

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

BIRKHÄUSER M, DE GEYTER CH, KELLER PJ, LUZUY F
*Empfehlungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft:
Stellungnahme zur postmenopausalen Hormontherapie nach WHI und
HERS*

Journal für Menopause 2003; 10 (1) (Ausgabe für Schweiz), 7-10
Journal für Menopause 2003; 10 (1) (Ausgabe für Deutschland)
Journal für Menopause 2003; 10 (1) (Ausgabe für Österreich)

Homepage:

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



Empfehlungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft: Stellungnahme zur postmenopausalen Hormontherapie nach WHI und HERS

M. Birkhäuser, Ch. de Geyter, P. J. Keller, F. Luzuy

Die klassische Indikation für eine Hormontherapie ist die Behandlung klimakterischer Beschwerden. HERS und WHI, zwei placebokontrollierte, prospektive, randomisierte Studien, überprüften die Frage, ob sich eine Hormontherapie auch zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen eignet, wie dies die Mehrzahl der vorliegenden Beobachtungsstudien vermuten ließ. Diese Stellungnahme versucht, die sich aus den heute vorliegenden Daten ergebenden Konsequenzen für die Praxis aufzuzeigen.

Was sind HERS und WHI?

HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*, JAMA 1998; 280: 605–13): HERS war eine amerikanische randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Wirkung einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie (= KKHT; 0,625 mg konjugierte equine Estrogene [CEE] + 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat [MPA]/Tag) bei postmenopausalen Frauen (n = 2763) mit dokumentierter koronarer Herzkrankheit (KHK). Das mittlere Alter betrug 67 Jahre (55–79 Jahre). Die ursprüngliche Studie (HERS I) endete nach einer mittleren Beobachtungszeit von 4,1 Jahren. Da eine *Post-hoc*-Analyse ein mögliches höheres Risiko von koronaren Ereignissen im ersten Jahr, aber ein vermindertes Risiko in den Jahren 3 bis 5 suggerierte, wurde die Studie offen (HERS II) fortgesetzt. Dazu wurden die Teilnehmerinnen gebeten, mit ihrer zugeteilten Behandlung fortzufahren (entweder KKHT oder keine aktiven Hormone). Insgesamt führten 93 % der ursprünglichen HERS-Teilnehmerinnen (n = 2321) ihre Behandlung für zusätzliche 2,7 Jahre weiter (totale mittlere Dauer: 6,8 Jahre). Der Anteil der Frauen, die mindestens zu 80 % ihre Hormontherapie (HT) befolgten, nahm von 81 % im 1. Jahr auf 45 % im 6. Jahr ab; in der Placebogruppe stieg die Einnahme einer HT von 0 % im 1. auf 8 % im 6. Jahr an.

WHI (*Women's Health Initiative*, JAMA 2002; 288: 321–33): Die WHI-Studie wurde 1993 als amerikanische, NIH-gesponserte, multizentrische Studie begonnen. Sie besteht aus drei in sich zusammenhängenden klinischen Studien und einer Beobachtungsstudie bei anscheinend gesunden postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 79 Jahren (mittleres Alter 63,2). Von den kontaktierten 373.000 Frauen waren nur 5 % bereit, an der Studie teilzunehmen, so daß diese für die Gesamtbevölkerung nicht repräsentativ ist. Bei Studienbeginn litten 7,7 % an einer kardiovaskulären Erkrankung, gut 35 % an einer behandelten oder unbehandelten arteriellen Hypertonie, und über 25 % nahmen entweder Statine oder Aspirin ein. Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Hormonstudie innerhalb der WHI-Studie besitzt neben dem Placeboarm (n = 8102) einen Arm mit KKHT (0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA/Tag)

