

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

GAMBACCIANI M, GENAZZANI AR  
*Hormonersatztherapie: Vorteile der Therapie- und Dosisanpassung*

*Journal für Menopause 2002; 9 (1) (Ausgabe für Deutschland)*  
47-52

**Homepage:**

**[www.kup.at/menopause](http://www.kup.at/menopause)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

# Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

## Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# HORMONERSATZTHERAPIE: VORTEILE DER THERAPIE- UND DOSISANPASSUNG

## *Hormone replacement therapy: the benefits in tailoring the regimen and dose*

### **Summary**

*Despite the clear benefits of long-term hormone replacement therapy (HRT), the majority of patients tend to undergo short-term treatment. The cyclical bleedings induced by the sequential progestogen administration are often unacceptable namely in the elderly postmenopausal women. At the standard doses HRT preparations can also induce annoying hormone-related side effects, both in sequential and continuous combined regimens. Lower HRT schedules are reported to be highly effective in the relief of climacteric symptoms, inducing minimal endometrial stimulation with high rates of amenorrhea. Continuous administration of low doses of*

*progestins is safe for endometrium protection and minimizes progestin-related side effects. Indeed, it has been demonstrated that low dose HRT can prevent the increase in bone turnover and the consequent bone loss in postmenopausal women. The choice of lower HRT dosages can also be useful for the number of potential disadvantages of standard HRT doses, mainly for long-term treatments. Low dose regimens should be considered as a starting dose to minimize the occurrence of side effects, improving compliance and, therefore, HRT effects on the prevention of long-term consequences of estrogen deprivation.*

**Key words:** HRT, estrogen deprivation, postmenopause

## 1. DIE ROLLE DER HORMONERSATZTHERAPIE IN DER LANGZEITPRÄVENTION

Während des Klimakteriums haben bis zu 80 % der Frauen subjektive Beschwerden, in vielen Fällen sind diese schwerwiegend genug, um die Lebensqualität signifikant zu beeinträchtigen [1, 2]. Zusätzlich hat die reduzierte Estrogenproduktion andere bedrohliche langfristige Wirkungen auf die Gesundheit, da sie eng mit der Entstehung von Osteoporose und einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen (CVD) zusammenhängt. CVD stellt die führende Todesursache in der westlichen Hemisphäre dar und ist daher ein Schwerpunktthema der Volksgesundheit. Die Hormonersatztherapie (HRT) wirkt nicht nur auf die Symptome, sondern verhindert auch die Abnahme der Knochendichte, die mit peri- und postmenopausalem Hypoestrogenismus zusammenhängt, und reduziert zudem das Frakturrisiko bei langfristig behandelten Patientinnen [3–10]. Die HRT scheint auch die kognitive Funktion zu fördern [11] und das Risiko des Morbus Alzheimer [12] sowie des Dickdarmkarzinoms [13] zu reduzieren. Epidemiologische und Beobachtungsstudien weisen auf eine kardioprotektive Wirkung der HRT hin, wobei eine deutliche Verminderung der Morbidität und der Mortalität im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen bei postmenopausalen Frauen festgestellt wurde [14–22]. Zurückgeführt wird der kardioprotektive Effekt einer HRT auf die vorteilhaften Wirkungen des Estrogens auf Blutfette sowie auf ihre antioxidativen und direkten Wirkungen auf das periphere Gefäßsystem, wodurch der koronare Blutfluß verstärkt oder der periphere Widerstand reduziert wird. Bei Beobachtungsstudien und unkontrollierten Studien im Rahmen der Sekundärprävention wurde im Vergleich zu Frauen, die niemals

## ZUSAMMENFASSUNG

Trotz der eindeutigen Vorteile der langfristigen Hormonersatztherapie (HRT) werden die meisten Patientinnen nur für kurze Zeit behandelt. Die durch die sequentielle Verabreichung von Gestagenen verursachten zyklischen Blutungen sind oft inakzeptabel, besonders bei älteren postmenopausalen Frauen.

