich mehr Alkohol am Tag und hatten häufiger eine Mammographie durchführen lassen. Weiterhin war die Krankheitslast der aktuellen MHT-Anwenderinnen geringer als bei den anderen Frauen. Konkret bezieht sich dies auf vorherige Tumorerkrankungen, Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen, welche bei den aktuellen MHT-Anwenderinnen seltener vorkamen bzw. seltener angegeben wurden.

Es wurde eine Cox-Regressionsanalyse zur Risikobewertung ausgewählter Kovariaten in Bezug auf das Ereignis Tod durchgeführt. Die Beobachtungszeit betrug durchschnittlich sieben Jahre und vier Monate. In die Überlebenszeitanalyse wurden 7289 Frauen eingeschlossen, von denen 338 Frauen innerhalb der Beobachtungszeit verstorben sind. Die Überlebensrate betrug bei den Frauen, die nie eine MHT einnahmen, 93,3%, bei den ehemaligen MHT-Anwenderinnen, 94,9% und bei den aktuellen MHT-Anwenderinnen 96,2%. Die Risikoschätzer der Cox-Regression, nur nach Alter und Zentrum adjustiert, zeichnen die Hormontherapie als signifikanten Schutzfaktor aus (HR = 0,54; 95%CI 0,41 –

0,72). Nach der Einbeziehung relevanter Kovariaten (u.a. BMI, Rauchstatus, Alkoholkonsum und CVD) erweist sich der protektive Einfluss der Hormontherapie auf die Sterberate als nicht mehr signifikant (HR = 0,75; 95%CI 0,55 – 1,01). Weiterhin zeigen sich statistisch signifikant erhöhte Hazard Ratios für die Gesamtmortalität bei den Kovariaten Rauchen (HR_{Raucherin} = 3,03; 95%CI 2,28 – 4,01), BMI (HR_{BMI<30 kg/m²} = 1,65; 95%CI 1,06 – 2,57), CVD (HR = 1,75; 95%CI 1,36 – 2,26) und bei anderer bösartiger Tumor in der Anamnese außer Brustkrebs (HR = 2,34; 95%CI 1,72 – 3,19). Eine signifikante Risikoreduktion der Gesamtmortalität ist mit der Anzahl der Mammographien (HR_{>10 Mammographien} = 0,45; 95%CI 0,29 – 0,70), sowie mit einem durchschnittlichen Alkoholkonsum von 0,1-19,0 Gramm pro Tag assoziiert (HR = 0,68; 95%CI 0,53 – 0,88).

Eine isolierte Betrachtung der Ergebnisse gibt nur wenig Aufschluss über den tatsächlichen Zusammenhang zwischen der MHT und der Gesamtmortalität. Das vorliegende Ergebnis weist auf einen Zusammenhang zwischen der MHT und der Gesamtmortalität hin, welcher sich an der statistischen Signifikanzgrenze befindet. Die H₀-Hypothese „Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Hormontherapie und der Mortalität“ als nicht widerlegt anzusehen, wäre demnach keine zutreffende Schlussfolgerung. Um dieser Ambivalenz zwischen HR und Signifikanz entgegenzukommen, ist ein Heranziehen weiterer Studienergebnisse nötig.

WHI Studie – Studienarm der menopausalen Kombinationstherapie

Die im Jahr 2002 publizierten Ergebnisse der WHI-Studie zeigten weder einen signifikanten Zusammenhang, noch einen Trend bezüglich des Einflusses der MHT auf die Gesamtmortalität (Crude HR= 0,92, 95%CI 0,74 – 1,14) (Rossouw et al., 2002). Erwähnt werden sollte, dass die WHI-Studie hauptsächlich zum Ziel hatte, die möglichen pleiotropen Effekte der MHT, insbesondere den Effekt auf das Herz-Kreislauf-System, der MHT zu untersuchen und daher Frauen einschloss, die schon länger postmenopausal waren. Ergebnisse liegen u.a. zum Effekt der MHT auf kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankungen und Gesamtmortalität vor. Die WHI schloss in dem Studienarm der kombinierten MHT 16608 Frauen, im Alter von 50 bis 79 Jahren ein. Die Frauen wurden in einem randomisierten verblindeten Verfahren der Placebo- oder Behandlungsgruppe zugeordnet. In der time-to-event-Analyse wurden die Gruppen in Bezug auf verschiedene

Ereignisse verglichen. Nach etwa fünf Jahren wurde der Studienarm der Kombinationstherapie aufgrund erhöhter Hazard Ratios für kardiovaskuläre Erkrankungen und Brustkrebs bei Anwendung der MHT abgebrochen (Rossouw et al., 2002).