bei Frauen mit intaktem Uterus (n = 8506). Eine dritte Gruppe von Frauen nach Hysterektomie erhält CEE allein (n = 10.739). Von den Frauen mit KKHT waren 33,4 % zwischen 50 und 59 Jahre alt, 45,3 % zwischen 60 und 69 und 21,3 % zwischen 70 und 79. Der KKHT-Arm wurde im Juli 2002 nach einem mittleren Follow-up von 5,2 Jahren beendet, da nach dem amerikanischen Data and Safety Monitoring Board (DSMB) die Summe der Risiken den Nutzen überstieg. Bei Studienende betrug die Drop-out-Rate für KKHT 42 %, für Placebo 38 %. Der ET-Arm wird fortgeführt, da das DSMB unter 0,625 mg CEE/Tag kein Überwiegen der Risiken über den Nutzen feststellte. Ebenso werden andere Teilstudien weitergeführt, welche Gedächtnis, Demenz, Ernährung mit niedriger Fettzufuhr und die Bedeutung von Kalzium und Vitamin D beurteilen.

Klinisch wichtige Resultate aus HERS und WHI

(RR = Relatives Risiko; AR = Absolutes Risiko; CI = 95 % Vertrauensintervall [WHI: n = nominal, k = korrigiert]; signifikant = s.; nichtsignifikant = n.s.; „HERS“ = Resultate aus HERS I + HERS II)

Wirkung auf das Risiko von koronaren Herzkrankheiten

WHI: RR 1,29 (CI [n] 1,02–1,63); 29 % erhöhtes Risiko (s.); AR 0,37 % vs. 0,30 % (d. h., 37 vs. 30 Ereignisse/Jahr per 10.000 Frauen)

HERS: RR 0,99 (CI 0,84–1,17); 1 % erniedrigtes Risiko (n.s.); AR 3,66 % vs. 3,68 % (366 vs. 368 Ereignisse/Jahr per 10.000 Frauen)

Das Risiko für KHK stieg im ersten Behandlungsjahr in der WHI- und in der HERS-Studie an, doch war das Risiko für KHK in den folgenden Jahren nicht mehr signifikant erhöht.

Wirkung auf das Risiko von zerebrovaskulären Insulten

WHI: RR 1,41 (CI [n] 1,02–1,63); 41 % erhöhtes Risiko (s.); AR 0,29 % vs. 0,21 % (29 vs. 21 Ereignisse/Jahr per 10.000 Frauen)

HERS: RR 1,09 (CI 0,88–1,35); 9 % erhöhtes Risiko (n.s.); AR 2,12 % vs. 1,95 % (212 vs. 195 Ereignisse/Jahr per 10.000 Frauen)

Wirkung auf das Risiko von venösen thromboembolischen Ereignissen

WHI: RR 2,11 (CI [k] 1,26–2,82); 111 % erhöhtes Risiko (s.); AR 0,34 % vs. 0,16 % (34 vs. 16 Ereignisse/Jahr per 10.000 Frauen)

HERS: RR 2,08 (CI 1,28–3,55); 108 % erhöhtes Risiko (s.); AR 0,59 % vs. 0,28 % (59 vs. 28 Ereignisse/Jahr per 10.000 Frauen)

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. M. Birkhäuser, Leiter der Abteilung für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik, CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102; E-Mail: martin.birkhaeuser@insel.ch

Wirkung auf das Risiko von Mammakarzinomen

WHI: RR 1,26 (CI [n] 1,00–1,59); 26 % erhöhtes Risiko (n.s.); AR 0,38 % vs. 0,30 % (38 vs. 30 Ereignisse/Jahr per 10.000 Frauen)
HERS: RR 1,27 (CI 0,84–1,94); 27 % erhöhtes Risiko (n.s.); AR 0,59 % vs. 0,47 % (59 vs. 47 Ereignisse/Jahr per 10.000 Frauen)