In den Standarddosen können HRT-Präparate sowohl bei sequentieller als auch bei kontinuierlich-kombinierter Behandlung unerwünschte hormonbezogene Nebenwirkungen herbeiführen. Niedrigdosierte Hormonersatztherapien erwiesen sich als hochwirksam bei der Linderung klimakterischer Symptome; gleichzeitig bewirken sie eine minimale Stimulation des Endometriums und gehen mit hohen Amenorrhoe-

raten einher. Die kontinuierliche Verabreichung geringer Dosen von Gestagenen führt zu einem sicheren Endometriumschutz und minimiert die gestagenbezogenen Nebenwirkungen. Es wurde sogar gezeigt, daß eine niedrigdosierte HRT den Anstieg des Knochenumsatzes und in weiterer Folge des Knochenverlustes bei postmenopausalen Frauen verhindern kann. Die Entscheidung zugunsten niedriger HRT-Dosen kann auch hinsichtlich der vielen potentiellen Nachteile der HRT-Standarddosen von Vorteil sein, in erster Linie bei langfristiger Behandlung.

Niedrigdosierte Therapien sollten daher als Anfangsdosis zur Minimierung der Nebenwirkungen bzw. zur Verbesserung der Compliance und der HRT-Wirkung auf die Prävention langfristiger Folgen der Estrogen-deprivation in Erwägung gezogen werden.

eine HRT angewendet hatten, eine deutlich verringerte Progression von Stenosen der Herzkranzgefäße bei HRT-Anwenderinnen festgestellt, wobei die Mortalität signifikant reduziert war. Die stärksten vorteilhaften Wirkungen zeigten sich bei Frauen mit schwerwiegenderen Beschwerden [21, 22]. Die bisher einzige placebokontrollierte, randomisierte klinische Studie zur Sekundärprävention an Frauen mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit und intakter Gebärmutter (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, HERS) zeigte keine wesentlichen Vorteile durch den Einsatz einer HRT [23]. Nach einer anfänglich erhöhten Ereignisrate in den ersten Monaten des Beobachtungszeitraumes wurde nach 3- bis 4jähriger Behandlung bei den gleichen Patientinnen eine trendmäßige Reduktion sekundärer Ereignisse bei HRT-Behandelten festgestellt [23]. In einer kürzlich durchgeführten populationsbezogenen Kohortenstudie wurden postmenopausale Frauen, die nach ihrem ersten Myokardinfarkt aus dem Krankenhaus entlassen wurden, untersucht [24]. Informationen zum Hormongebrauch wurden mittels einer elektronischen Apothekendatenbank erhoben, während wiederkehrende koronare Ereignisse nach Überprüfung der Krankengeschichten dokumentiert wurden. Hinsichtlich des Risikos wiederkehrender koronarer Ereignisse wurde in einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 3,5 Jahren kein Unterschied zwischen gegenwärtigen Anwenderinnen einer HRT und anderen Frauen (bereinigtes relatives Risiko [RR] 0,96; 95 %-Konfidenzintervall [CI] 0,62–1,50) festgestellt. Bezüglich des Risikos zeigt sich bei Frauen, die bislang keine Hormone verwendet hatten, andeutungsweise ein erhöhtes Risiko während der ersten 60 Tage nach Beginn der Hormontherapie (RR 2,16; 95 %-CI, 0,94–4,95) sowie ein reduziertes Risiko bei gegenwärtiger Hormonanwendung seit mehr als einem Jahr (RR 0,76; 95 %-CI 0,42–1,36). Diese Ergebnisse stimmen mit

den Befunden der HERS-Studie überein, die auf einen vorübergehenden Anstieg des koronaren Risikos nach Beginn der Hormontherapie bei Frauen mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit sowie auf ein reduziertes Risiko danach hinweisen.

## 2. DIE LEKTION AUS DER HERS-STUDIE

Abgesehen davon, daß viele Daten hinsichtlich des Blutlipidspiegels und des Blutdrucks bzw. der tiefen Venenthrombose bestätigt wurden, stellt die HERS-Studie einen Meilenstein dar – eine Studie, die man lesen und in der täglichen klinischen Praxis stets berücksichtigen sollte. Erstens sollten die Kliniker daran denken, daß die Null-Ergebnisse der HERS-Studie hinsichtlich sekundärer CVD-Prävention nicht auf jüngere, gesunde postmenopausale Frauen, die wegen Symptomen und Osteoporoseprävention behandelt werden, ausgedehnt werden können. Außerdem sollten uns die Ergebnisse der HERS-Studie dazu veranlassen, die Selektion und Behandlung von Frauen ähnlich wie in dieser Studie kritisch zu überprüfen bzw. unsere Gewohnheiten in bezug auf das Verschreiben einer HRT neu zu beurteilen. Wie Dr. Trudy Bush in ihren ausgezeichneten Vorträgen erläuterte, können sich die Patienten, die in die Studien, die als goldstandardgemäße, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte klinische Studien gelten, aufgenommen werden, durchaus von der Allgemeinbevölkerung unterscheiden [25, 26]. Eine solche einseitige Selektion kann auch für randomisierte klinische Studien nicht ausgeschlossen werden. Die in diesen Studien untersuchten Patientinnen sind häufig aus verschiedenen Gründen in höherem Maß für ihre Teilnahme an der Studie „vorbestimmt“ als diejenigen, die die Studie ablehnen. Folglich können diese Studien eine Gruppe