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

Als Gegenbeispiel aus dem Bereich der Beobachtungsstudien kann die Studie von Grodstein et al. herangezogen werden, in der Teilnehmerinnen aus der *Nurses Health Study* untersucht wurden. Die Frauen waren zum Zeitpunkt der Rekrutierung im Jahr 1976 zwischen 30 und 55 Jahre alt. Nach einer Follow-up Zeit von achtzehn Jahren waren 3637 Frauen verstorben. Zu jeder verstorbenen Frau wurden zehn lebende Frauen als Kontrollen hinzugezogen (Matching) und anschließend wurde eine Fall-Kontroll-Analyse durchgeführt. Das relative Risiko für die Mortalität war bei den Frauen, die Östrogene und Progesteron einnahmen 0.46 (95%CI 0.36 – 0.58) (Grodstein et al., 1997).

Aufklärung der Diskrepanz

Viele Studien, durchgeführt nach der ersten Publikation der WHI-Studie, nahmen sich zum Ziel, die Diskrepanz der Ergebnisse zwischen RCT's und Beobachtungsstudien aufzuklären. Sie stellten mehrheitlich fest, dass zwischen den Studien zentrale Unterschiede bestanden. Zum einen beziehen sich die Ergebnisse der Beobachtungsstudien eher auf Effekte einer Langzeit-Hormontherapie, während sich die Ergebnisse klinischer Studien auf Kurzeiteffekte beziehen (Prentice et al., 2005). Zum anderen wurden in Beobachtungsstudien überwiegend Frauen untersucht, die kurz nach, oder während der Menopause mit der MHT begannen (Durchschnitt 51 Jahre) und in RCT's Frauen, die schon viele Jahre postmenopausal waren, bevor sie mit der MHT anfangen (Altersdurchschnitt 63 Jahre) (Harman et al., 2011). Dadurch sind die Ergebnisse nicht auf alle postmenopausale Frauen gleichermaßen zutreffend. Es lässt sich demnach festhalten, dass Alter, Therapiebeginn und -dauer, Faktoren der „timing hypothesis“, zur Klärung der divergenten Ergebnisse beitragen (Harman et al., 2005; Hodis und Mack, 2011).

Validierung neuer Erkenntnisse

Studien, vorwiegend Meta-Analysen, fokussierten sich auf den Ansatzpunkt der „timing hypothesis“. Salpeter et al. zogen in ihrer Meta-Analyse 30 Studien ein und untersuchten diese im Hinblick auf den Altersunterschied (Frauen unter 60 Jahren und über 60 Jahren

im Vergleich). Sie kamen zu dem Schluss, dass die Hormontherapie bei Frauen unter 60 Jahren durchaus einen höheren Nutzen bezüglich der Gesamtmortalität hat (HR = 0,61; 95% CI 0.39 – 0.95) und dieser vorteilhafte Effekt auf die Mortalität erst bei Frauen über 60 verschwindet (HR = 1,03; 95% CI 0.9 – 1.18) (Salpeter et al., 2004). Ein durch die Hormontherapie erhöhtes Risiko für die Mortalität oder kardiovaskuläre Erkrankungen bei älteren Frauen konnten Salpeter et al. nicht belegen (ebd.). Eine an die „timing hypothesis“ angelehnte Sekundäranalyse der WHI-Studie, veröffentlicht im Jahre 2007, sowie ein dänisches RCT konnten eine vorteilhafte Nutzen-Risiken-Balance, basierend auf dem protektiven Einfluss auf die Gesamtmortalität bei Frauen, die weniger als zehn Jahre postmenopausal waren, bestätigen (Rossouw J.E. et al., 2007; Schierbeck et al., 2012). Durch die Unterschiede zwischen den Studienpopulationen der Beobachtungsstudien und klinischen Studien, sowie durch Versuche an Tieren und unter Berücksichtigung der „timing hypothesis“ kann auf ein sogenanntes „window of opportunity“ geschlossen werden (ebd.). Wird mit der Hormoneinnahme kurz nach der Menopause und/oder in einem Alter von unter 60 Jahren begonnen, so ziehen die MHT-Anwenderinnen aus der Hormoneinnahme mehr Nutzen, insbesondere durch die Risikoreduktion für koronare Herzkrankheiten und für die Gesamtmortalität (Hodis und Mack, 2011). Diese Sicht auf die Risikobewertung der Hormontherapie wird von vielen aktuellen Studien unterstützt (Burger et al., 2012; Davey, 2012; Hodis und Mack, 2013; Hodis et al., 2012; Schierbeck et al., 2012; Shoupe, 2011).