Wirkung auf das Risiko von Kolonkarzinomen

WHI: RR 0,63 (CI [k] 0,32–1,24); 37 % erniedrigtes Risiko (n.s.); AR 0,10 % vs. 0,16 % (10 vs. 16 Ereignisse/Jahr per 10.000 Frauen)
HERS: RR 0,81 (CI 0,46–1,45); 19 % erniedrigtes Risiko (n.s.); AR 0,25 % vs. 0,31 % (25 vs. 31 Ereignisse/Jahr per 10.000 Frauen)

Wirkung auf das Risiko von osteoporotischen Frakturen

WHI: RR 0,66 (CI [k] 0,63–0,92); 34 % erniedrigtes Risiko (s.); AR 1,47 % vs. 1,91 % (147 vs. 191 Ereignisse/Jahr per 10.000 Frauen)

Bedeutung

Als KKHT benützten HERS und WHI 0,625 mg/Tag CEE kombiniert mit 2,5 mg/Tag MPA *per os*. Die Randomisierung der Mehrzahl der Teilnehmerinnen fand erst 10 Jahre oder länger nach der Menopause statt. Keine der beiden Studien untersuchte perimenopausale Frauen oder Frauen mit früher (im Alter von 40–50 Jahren) oder vorzeitiger Menopause (im Alter von < 40 Jahren). In beiden Studien wurden Altersgruppen untersucht, die für das in Europa übliche Alter bei Beginn einer HRT (40–55 Jahre) atypisch sind.

Zum Verständnis der Diskussion über die kardiovaskulären Folgen einer Hormontherapie ist es entscheidend, zwischen einer Primärprävention und einer Sekundärprävention zu unterscheiden. Als Primärprävention wird der Beginn der Prophylaxe mit Estrogenen bei noch gesunden Frauen bezeichnet. Die Primärprävention, wie sie in den heute vorliegenden Beobachtungsstudien untersucht worden ist, schließt daher unmittelbar nach der Menopause an die vorherige endogene Estrogenproduktion an. Diese Voraussetzung wird in der WHI-Studie nicht eingehalten: Wegen des hohen Alters bei Studienbeginn (im Mittel 63,2 Jahre) und der in einem Teil der Population vorbestehenden Erkrankungen (siehe oben) erfüllt die WHI-Studie die bisherigen Anforderungen an eine Studie zur kardiovaskulären Primärprävention mit ET oder HT nicht. Die HERS-Studie ist als Sekundärpräventionsstudie angelegt worden. Aus den Resultaten von WHI und HERS folgt, daß eine HT zur kardiovaskulären Prävention kontraindiziert ist.

Gegenüber senkt nach den großen und qualitativ guten Beobachtungsstudien eine Primärprävention mit ET das kardiovaskuläre Risiko im Mittel um 35 %. Die Nurses' Health Study zeigt, daß der kardiovaskuläre Nutzen bei Frauen mit hohem persönlichem oder familiärem Risiko größer ist als bei Frauen ohne Risikofaktoren.

In WHI und HERS wurde vor allem zu Beginn der Behandlung ein signifikanter Anstieg des venösen thromboembolischen Risikos beobachtet. In der WHI-Studie stieg das Mammakarzinomrisiko unter HT proportional zur Therapiedauer an. Nach älteren Daten entspricht die jährliche Risikozunahme unter ET mit rund 2,1 % der Risikozunahme bei einem um 1 Jahr späteren Menopausen-eintritt. Die WHI-Studie fand eine signifikante Senkung des Risikos von osteoporotischen Frakturen. Dies stimmt mit früheren Angaben zur Senkung des Frakturrisikos unter ET und HT überein. Zudem sank in der WHI-Studie unter HT das Risiko für kolorektale Karzinome.

Für den weiterlaufenden ET-Arm der WHI-Studie wurde das aktuelle Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und für Mamma-Ca bisher nicht publiziert. Allerdings gab die WHI-Studie nach 5,2 Jahren unter Estrogenen allein weder ein erhöhtes Risiko für Mamma-Ca noch für kardiovaskuläre Erkrankungen bekannt.