von Frauen selektieren, die sich von jenen der Allgemeinbevölkerung unterscheiden; ebenso sind die Teilnehmer der placebo- und verumbehandelten Gruppen klarerweise nicht homogen und vergleichbar. Beispielsweise wurde für die HERS-Studie berichtet, daß der Anteil von Frauen unter Statintherapie in der Placebogruppe wesentlich höher war als jener in der HRT-Gruppe [23]. Selbst nachdem die HERS-Wissenschaftler ihre Analyse hinsichtlich dieser und anderer Variablen korrigiert hatten, war aus irgendwelchen unvorhersagbaren Gründen die Häufigkeit von Ereignissen in der Placebogruppe unvermutet geringer als in den nachfolgenden Beobachtungsjahren. So bewirkte die anfängliche Ungleichheit einen signifikanten Unterschied zu der HRT-behandelten Gruppe. Das mittlere Alter (es waren ältere postmenopausale Frauen), der Body-Mass-Index (BMI; sie waren übergewichtig) und die persönliche Anamnese der in der HERS-Studie eingeschlossenen Frauen würden die Kliniker in der „realen“ Welt dazu veranlassen, einen anderen HRT-Therapieplan (geringere Dosis) auszuwählen. Würde der Leser/die Leserin bei älteren, adipösen postmenopausalen Frauen die sogenannte „Standarddosis“ der HRT verschreiben oder würde er/sie lieber mit der geringeren verfügbaren Dosis beginnen, die ihm/ihr die Möglichkeit gäbe, die Symptome zu heilen und auch die metabolischen Folgen der Estrogen deprivation zu verhindern? Sind wir sicher, daß die biologischen Eigenschaften einer 65- bis 75jährigen Population auch nur annähernd ähnlich jenen einer jüngeren (und – sofern es die HERS-Population betrifft – durch Selektion bedingten), gesünderen Population peri- oder früh-postmenopausaler Frauen im Alter von 45 bis 55 Jahren sind? Lautet die Antwort „Nein“, stellt sich folgende Frage: Warum sollten wir bei diesen Populationen, die hinsichtlich biologischer Eigenschaften, Symptome, Gründe für das Aufsuchen des Arztes, Erwartungen, gleichzeitig bestehen-

der Pathologien und Medikation unterschiedlich sein können, die gleichen Standarddosen von Estrogen und Gestagen verwenden (oder empfehlen)?

### 3. VERSCHIEDENE ALTERS-GRUPPEN UND STADIEN DES KLIMAKTERIUMS: AUSWAHL DER RICHTIGEN HRT

In der Perimenopause haben die Frauen meistens unregelmäßige Blutungen. Das Hauptziel der Therapie bei diesen Patientinnen ist die Wiederherstellung der regelmäßigen Menstruation. Für diese Frauen sind meistens geringe Dosen oraler Kontrazeptiva oder die alleinige zyklische Progestagentherapie ausreichend. Später, in der frühen Postmenopause, treten vasomotorische und psychologische Symptome auf, die mit anderen HRT-Präparaten zu behandeln sind. Bei den meisten unserer Patientinnen (Tabelle 1) erzielen bereits mittlere Dosen eine Umkehrung der Folgen der Eierstockinsuffizienz. In der späten postmenopausalen Phase schließlich können neben vasomotorischen und psychischen Beschwerden auch atrophiebedingte urogenitale Probleme auftreten. Solche Frauen benötigen symptomatische Linderung und auch langfristigen Schutz vor Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen, jedoch werden nur

wenige von ihnen eine regelmäßige monatliche Blutung in Kauf nehmen. Für diese Gruppe kann eine niedrigdosierte HRT von Vorteil sein, da sie die Symptome lindert, ohne eine (regelmäßige) Entzugsblutung hervorzurufen.