Bezug zur vorliegenden Studie

In der vorliegenden Arbeit wurde die Analyse nicht nach Alter getrennt durchgeführt. Dennoch weist die HR der MHT deutlich auf einen Schutzfaktor hin, eine Analyse unter Berücksichtigung des Alters und dem Zeitpunkt des Therapiebeginns sowie der postmenopausalen Jahre, wäre daher sinnvoll, um den Trend eines protektiven Effekts der MHT besser beurteilen zu können. Dies würde allerdings nur Sinn machen, wenn genügend Frauen kurz nach der Menopause mit der MHT begonnen und diese bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung von MARIE durchgehend eingenommen hätten, da sonst kein Bezug zur „timing hypothesis“ hergestellt werden könnte. Fraglich wäre allerdings, ob die statistische Power dafür ausreichen würde, da mehr Frauen über 60 Jahre alt waren und von diesen Frauen mehr verstorben sind, als von den Frauen der Altersgruppe

unter 60 Jahren. Anknüpfend an die statistische Power lässt sich die Vermutung nennen, dass die grenzwertige Signifikanz im adjustierten Modell auf eine abgeschwächte Power zurückzuführen sein könnte. Grund zur eingehenderen Analyse gibt zudem die Heterogenität der Studienpopulation, da 40% der Frauen über zehn Jahre postmenopausal waren und genau so viele Frauen noch perimenopausal waren (bzw. teilweise auch Zeit nach der Menopause nicht bekannt) (siehe Anhang Abbildung 8). Laut der dargestellten Literatur könnte dies auch ein Grund dafür sein, dass die berechnete Hazard Ratio für die MHT eine grenzwertige statistische Signifikanz aufweist. Allerdings beinhaltet eine Betrachtung der postmenopausalen Jahre ohne die Berücksichtigung des Zeitpunktes des Therapiebeginns nur wenig Aussagekraft. Dass die in der Analyse untersuchten Frauen wahrscheinlich zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit der MHT-Anwendung begannen, könnte ein weiterer Grund für das abgeschwächte Ergebnis des Einflusses der MHT auf die Gesamtmortalität sein. Um weitere Informationen zum Zusammenhang zwischen der MHT und der Gesamtmortalität zu erhalten, könnte zudem eine Analyse, stratifiziert nach dem MHT-Status, durchgeführt werden. Es ließe sich dann erkennen, ob die MHT die Determinanten der Mortalität beeinflusst und dadurch zusätzlich indirekten Einfluss auf die Gesamtmortalität ausübt. Außerdem sollte in weiteren Analysen die Therapieform berücksichtigt werden, da in vorliegender Arbeit Unterschiede bezüglich des Einflusses verschiedener Therapieformen auf die Gesamtmortalität festgestellt wurden.

Da die häufigste Todesursache in der Allgemeinbevölkerung Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind, wurde vermutet, dass ein Teil des protektiven Effekts der MHT auf die Mortalität auf das geringere kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko der MHT-Anwenderinnen zurückzuführen sei (Grodstein et al., 1997; Matthews et al., 1996). Laut der Todesursachenstatistik vom RKI nehmen Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen zusammen rund 70% aller Todesursachen ein (RKI, 2011). In der vorliegenden Studie liegt die Zahl ähnlich (69,7%), wobei Tumorerkrankungen häufiger die Todesursache waren als Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Todesursache Krebs 46%, Herz-Kreislauf-Erkrankungen 23%). In der Allgemeinbevölkerung ist dies genau umgekehrt, es starben im Jahr 2008 etwa 22% der Frauen an Krebs und etwa 44% an Herz-Kreislauf-Erkrankungen (ebd.). Vermutlich kam es dadurch zu einer Unterschätzung des Einflusses der MHT auf die

Gesamtmortalität, da eine potentielle Risikoreduktion von kardiovaskulär bedingten Todesursachen bei geringer Fallzahl schwieriger zu finden ist. Obendrein wird dies durch die vermehrte Krebsmortalität zusätzlich erschwert. Inwieweit der untersuchte Zusammenhang zwischen der MHT und der Gesamtmortalität dadurch tatsächlich beeinflusst wird, ist unklar und sollte in nachfolgenden Analysen der MARIE-Kontrollgruppe eingehender untersucht werden. Anbieten würde sich dabei eine mortalitätsspezifische Analyse, in der der Einfluss der MHT auf die Mortalität getrennt nach Todesursachen eingeschätzt werden kann. Dazu wäre allerdings eine größere Studienpopulation, oder ein längeres Follow Up notwendig, da bei der MARIE-Kontrollgruppe nach dem ersten Follow Up die statistische Power für eine sinnvolle Todesursachendifferenzierung nicht ausreichend ist. Machbar wäre jedoch eine weitere time-to-event-Analyse, in der das Ereignis nicht das Eintreten von Tod, sondern das Eintreten bestimmter Krankheiten ist, wie es in vorherigen Studien auch überwiegend gemacht wurde (Barrett-Connor et al., 2005; Rossouw et al., 2002).