Limitierungen der WHI-Studie

Die WHI-Studie wurde nicht dafür angelegt, die Wirkung einer ET oder HT auf die heutigen Hauptindikationen, die Behandlung des klimakterischen Syndroms und die Verbesserung der Lebensqualität, zu evaluieren, da sie weitgehend beschwerdefreie ältere Frauen einschloß. Dies gilt auch für die HERS-Studie. Die WHI-Studie überprüft auch zahlreiche andere postmenopausale Veränderungen nicht, die durch eine ET oder HT günstig oder ungünstig beeinflusst werden könnten, wie z. B. die kognitiven Funktionen, M. Alzheimer und Diabetes mellitus. Jedoch könnten zwei WHI-Nebenstudien, die „WHI Memory Study“ (WHIMS) und die „WHI Study of Cognitive Aging“ (WHISCA), helfen zu beurteilen, ob eine ET/HT die mit dem Alter auftretenden kognitiven Veränderungen günstig beeinflusst.

Auch gibt die WHI-Studie, wie dies die Autoren selber betonen, keine Auskunft darüber, ob 17-beta-Estradiol, andere in Europa häufig verwendete Gestagene, andere gale-nische Formen (perkutan, intranasal, subkutan) und andere Behandlungsschemen (z. B. niedrigdosierte ET/HT oder zyklische Gestagengabe) sich anders verhalten als die in WHI und HERS eingesetzte KKHT.

Die englische WISDOM (Women's International Study of long Duration Oestrogens after Menopause; gleiche Kombination CEE/MPA wie in HERS und WHI) wurde als Folge des Abbruchs des HT-Armes der WHI-Studie aus wissenschaftlichen und praktischen (schleppende Rekrutierung) Gründen abgebrochen, obwohl die Sicherheit der Studienteilnehmerinnen nicht gefährdet war (kein Risiko-anstieg).

Empfehlungen für die klinische Praxis

1. Die Behandlung des klimakterischen Syndroms und die Verbesserung einer estrogenmangelbedingten schlechten Lebensqualität sind die Hauptindikationen für eine HT. Die HT bleibt die wirksamste dafür zur Verfügung stehende Therapiemöglichkeit. Bei leichteren Beschwerden stehen Alternativen (pflanzliche Präparate, komplementärmedizinische Methoden) zur Verfügung.
2. Jede ET/HT braucht eine klare Indikation und eine individuelle Abwägung von Nutzen und Risiken, welche zusammen mit der voll informierten Patientin erfolgen muß.
3. Als kurzdauernde Behandlung wird ein Zeitraum von 3–5 Jahren angesehen. Eine ET/HT soll nicht länger fortgeführt werden, als eine Indikation gegeben ist. Eine Langzeittherapie ist gerechtfertigt bei Frauen, deren Symptome nur mit Estrogenen beherrscht werden können, bei symptomatischen Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko und zur Osteoporoseprävention, wenn keine Alternative in Frage kommt. Vor allem bei älteren Frauen kann die Estrogendosis auf peroral 0,3 mg CEE/Tag (oder 0,625 mg alle 2 Tage) resp. 1 mg 17-beta-Estradiol/Tag oder transdermal 25 µg Estradiol/Tag gesenkt werden. Bei Tibolon scheinen 1,25 mg/Tag zu genügen.
4. Die Resultate von WHI und HERS dürfen nicht auf Frauen mit früher (40–50 Jahre) oder vorzeitiger (< 40

Jahre) Menopause sowie auf symptomatische peri- und frühpostmenopausale Frauen mit zeitgerechter Menopause übertragen werden.