### 4. GRENZEN DER KONVENTIONELLEN HORMONERSATZTHERAPIE

Trotz der eindeutigen Vorteile der langfristigen HRT werden die meisten Patientinnen nur für kurze Zeit behandelt. Zweifellos liegen die wichtigsten Gründe für die schlechte Akzeptanz der Behandlung in den anfänglichen Nebenwirkungen, der fehlenden Aufklärung der Patientin und den Limitationen vieler gegenwärtig verfügbarer Estrogensatzpräparate, wie etwa der Notwendigkeit der regelmäßigen Beifügung eines Gestagens bei Frauen mit intakter Gebärmutter und den daraus resultierenden Entzugsblutungen. Bei der Suche nach Unterschieden im Bedarf bzw. in den Voraussetzungen und Präferenzen verschiedener Frauen (jüngere versus ältere postmenopausale Frauen) gilt Blutung als eines der vorrangigen Themen. Die zyklische Verabreichung von Gestagen, die zur Prävention der Estrogenüberstimulierung des Endometriums unumgänglich ist, führt zur Blutung, die häufig (besonders von älteren postmenopausalen Frauen) als inakzeptabel empfunden wird [27–30].

Standarddosierte, gut balancierte Estrogen-Gestagen-Kombinationen führen bei der großen Mehrheit der behandelten Frauen zu Blutungen. Auch regelmäßige, der sicheren Endometriumstimulation entsprechende Blutungen können Abneigung und Ablehnung gegenüber der HRT hervorrufen, was die langfristige Compliance nachteilig beeinflusst.

Viele Frauen erleben nach Beginn einer HRT mit „Standarddosis“ vorübergehende unerwünschte Wirkungen, wie z. B. Brustspannen, Übelkeit, Kopfschmerzen und Blähungen. Manche Frauen brechen die Behandlung ab, um diese ersten unerwünschten Wirkungen auszuschalten. Zu Beginn der HRT kann der plötzliche Anstieg der Estrogenwerte die genannten Nebenwirkungen hervorrufen. Nach 2–3 Monaten stabilisieren sich die Estrogenwerte, und die Nebenwirkungen lassen in der Regel nach. Solange jedoch die Frauen über diese Fakten nicht aufgeklärt werden und die potentiellen langfristigen Vorteile der HRT nicht verstehen, werden viele Patientinnen die Therapie kurz nach Beginn abbrechen. Selbst nachdem die anfänglichen Schwierigkeiten überstanden sind, ist das nächste und vielleicht auch größere Hindernis, das im Zusammenhang mit herkömmlichen HRT-Präparaten erlebt wird, das Problem der Entzugsblutung. Perimenopausale Frauen bevorzugen zyklische Blutungen. Sie akzeptieren eher regelmäßige Blutungen zum Schutz des Endometriums als die Unbequemlichkeit häufiger unregelmäßiger Blutungen, während sie weiterhin symptomatische Linderung erzielen. Nach der natürlichen Menopause erleben viele Frauen das Versiegen der Menstruation als einen der primären Vorteile der Menopause. Dementsprechend hat die sequentielle HRT eine schlechte Compliance. Bei postmenopausalen Frauen, die bereits eine Zeitlang die Vorteile der Amenorrhoe erlebt haben, beeinträchtigt die weitere Blutung in großem Maße die Akzeptanz der HRT.

Tabelle 1: Die klassische, willkürliche Klassifikation oraler und transdermaler Dosen verschiedener Estrogenpräparate

	Niedrige Dosis	Mittlere („Standard-“) Dosis	Hohe Dosis
Konjugierte Estrogene (mg)	0,3	0,625	1,25
Mikronisiertes 17β-Estradiol (mg)	1	2	4
Estradiolvalerat (mg)	1	2	—
Transdermales 17β-Estradiol (mcg)	25	50	100

Um das Problem der Entzugsblutung zu lösen, wurde eine Vielzahl von kontinuierlich-kombinierten Estrogen-Progestagen-Kombinationen in fixen Dosen untersucht. Bei der standardmäßigen „mittleren“ Estrogendosis (Tabelle 1) wird durch den Einsatz dieser Präparate die Notwendigkeit der regelmäßigen Entzugsblutung eliminiert, während der Endometriumschutz gewährleistet wird. Diese Kombinationen gehen jedoch mit einer inakzeptabel hohen Inzidenz von Estrogen-Nebenwirkungen sowie mit unregelmäßigen Blutungen von mehr als 50 % in den ersten 6 Monaten der Behandlung einher [30].