Als eine grundlegende Limitation, welche auf die Selbstinitiation der MHT der untersuchten Frauen basiert, muss der „healthy user bias“ herangeführt werden. Als „healthy user bias“ wird das Phänomen beschrieben, dass Personen, die eine präventive Therapie erhalten, die Neigung haben, weitere präventive Gesundheitsleistungen in Anspruch zu nehmen und häufiger gesünderen Verhaltensweisen nachgehen (Shrank et al., 2011). In vielen der früheren Beobachtungsstudien zur Hormontherapie wurde ein verzerrender Einfluss des „healthy user bias“ ausführlich erörtert. Sie stellten fest, dass aktuelle MHT-Anwenderinnen ein günstigeres Risikoprofil für Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufweisen als die anderen Frauen (Grodstein, 1996). Das günstigere Risikoprofil setzt sich u.a. aus folgenden Merkmalen zusammen: BMI unter 25 kg/m², mittlerer bis hoher Bildungsstand, niedriger bis normaler Blutdruck, Nichtraucherinnen, moderater Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, ausgewogene Ernährung und häufige Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen (Egeland et al., 1991; Grodstein et al., 1997; Matthews et al., 1996; Posthuma et al., 1994). Die aktuellen MHT-Anwenderinnen der untersuchten MARIE-Teilnehmerinnen zeigen durchaus die Tendenz, „gesünder“ zu sein, als die anderen Frauen. Um eine mögliche Verzerrung durch den „healthy user bias“ zu verringern, wurde das Modell nach einigen Faktoren adjustiert, die maßgebend für die

Identifizierung gesunder Lebensweisen sind und weiter oben im Text bereits beschrieben wurden. Der deutliche protektive Einfluss der Mammographie auf das allgemeine Überleben könnte teilweise auch auf besagten Bias zurückzuführen sein. Verwunderlich ist allerdings, dass der Effekt der Mammografie höher ist, als es sich durch den „healthy user bias“ allein erklären ließe (HR=0,45). Es könnte sein, dass sich das Verhalten der Frauen, die öfter zur Mammographie gingen, von denen der Frauen, die nie zur Mammographie gingen, in Faktoren unterscheidet, die im Modell nicht berücksichtigt wurden. Auch der nicht signifikante Einfluss der körperlichen Aktivität auf die Mortalität schafft Erklärungsbedarf. Hier ließe sich vermuten, dass dies durch die Aufnahme der kardiovaskulären Erkrankungen in das Analysemodell erklärbar ist, da körperliche Inaktivität einen bedeutenden Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt und somit die Mortalität nur indirekt beeinflusst. Darüber hinaus besteht die Überlegung, dass aufgrund der erhöhten Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen Krankheiten früher und demnach in prognostisch günstigeren Zuständen diagnostiziert werden (Grodstein et al., 1997). Dieser Punkt wäre bei mortalitätsspezifischen Analysen wichtig zu berücksichtigen. Der Einfluss des „healthy user bias“ wird in Beobachtungsstudien auf etwa zwanzig Prozent geschätzt (Harman et al., 2005; Posthuma et al., 1994). Verbunden mit dem „healthy user bias“ ist auch das Vorhandensein eines Selektions-Bias wahrscheinlich, insbesondere da die Initiation der MHT in der Hand der Frauen selbst lag und daher nicht zufällig verteilt ist. Zudem wurde gesunden Frauen mit größerer Wahrscheinlichkeit die MHT vom Arzt überhaupt erst verschrieben (Matthews et al., 1996; Posthuma et al., 1994; Shrank et al., 2011). Ein weiterer Punkt, der auch auf die vorliegende Arbeit zutreffen könnte, ist, dass die MHT-Anwendung möglicherweise beendet wurde, sobald eine Krankheitsdiagnose gestellt wurde oder sich der Allgemeinzustand verschlechterte. Wodurch eine Selektion von „gesunden“ Frauen bei den aktuellen MHT-Anwenderinnen vorkommen könnte. Wäre dies der Fall, käme es zu einer Überschätzung des Einflusses der MHT auf die Gesamtmortalität. Die deskriptive Analyse ergab allerdings, dass die Morbiditätsunterschiede zwischen den MHT-Gruppen nicht außerordentlich groß sind, zudem wurde nach Krankheiten adjustiert, sodass genannter Selektions-Bias nicht weiter relevant sein sollte. Nicht zu vergessen ist, dass die Daten größtenteils auf Selbstangaben der Studienteilnehmerinnen basieren und ein

Recallbias oder ein Bias der sozialen Erwünschtheit vorkommen können. Da allerdings die Beantwortung des Fragebogens von geschulten Interviewern und Interviewerinnen begleitet wurde, sollten diese Bias nicht allzu sehr ins Gewicht fallen.