5. Eine ET oder HT bessert urogenitale Beschwerden und trägt durch die Behandlung der Dyspareunie zur Erhaltung einer positiv gelebten Sexualität bei. Fehlt eine systemische Indikation, so sollen Estrogene lokal-vaginal verabreicht werden.
6. Die Wirkung einer Estrogentherapie auf die Libido ist umstritten, doch liegen Daten für den günstigen Effekt einer Gabe von Tibolon oder von Androgenen vor.
7. Unter Hormontherapie bessern sich unspezifische peri- und postmenopausale Gelenk- und Gliederschmerzen. Haut- und Schleimhäute sowie Bindegewebe sprechen günstig auf Estrogene an. Die Hautalterung kann verlangsamt, aber nicht aufgehalten werden. Durch exzessive Sonnenexposition gesetzte Hautschäden werden durch Estrogene nicht rückgängig gemacht.
8. Kognitive Funktionen können durch Estrogene verbessert werden. Im Gegensatz zur endogenen Depression kann eine postmenopausale depressive Verstimmung auf Estrogene günstig ansprechen. Die Wirkung bestimmter Antidepressiva wird durch Estrogene gesteigert.
9. Nach den Daten von WHI und HERS sind ET und HT zur kardiovaskulären Prävention kontraindiziert. Demgegenüber könnte nach qualitativ soliden Beobachtungsstudien eine HT bei Frauen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, die wegen eines klimakterischen Syndroms Estrogene erhalten, das Risiko längerfristig senken (Primärprävention). ET/HT sollten jedoch nicht zur kardiovaskulären Primärprävention eingesetzt werden, solange diese mögliche Indikation nicht durch neue Daten bestätigt ist.
10. ET und HT eignen sich zur Prävention der postmenopausalen Osteoporose und von osteoporotischen Frakturen. Bei jeder Frau muß zuerst die individuelle Nutzen-Risiko-Bilanz ermittelt und allenfalls auf eine Alternative (z. B. Raloxifen, Biphosphonate) gewechselt werden. Es ist immer die niedrigste therapeutisch wirksame Dosis zu wählen („Low-Dose-Prinzip“). Die Wirkung einer ET oder HT auf den Knochenstoffwechsel ist jedoch individuell verschieden.
11. Die Indikation für die zyklische oder kontinuierliche Gestagengabe ist die Endometriumprotektion bei Frauen unter ET mit intaktem Uterus. Alternativ kann zur systemischen Gabe das Gestagen auch lokal-intrauterin verabreicht werden. Bei einer lokal-vaginalen Estrogenbehandlung ist – außer bei Estriol-Depotpräparaten – keine Gestagenbeigabe nötig.
12. Zur kardiovaskulären Primärprävention unmittelbar nach der Menopause fehlen bis heute prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien. Randomisierte, doppelblinde Studien sind allerdings in dieser Altersgruppe wegen der noch vorhandenen klimakterischen Beschwerden und der in der Verumgruppe zu erwartenden vaginalen Blutungen kaum durchführbar.

Literatur

WHI, HERS und PEPI Trials

- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E,

Wenger N, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49–57.

- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D for the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58–66.
- Barrett-Connor E, Grady D, Sashegy A, Anderson PW, Cox DA, Hoszowski K, Rautaharju P, Harper KD for the MORE Investigators. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 847–57.
- Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, et al, for the HERS Study Group. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105: 2962–7.
- Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002; 287: 591–7.
- Hsia J, Simon JA, Lin F, et al. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Circulation* 2000; 102: 2228–32.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
- Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638–42.
- Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, et al. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas* 1997; 27: 261–74.
- Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E, for the PEPI Safety Follow-up Study (PSFS) Investigators. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) safety follow-up study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 665–72.
- Greendale GA, Wells B, Marcus R, Barrett-Connor E, for the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial investigators. How many women lose bone mineral density while taking hormone replacement therapy? Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3065–71.
- The Writing Group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial [erratum in: *JAMA* 1995; 274: 1676]. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
- The Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276: 1389–96.

Zerebrovaskuläres, kardiovaskuläres und thromboembolisches Risiko

- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243–9.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933–41.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–75.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453–61.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–75.
- Hu FB, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and the risk of cardiovascular disease: the epidemiologic evidence. *Am J Cardiol* 2002; 90 (1 Suppl 1): F26–F29.
- Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Robertson RM, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 499–503.
- Simons LA, von Konigsmark M, Simons J, Celemajer DS. Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1297–301.
- Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977–80.
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522–9.

- Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al, for the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939–53.
 - Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al, for the MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847–57.
- Osteoporose**
- Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *Scientific review*. *JAMA* 2002; 288: 1889–97.
 - Bates D, Black DM, Cummings SR. Clinical use of bone densitometry. Clinical applications. *JAMA* 2002; 288: 1898–900.
 - Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891–7.
 - Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al, for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609–17.
 - Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. *Osteoporosis Int* 1995; 5: 23–9.
 - Evans SF, Davie MWJ. Low and conventional dose transdermal oestradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all post-menopausal ages. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 79–84.
 - Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Cruzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637.
 - Lippuner K, Haenggi W, Birkhäuser MH, Casez J-P, Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17-beta-estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 806.
 - Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. The effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641–7.
 - Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fracture. Fracture intervention trial research group. *Lancet* 1996; 348: 1535–41.
 - Hoskins D, Chilvers CED, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, Yates AJ, for the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998; 338: 485.
 - McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, Fuleihan GEH, Reda C, Yates AJ, Ravn P, for the Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 253.
 - Watts NB. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: results from recent clinical trials. *Osteoporosis Int* 2001; 12 (Suppl 3): S17–S22.
 - Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83–91.
 - Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al, for the Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial [erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 938]. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118–24.
 - Cummings SR, Black DM, Thompson D, et al, for the Fracture Intervention Trial Research Group. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077–82.
 - Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al, for the Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344–52.
 - McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333–40.
 - McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY, Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *JAMA* 2002; 288: 58–66.
 - Huang M-H, Schocken M, Block G, et al. Variation in nutrient intakes by ethnicity: results from the Study of Women's health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2002; 9: 309–19.
- Mammakarzinom**
- Beral V, Bull D, Doll R, Key T, Peto R, Reeves G, et al. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.
 - Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation [erratum in: *Breast Cancer Res Treat* 2001; 67: 191]. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125–34.
 - Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation [erratum in: *JAMA* 1999; 282: 2124]. *JAMA* 1999; 281: 2189–97.
- „Low-Dose“**
- Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril* 2001; 75: 1080–7.
 - Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 2668–76.
 - Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2001; 76: 13–24.
 - Pickar JH, Yeh I, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 76: 25–31.
 - 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.
- Lebensqualität, ZNS**
- Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 824–30.
 - Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, Breitner JCS for the Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women. The Cache County Study. *JAMA* 2002; 288: 2123–9.
 - Henderson VW, Klein BEK, Resnick SM. Menopause and disorders of neurological function, mental health and the eye. In: *International Position Paper on Women's Health and Menopause: A Comprehensive Approach*. Edited by the Lorenzini Foundation and the NIH, 2002 (in press).



Prof. Dr. med. M. Birkhäuser

1943 in Basel geboren, Medizinstudium von 1962 bis 1969 an den Universitäten Basel und Genf. 1970 Promotion. 1978 Erlangung des Titels „Spezialarzt FMH für Innere Medizin, speziell Endokrinologie“. 1987 Habilitation für das Gebiet „Gynäkologische Endokrinologie“ mit der Arbeit „Hyperandrogenämische anovulatorische Infertilität“. 1990 Umhabilitation von der Medizinischen Fakultät Basel an die Medizinische Fakultät Bern. Seit 1993 Professur für gynäkologische Endokrinologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Bern. Derzeit Leiter der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie der Universitäts-Frauenklinik Bern.

1987 erhielt Prof. Dr. Birkhäuser den Preis der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe für die Arbeit „Klinische und pathophysiologische Aspekte neuer Therapieformen bei chronischer Clomiphen-resistenter Anovulation im Rahmen des Polycystischen Ovar-Syndromes“.

Prof. Dr. Birkhäuser ist Mitglied in zahlreichen nationalen und internationalen medizinischen Gesellschaften.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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