## 5. DIE ROLLE DER NIEDRIG- DOSIERTEN HORMONERSATZ- THERAPIE

Der häufigste Grund für die Einleitung der HRT ist die Erzielung einer symptomatischen Linderung im Klimakterium. Durch wirksame und rasche Linderung bewirkt die HRT oft eine dramatische und schnelle Verbesserung der Lebensqualität der Frau [31, 32].

Niedrigdosierte HRT-Therapien hemmen erfolgreich die subjektiven Symptome postmenopausaler Frauen [33–36], wobei eine beträchtliche Reduktion des Knochenumsatzes und des daraus resultierenden Knochenverlustes sowie eine erhöhte Knochendichte bei postmenopausalen Frauen festgestellt wurden [37–43]. Die anti-resorptive Wirkung niedrigdosierten Estrogens kann durch Kalzium, Vitamin D und Gestagene verstärkt werden. Auch andere niedrigdosierte anti-resorptive Mittel können die kombinierte knochenschützende Wirkung verstärken [44–46].

Die niedrigdosierte HRT kann auch im Hinblick auf die vielen potentiellen Nachteile der Standarddosen von Vorteil sein, besonders bei lang-

fristigen Behandlungen. Im allgemeinen hängt die HRT-Compliance von der Abstimmung der Estrogen- und Gestagenbestandteile ab, die das Ausmaß und die Schwere hormonbezogener Nebenwirkungen beeinflussen können. Je niedriger die Estrogendosis, desto niedriger ist die Gestagendosis, die zum Schutz des Endometriums benötigt wird. Geringer dosierte Estrogen-Gestagen-Therapien können die Endometriumproliferation und die Reifungszyklen praktisch aufheben. Bei kontinuierlich-kombinierter Verabreichung kann die Therapie die unangenehmen abnormen Blutungen, die unter höheren Dosen auftreten, fast gänzlich eliminieren. In dieser Form bietet die Therapie auch sicheren Schutz für das Endometrium [47–50]. Im Hinblick auf die kombinierte Wirkung auf den Knochen ist daher anstelle der unsicheren, sogenannten langzyklischen Therapien, bei denen Gestagene jeden zweiten oder dritten Monat verabreicht werden, eher die niedrigdosierte kontinuierlich-kombinierte HRT zu empfehlen. Die langzyklische HRT verbesserte die Compliance nicht und kann sogar im Vergleich zur herkömmlichen HRT das Risiko einer Endometriumhyperplasie oder eines Karzinoms erhöhen [51, 52]. Des Weiteren hat die niedrigdosierte HRT einen vorteilhaften Einfluß auf Lipide, Lipoproteine und hämostatische Faktoren [53]. Zusätzlich wurde kürzlich berichtet, daß der Einsatz von niedrigdosierter HRT das Risiko schwerwiegender koronarer Ereignisse bei Frauen ohne vorhergehende Herzkrankheit zu reduzieren scheint; die Reduktion des Risikos war dabei vergleichbar mit der, die mit der Standarddosis erzielt wurde [54].

## 6. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Patientinnen-Compliance bei der HRT ist von essentieller Bedeutung, wenn die potentiellen Vorteile

vollständig erreicht werden sollen. Dies ist nur dann möglich, wenn Frauen hinsichtlich der Vorteile und Risiken der Therapie umfassend aufgeklärt werden. Die zweite Bedingung für den Therapieerfolg ist die sorgfältige Selektion des adäquaten HRT-Präparates für die individuelle Patientin, je nach erreichtem Stadium des Klimakteriums. Die niedrigdosierte HRT erzielte nachweislich höhere Amenorrhoeaten und praktisch keine Blutungen, während vasomotorische Symptome und vaginale Atrophie gleichermaßen wirksam gelindert wurden wie mit üblicherweise verschriebenen Dosen.