Erinnert werden sollte auch daran, dass in der Cox-Regressionsanalyse von konstanten Merkmalsausprägungen ausgegangen wird und somit Veränderungen, wie zum Beispiel Gewichtsabnahme, MHT-Beendigung und neu diagnostizierte Erkrankungen (insbesondere zwischenzeitlich aufgetretene Tumore), keine Berücksichtigung finden konnten. Erwähnung finden sollte zudem der Punkt, dass der Einfluss des Passivrauchens nicht in die Analyse mit einbezogen wurde, dies laut dem RKI Gesundheitsbericht allerdings ähnliche negative Wirkung zeigt wie das Rauchen selbst (RKI, 2006). In Anbetracht des hohen Einflusses des (Ex-)Rauchens wäre auch eine Analyse unter Berücksichtigung der Zigarettenanzahl, der Konsumdauer und vergangener Jahre nach dem letzten Zigarettenkonsum im Falle von Exraucherinnen von Interesse, allerdings im Rahmen einer anderen Forschungsfrage.

Bezug zur Allgemeinbevölkerung

Rauchen ist laut der Gesundheitsberichterstattung des Bundes der größte Risikofaktor für die allgemeine Gesundheit (RKI, 2006). Dies deckt sich mit den vorliegenden Ergebnissen, denn Rauchen hat, mit einer HR über zwei, den stärksten Einfluss auf die Gesamtmortalität. Als Erklärung dafür könnte herangeführt werden, dass Rauchen das Risiko für die führenden Todesursachen (Krebs und Herz-Kreislauf- Erkrankungen) erhöht und zudem Therapieerfolge und Rehabilitation negativ beeinflusst (ebd.). Bei den untersuchten Teilnehmerinnen liegt der Anteil der (Ex-)Raucherinnen etwas höher als in der Allgemeinbevölkerung, wobei dies abhängig von der Altersgruppe ist, da die Anzahl der Raucherinnen mit zunehmendem Alter in der Allgemeinbevölkerung stärker abnimmt, als bei den untersuchten Frauen (ebd.). Bezüglich des Alkoholkonsums ist bemerkenswert, dass ein durchschnittlicher Konsum von mehr als neunzehn Gramm pro Tag, die deutliche Tendenz eines Schutzfaktors zeigt, obwohl die empfohlene Alkoholmenge bei Frauen bei nur zwölf bis vierzehn Gramm Alkohol pro Tag liegt (Burger et al., 2002). Wie diese Diskrepanz zu erklären ist, könnte Gegenstand weiterer Analysen werden. Ein BMI von über 30 kg/m² hat sich ebenfalls als ein signifikanter Einflussfaktor

auf die Mortalität herausgetan. Da allerdings in der untersuchten Studienpopulation weniger Frauen übergewichtig und adipös waren, als in der Allgemeinbevölkerung, könnte es sein, dass der berechnete HR den wahren Zusammenhang etwas unterschätzt (ebd.). Hinsichtlich der Bluthochdruckprävalenz besteht zwischen den MARIE-Teilnehmerinnen und der Allgemeinbevölkerung kein Unterschied.

Zuletzt soll noch einmal auf das komplexe Wirkungsgeflecht zwischen der MHT, den dargestellten Kovariaten und der Mortalität hingewiesen werden. Die in die Analyse einbezogenen Kovariaten sind nicht nur Determinanten für die Mortalität, sondern beeinflussen auch die Wirkung der MHT in Bezug auf die Mortalität: Die MHT weist je nach individuellem Patientenprofil eine unterschiedliche Balance zwischen den Risiken und dem Nutzen auf (Shoupe, 2011; Utian et al., 2008). Dies macht die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der MHT und der Gesamtmortalität kompliziert und die Interpretation schwierig, was die Notwendigkeit weiterer Studien rechtfertigt.

6. Fazit

Die aktuelle Forschungslage spricht, unter der Voraussetzung der „timing hypothesis“, mehrheitlich für einen Zusammenhang der MHT und der Gesamtmortalität. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Analyse konnte nur auf die Tendenz eines vorteilhaften Zusammenhangs zwischen der MHT und der Gesamtmortalität hinweisen, da die statistische Signifikanz im Grenzbereich liegt. Allerdings geben die vorliegenden Ergebnisse wertvolle Anregungen für weitere Studien bezogen auf die MHT und die Mortalität. Von Interesse ist die weitere Überprüfung der „timing hypothesis“, insbesondere da in der vorliegenden Arbeit sich ein protektiver Einfluss der MHT auf die Gesamtmortalität zeigt, obwohl 40% der Frauen länger als zehn Jahre postmenopausal und über 50% der Frauen über 60 Jahre alt waren. Es sieht danach aus, als würden die Diskussionen rund um die MHT noch etwas andauern, ehe die Beweiskraft ausreichend ist, um die Effekte der MHT genau zu kennen und miteinander in Beziehung setzen zu können. Währenddessen wird sich jede Generation von Frauen bei Eintritt in die Wechseljahre weiterhin Gedanken über Alternativen für die Behandlung der Beschwerden und über die potentiellen Risiken einer Hormontherapie machen müssen. Abschließend lässt sich festhalten, dass zu den (Neben-)Wirkungen der MHT weiterhin

Forschungsbedarf besteht, denn viele Fragen sind noch offen und bisherige Ergebnisse (noch) nicht evidenzbasiert genug. Erst, wenn dies geschehen ist, sind endgültige Therapieempfehlungen möglich und betroffene Frauen können angemessen behandelt werden.

*„ [...]clinical studies are long journeys, sometimes taking decades,
and [...] advances in science are communicated in a series of small steps. “*

(Breslau et al., 2003, p. 10)

7. Anhang

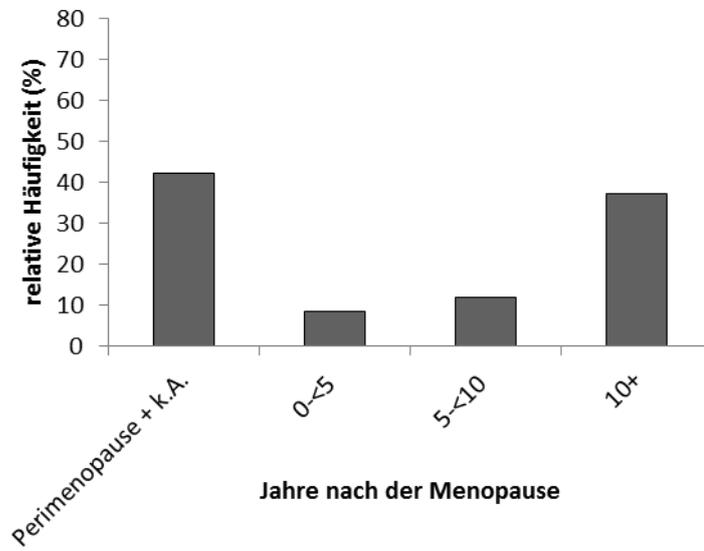


Abbildung. 8: Jahre nach der Menopause der MARIE-Teilnehmerinnen der Kontrollgruppe.

Quelle: Eigene Darstellung

8. Literaturverzeichnis

- Barrett-Connor, E., Grady, D., Stefanick, M.L., 2005. The Rise and Fall of Menopausal Hormone Therapy. *Annu. Rev. Public Health* 26, 115–140.
- Breslau, E.S., Davis, W.W., Doner, L., Eisner, E.J., Goodman, N.R., Meissner, H.I., Rimer, B.K., Rossouw, J.E., 2003. The hormone therapy dilemma: women respond. *J. Am. Med. Womens Assoc.* 1972 58, 33–43.
- Burger, H.G., MacLennan, A.H., Huang, K.-E., Castelo-Branco, C., 2012. Evidence-based assessment of the impact of the WHI on women's health. *Climacteric* 15, 281–287.
- Burger, M., Mensink, G.B.M., Pietrzik, K., 2002. Alkohol: Tolerierbare obere Zufuhrmengen, Konsumzahlen und Risikocharakterisierung. *Ernährung im Fokus* 8.
- Bush, T.L., Barrett-Connor, E., Cowan, L.D., Criqui, M.H., Wallace, R.B., Suchindran, C.M., Tyroler, H.A., Rifkind, B.M., 1987. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 75, 1102–1109.
- Bush T.L., Cowan L.D., Barrett-Connor E., et al, 1983. Estrogen use and all-cause mortality: Preliminary results from the lipid research clinics program follow-up study. *JAMA* 249, 903–906.
- Chlebowski, R.T., Manson, J.E., Anderson, G.L., Cauley, J.A., Aragaki, A.K., Stefanick, M.L., Lane, D.S., Johnson, K.C., Wactawski-Wende, J., Chen, C., Qi, L., Yasmeen, S., Newcomb, P.A., Prentice, R.L., 2013. Estrogen Plus Progestin and Breast Cancer Incidence and Mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 105, 526–535.
- Clouse, A.L., Sherif, K., 2008. Women's health in clinical practice a handbook for primary care. Humana Press, Totowa, N.J.
- Davey, D.A., 2012. Update: estrogen and estrogen plus progestin therapy in the care of women at and after the menopause. *Womens Health* 8, 169–189.
- Dubey, R.K., Imthurn, B., Barton, M., Jackson, E.K., 2005. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: Importance of timing of treatment and type of estrogen. *Cardiovasc. Res.* 66, 295–306.
- Egeland, G.M., Kuller, L.H., Matthews, K.A., Kelsey, S.F., Cauley, J., Guzick, D., 1991. Premenopausal determinants of menopausal estrogen use. *Prev. Med.* 20, 343–349.
- Ettinger, B., Friedman, G.D., Bush, T., Quesenberry, C.P., Jr, 1996. Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet. Gynecol.* 87, 6–12.
- Flesch-Janys, D., Slinger, T., Mutschelknauss, E., Kropp, S., Obi, N., Vettorazzi, E., Braendle, W., Bastert, G., Hentschel, S., Berger, J., Chang-Claude, J., 2008. Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int. J. Cancer* 123, 933–941.
- Folsom, A.R., Mink, P.J., Sellers, T.A., Hong, C.P., Zheng, W., Potter, J.D., 1995. Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women. *Am. J. Public Health* 85, 1128–1132.
- Gothe, H., 2007. Veränderungen in der Verordnung von Präparaten zur menopausalen Hormontherapie. *Horm. Bei Post-Menopausalen Frauen Dtschl.* 2007 Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
- Grodstein, F., 1996. Invited Commentary: Can Selection Bias Explain the Cardiovascular Benefits of Estrogen Replacement Therapy? *Am. J. Epidemiol.* 143, 979–982.
- Grodstein, F., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C., Manson, J.E., Joffe, M., Rosner, B., Fuchs, C., Hankinson, S.E., Hunter, D.J., Hennekens, C.H., Speizer, F.E., 1997. Postmenopausal Hormone Therapy and Mortality. *N. Engl. J. Med.* 336, 1769–1776.