Niedrigdosierte HRT-Therapien sind daher aus verschiedenen Perspektiven zu beurteilen. Erstens kann die niedrigdosierte HRT als Anfangsdosis zur Minimierung von Nebenwirkungen angesehen werden. Ist die verschriebene Dosis ausreichend, um die subjektiven Symptome zu lindern, und verläuft die Überwachung instrumenteller und biochemischer Parameter zufriedenstellend, besteht kein Grund zur Erhöhung der Dosis. Alternativ kann die niedrigdosierte HRT zur Aufrechterhaltung der langfristigen Compliance und Wirksamkeit der HRT eingesetzt werden. Es können sogar Patientinnen, die 3–5 Jahre lang mit der Standarddosis behandelt wurden, auf geringere Dosen umgestellt werden.

Kliniker sollten Experten darin werden, eine HRT an die Eigenschaften und Bedürfnisse jeder Frau speziell anzupassen und rigide Präparate und Kombinationen zu meiden. Als Ärzte, die für die primäre Behandlung postmenopausaler Frauen zuständig sind, müssen wir flexible und duktile HRT-Schemata und Dosen verwenden, die den einzelnen Frauen und individuellen Zeitpunkten des postmenopausalen Alters so angepaßt werden können, daß sowohl Gesundheit als auch Lebensqualität erhalten bleiben.

## Literatur:

- Mason CA. Primary care for post-reproductive women: further thoughts concerning steroid replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 936–66.
- Oldenhave A, Jaszmann JB, Haspels AA, Everaerd WAM. Impact of climacteric on well being. A survey based on 5213 women 39–60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 772–80.
- Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, Mazess RB, Orford KP, Melton LJ III. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging. *J Clin Invest* 1981; 67: 328–35.
- Gambacciani M, Spinetti A, De Simone L, Cappagli B, Maffei S, Taponeco F, Fioretti P. The relative contribution of menopause and aging to postmenopausal vertebral osteopenia. *J Clin Endocr Metab* 1993; 77: 1148–52.
- Nilas L, Christiansen C. The pathophysiology of peri and postmenopausal bone loss. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 580–7.
- Gambacciani M, Spinetti A, Gallo R, Cappagli B, Ciaponi M, Piaggese L, Facchini V. Cyclic-combined conjugate estrogens and dydrogesterone in the treatment of postmenopausal syndrome. *Menopause* 1995; 2: 19–25.
- Gambacciani M, Spinetti A, Taponeco F, Cappagli B, Manetti P, Piaggese L, Fioretti P. Longitudinal evaluation of premenopausal vertebral bone loss: effects of a low dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Obstet Gynecol* 1994; 8: 392–4.
- Naessen T, Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Bergkvist L. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. A prospective, population-based cohort study. *Ann Intern Med* 1990; 113: 95–103.
- Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 9–16.
- Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a metaanalysis of randomized trials. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2891–7.
- Sherwin BB. Estrogenic effects on memory in women. *Ann New York Acad Sci* 1994; 743: 213–31.
- Henderson VW, et al. Estrogen replacement therapy in older women. Comparisons between Alzheimer's disease and nondemented control subjects. *Arch Neurol* 1994; 51: 896–900.
- Newcomb PA, Storer BE. Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1067–71.
- Bush TL, Barrett-Connor E. Noncontraceptive estrogen use and cardiovascular disease. *Epidemiol Rev* 1985; 7: 80–104.
- Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: 10-years from the Nurses' Health Study. *New Engl J Med* 1991; 325: 756–62.
- Ross RK, Paganini-Hill A, Mack TM, et al. Menopausal oestrogen therapy and protection from death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1981; 18: 858–62.
- Rosenberg L, Armstrong B, Phil D, Jick H. Myocardial infarction and estrogen therapy in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1976; 294: 1256–9.
- Henderson BE, Ross RK, Paganini-Hill A, Mach TM. Estrogen use and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1181–6.
- Rosano GMC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133–6.
- Sarrel PM, Lindsay D, Rosano GMC, Poole-Wilson PA. Angina and normal coronary arteries in women: gynecologic findings. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 467–72.
- Sullivan JM, Van der Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, Mirvis DM. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2557–62.
- Sullivan JM, El-Zeky F, Van der Zwaag R. Effect on survival of estrogen replacement therapy after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1997; 79: 847–50.
- Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group, Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 605–13.
- Heckbert SR, Kaplan RC, Weiss NS, Psaty BM, Lin D, Furberg CD, Starr JR, Anderson GD, LaCroix AZ. Risk of recurrent coronary events in relation to use and recent initiation of postmenopausal hormone therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1709–13.
- Bush T. Strengths and limitations of observational studies and trials. The ninth North American Menopause Society meeting. 1998; Abstract 11.
- Bush T. Some (not so) random thoughts on randomized clinical trials. The tenth North American Menopause Society meeting. 1999; Abstract 1.
- Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J, et al. Effects of various type and dosages of progestogens on the postmenopausal endometrium. *J Reprod Med* 1982; 27: 539.
- Campbell S, Minardi J, McQueen J, et al. Endometrial factors: the modifying effect of progestogen on the response of the postmenopausal endometrium to exogenous estrogens. *Postgrad Med J* 1978; 54: 59.
- Sturdee DW, Wade-Evans T, Paterson MEL, Thom M, Studd YWV. Relations between bleeding pattern, endometrial histology, and estrogen treatment in menopausal women. *Br Med J* 1978; 1: 1575–7.
- The Menopause Study Group, Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 686–92.
- Utian WH. Menopause, hormone therapy and quality of life. In: *Menopause: Evaluation, Treatment and Health Concerns*. 1989; 193–209.
- Hunter MS. Emotional well-being, sexual behavior and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1990; 12: 299–314.
- Nilsson KE, Heimer GM. Ultra-low dose transdermal estrogen therapy in postmenopausal urogenital deficiency: a placebo controlled study. *Menopause* 1994; 1: 191–7.
- Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, et al. Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 587–92.
- The Esclim Study Group, Utian WH, Burry KA, Archer DF, Gallagher JC, Boyett RL, Guy MP, Tachon GJ, Chadha-Boreham HK, Bouvet AA. Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Esclim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 71–9.
- Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 75: 1065–79.
- Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is prevented with low-dosage estrogen with calcium. *Ann Intern Med* 1987; 106: 40.
- Weinstein L, Bewtra C, Gallagher C. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen/progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1534–9.
- Evans SF, Davie MW. Low-dose low and conventional dose transdermal oestradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all postmenopausal ages. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 79–84.
- Estratab/Osteoporosis Study Group, Genant HK, Lucas J, Weiss S, Akin M, Emkey R, McNaney-Flint H, Downs R, Mortola J, Watts N, Yang HM, Banav N, Brennan JJ, Nolan JC. Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol

concentrations, endometrium, and lipid levels. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2609–15.

41. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P. Low-dose micronized 17- $\beta$ -estradiol prevents bone loss in post-menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 479–88.

42. Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, et al. The comparative effect on bone density, endometrium and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study): a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1996; 276: 1397–403.

43. Genant HK, Lucas J, Weiss S, et al. Low dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium and lipid levels. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2609–15.

44. Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Nutr* 1998; 67: 18–24.

45. Prestwood KM, Thompson DL, Kenny AM, et al. Low dose estrogen and calcium have an additive effect on bone resorption in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 179–83.

46. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggese L, Genazzani AR. Effects of combined low dose of the isoflavone derivative ipriflavone and estrogen replacement on bone

mineral density and metabolism in post-menopausal women. *Maturitas* 1997; 28: 75–8.

47. Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schenider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril* 2001; 75: 1080–7.

48. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Genazzani AR. Effects of low-dose, continuous combined conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms, body weight, bone density, and metabolism in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185.

49. Pickar JH, Yeh IT, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 76: 25–31.

50. Bergeron C, Ferenczy A. Endometrial safety of continuous combined hormone replacement therapy with 17 $\beta$ -oestradiol (1 or 2 mg) and dydrogesterone. *Maturitas* 2001; 37: 191–9.

51. The Scandinavian Long Cycle Study Group, Cerin A, Heldaas K, Moeller B. Adverse endometrial effects of long-cycle estrogen and progestogen replacement therapy. *New Engl J Med* 1996; 334: 668–9.

52. Scandinavian Long Cycle Study Group, Bjarnason K, Cerin A, Lindgren R, Weber T. Adverse endometrial effects during long cycle hormone replacement therapy. *Maturitas* 1999; 32: 161–70.

53. Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins coagulations factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2001; 76: 13–24.

54. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of post-menopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933–41.

*Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus Maturitas 2001; 40: 195–201.*

**Korrespondenzadresse:**

*Dr. Marco Gambacciani  
Department of Reproductive  
Medicine and Child Development,  
Division of Obstetrics and  
Gynecology „Piero Fioretti“,  
University of Pisa, Via Roma 67,  
I-56100 Pisa, Italy*

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)