- Harman, S.M., Naftolin, F., Brinton, E.A., Judelson, D.R., 2005. Is the Estrogen Controversy Over? Deconstructing the Women's Health Initiative Study: A Critical Evaluation of the Evidence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1052, 43–56.
- Harman, S.M., Vittinghoff, E., Brinton, E.A., Budoff, M.J., Cedars, M.I., Lobo, R.A., Merriam, G.R., Miller, V.M., Naftolin, F., Pal, L., Santoro, N., Taylor, H.S., Black, D.M., 2011. Timing and Duration of Menopausal Hormone Treatment May Affect Cardiovascular Outcomes. *Am. J. Med.* 124, 199–205.
- Hodis, H.N., Collins, P., Mack, W.J., Schierbeck, L.L., 2012. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric J. Int. Menopause Soc.* 15, 217–228.
- Hodis, H.N., Mack, W.J., 2008. In Perspective: Estrogen Therapy Proves to Safely and Effectively Reduce Total Mortality and Coronary Heart Disease in Recently Postmenopausal Women. *Menopause Manag.* 17, 27–32.
- Hodis, H.N., Mack, W.J., 2011. A "Window of Opportunity:" The Reduction of Coronary Heart Disease and Total Mortality with Menopausal Therapies is Age and Time Dependent. *Brain Res.* 1379, 244–252.
- Hodis, H.N., Mack, W.J., 2013. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: Clinical application of the timing hypothesis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*
- Knopf, H., Du, Y., Scheidt-Nave, C., Dören, M., 2007. Anwendungsprävalenz und Anwenderinnenprofile in Deutschland vor und nach WHI. *Horm. Bei Post-Menopausalen Frauen Dtschl. 2007 Gesundheitsberichterstattung des Bundes.*
- Lobo, R.A., 2013. Where Are We 10 Years After the Women's Health Initiative? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 1771–1780.
- Matthews, K.A., Kuller, L.H., Wing, R.R., Meilahn, E.N., Plantinga, P., 1996. Prior to Use of Estrogen Replacement Therapy, Are Users Healthier than Nonusers? *Am. J. Epidemiol.* 143, 971–978.
- Posthuma, W.F., Westendorp, R.G., Vandenbroucke, J.P., 1994. Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is the evidence biased? *BMJ* 308, 1268–1269.
- Prentice, R.L., Langer, R., Stefanick, M.L., Howard, B.V., Pettinger, M., Anderson, G., Barad, D., Curb, J.D., Kotchen, J., Kuller, L., Limacher, M., Wactawski-Wende, J., 2005. Combined Postmenopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: Toward Resolving the Discrepancy between Observational Studies and the Women's Health Initiative Clinical Trial. *Am. J. Epidemiol.* 162, 404–414.
- Reiche, D., 2003. *Roche-Lexikon Medizin: [62.000 Stichwörter, Tabellen, 40.000 englische Übersetzungen]*, 5th ed. Urban & Fischer, München [u.a.
- Robert Koch Institut, 2007. *Hormontherapie bei (post-)menopausalen Frauen in Deutschland 2007, Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, RKI, Berlin.*
- Robert Koch Institut (Hrsg), 2006. *Gesundheit in Deutschland - Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, RKI, Berlin.*
- Robert Koch Institut (Hrsg), 2011. *Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede (No. 52), Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, RKI, Berlin.*
- Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., LaCroix, A.Z., Kooperberg, C., Stefanick, M.L., Jackson, R.D., Beresford, S.A., Howard, B.V., Johnson, K.C., Kotchen, J.M., Ockene, J., Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288, 321–333.

- Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E., et al, 2007. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 297, 1465–1477.
- Salpeter, S.R., Cheng, J., Thabane, L., Buckley, N.S., Salpeter, E.E., 2009. Bayesian Meta-analysis of Hormone Therapy and Mortality in Younger Postmenopausal Women. *Am. J. Med.* 122, 1016–1022.e1.
- Salpeter, S.R., Walsh, J.M., Greyber, E., Ormiston, T.M., Salpeter, E.E., 2004a. Mortality Associated with Hormone Replacement Therapy in Younger and Older Women. *J. Gen. Intern. Med.* 19, 791–804.
- Salpeter, S.R., Walsh, J.M.E., Greyber, E., Ormiston, T.M., Salpeter, E.E., 2004b. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.* 19, 791–804.
- Santen, R.J., Allred, D.C., Ardoin, S.P., Archer, D.F., Boyd, N., Braunstein, G.D., Burger, H.G., Colditz, G.A., Davis, S.R., Gambacciani, M., Gower, B.A., Henderson, V.W., Jarjour, W.N., Karas, R.H., Kleerekoper, M., Lobo, R.A., Manson, J.E., Marsden, J., Martin, K.A., Martin, L., Pinkerton, J.V., Rubinow, D.R., Teede, H., Thiboutot, D.M., Utian, W.H., 2010. Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, s1–s66.
- Schierbeck, L.L., Rejnmark, L., Tofteng, C.L., Stilgren, L., Eiken, P., Mosekilde, L., Kober, L., Jensen, J.-E.B., 2012. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 345, e6409–e6409.
- Schmidt, J.W., Wollner, D., Curcio, J., Riedlinger, J., Kim, L.S., 2006. Hormone replacement therapy in menopausal women: Past problems and future possibilities. *Gynecol. Endocrinol.* 22, 564–577.
- Schmidt, M.E., Chang-Claude, J., Slinger, T., Obi, N., Flesch-Janys, D., Steindorf, K., 2009. Physical activity and postmenopausal breast cancer: effect modification by other breast cancer risk factors. *Methods Inf. Med.* 48, 444–450.
- Shoupe, D., 2011. Individualizing hormone therapy to minimize risk: accurate assessment of risks and benefits. *Womens Heal. Lond. Engl.* 7, 475–485.
- Shrank, W.H., Patrick, A.R., Alan Brookhart, M., 2011. Healthy User and Related Biases in Observational Studies of Preventive Interventions: A Primer for Physicians. *J. Gen. Intern. Med.* 26, 546–550.
- Slinger, T., Mutschelknauss, E., Kropp, S., Braendle, W., Flesch-Janys, D., Chang-Claude, J., 2007. Test–Retest Reliability of Self-Reported Reproductive and Lifestyle Data in the Context of a German Case–Control Study on Breast Cancer and Postmenopausal Hormone Therapy. *Ann. Epidemiol.* 17, 993–998.
- Staren, E.D., Omer, S., 2004. Hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Am. J. Surg.* 188, 136–149.
- Tackett, A.H., Bailey, A.L., Foody, J.M., Miller, J.M., Apperson-Hansen, C., Ohman, E.M., Hochman, J.S., Karnash, S.L., Califf, R.M., Topol, E.J., Moliterno, D.J., 2010. Hormone replacement therapy among postmenopausal women presenting with acute myocardial infarction: Insights from the GUSTO-III trial. *Am. Heart J.* 160, 678–684.
- Utian, W.H., Archer, D.F., Bachmann, G.A., Gallagher, C., Grodstein, F. n, Heiman, J.R., Henderson, V.W., Hodis, H.N., Karas, R.H., Lobo, R.A., Manson, J.E., Reid, R.L., Schmidt, P.J., Stuenkel, C.A., North American Menopause Society, 2008. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause New York N* 15, 584–602.
- Wahrig-Burfeind, R., 2012. Brockhaus, Wahrig, Fremdwörterlexikon. Dt. Taschenbuch-Verl., München.
- WHO, 2013. WHO: Global Database on Body Mass Index. URL http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (Zugriff: 9.6.13).

- Yang, D., Li, J., Yuan, Z., Liu, X., 2013. Effect of Hormone Replacement Therapy on Cardiovascular Outcomes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One 8.
- Ziegler, A., Lange, S., Bender, R., 2007. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. Dtsch. Med. Wochenschr. 132.

9. Eidesstattliche Erklärung

„Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.“

(Manuela Runge)