

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

BURCKHARDT P

*Niedrig dosierte Hormonersatztherapie in der
Osteoporoseprävention*

*Journal für Menopause 2000; 7 (Sonderheft 1) (Ausgabe für
Schweiz), 22-26*

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



NIEDRIG DOSIERTE HORMONERSATZ- THERAPIE IN DER OSTEOPOROSE- PRÄVENTION

Le traitement par remplacement hormonal (HRT) par des oestrogènes à faible dose dans la prévention de l'ostéoporose

Résumé

Le traitement à remplacement hormonal (HRT) est utilisé de manière insuffisante à cause des saignements et de la crainte d'augmenter le risque du cancer du sein, bien que 0,625 mg d'oestrogènes conjugués ou 2 mg d'oestradiol per os, respectivement 50 µg par la peau protège contre l'ostéoporose. Des doses plus basses, en général diminuées de moitié, avec un profil d'effets secondaires bien plus favorables, ont également été efficaces dans la prévention de la perte osseuse ou même dans l'augmentation de la BMD, surtout à la colonne lombaire. Il existe des corrélations entre les doses d'oestrogènes et l'inhibition de la résorption osseuse, respectivement de la perte osseuse. Par conséquent, même des très faibles doses ont un

certain effet sur la densité osseuse. Il faut cependant se rappeler que la moitié des femmes peut encore perdre de l'os, lorsque la valeur moyenne d'un groupe ne montre pas de changement. En général, les faibles doses sont moins efficaces, mais la diminution des effets secondaires peut améliorer la compliance et par ceci l'efficacité à long terme. L'adjonction de calcium peut augmenter l'effet. Chez des femmes âgées, les doses faibles d'HRT peuvent être plus facilement introduites que les doses habituelles, surtout en combinaison avec du calcium ou avec d'autres médicaments qui ont montré des effets additionnels. De commencer une HRT à 70 ans représente toujours une prévention efficace de la fracture de la hanche.

Wirkung. Niedrige Dosen erleichtern den Einsatz der HRT bei älteren Frauen, zumal die Kombination mit Kalzium oder mit anderen Medikamenten additive Wirkungen gezeigt hat. Der Einsatz von HRT bei 70jährigen ist immer noch eine wirksame Prophylaxe gegen Hüftfrakturen.

EINLEITUNG

Die Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy, HRT) vermag den postmenopausalen Knochenabbau zu verhindern, dies vor allem am Schenkelhals, und die Knochendichte der Wirbelsäule beträchtlich hinaufzusetzen [1]. Sie vermindert erwiesenermassen das Risiko von Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen. Allerdings muss dazu die Therapie aufrecht erhalten bleiben [2]. In den meisten Fällen wird sie ja nach einigen Monaten oder Jahren abgesetzt; dies hauptsächlich wegen Nebenwirkungen und Auftreten von Blutungen oder wegen der Befürchtung, ein Mammakarzinom zu entwickeln.

Für die Osteoporoseprophylaxe haben sich die Dosen von 2 mg Estradiol oder 0,625 mg konjugierte Oestrogene etabliert. Es hat sich auch die Erwartung etabliert, dass eine postmenopausale Therapie dann als wirksam betrachtet wird, wenn die Knochendichte im Mittelwert nicht absinkt. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass ein über längere Zeit konstanter Mittelwert einer Gruppe behandelter Frauen mit einschliesst, dass ein Teil der Frauen an Knochendichte gewinnt und ein gleich grosser Teil an Knochendichte verliert. Dieser

ZUSAMMENFASSUNG

Die Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy, HRT) wird wegen Blutungen und Brustkrebsrisiko nicht genügend eingesetzt, obwohl 0,625 mg konjugierte Oestrogene oder 2 mg Oestradiol peroral resp. transdermal erwiesenermassen vor Osteoporose schützen. Niedrige, im allgemeinen halbe Dosen mit besserem Nebenwirkungsprofil haben in mehreren Studien gezeigt, dass die Knochendichte immer noch erhalten bleibt oder leicht ansteigt, vor allem an der Wirbelsäule. Es be-

stehen Beziehungen zwischen der Oestrogen-Dosis einerseits und der hemmenden Wirkung auf die Knochenresorption resp. auf den Knochenabbau andererseits. Somit wirken auch kleine Dosen auf die Knochendichte. Allerdings muss bedacht werden, dass wenn die Knochendichte einer behandelten Patientinnen-Gruppe im Mittelwert unverändert bleibt, d. h. keinen Abfall anzeigt, die Hälfte der Frauen immer noch an Knochen-substanz verlieren. Im allgemeinen sind niedrige Dosen weniger wirksam, aber bessere Toleranz kann die Compliance und damit die Langzeitwirkung verbessern. Der Zusatz von Kalzium erhöht die

Teil kann bis zu 50 % gehen. Es muss auch ferner beachtet werden, dass die Wirkung der Hormonersatztherapie sich hauptsächlich auf die Knochendichte der Wirbelsäule auswirkt und kaum auf den Schenkelhals [3]. Dazu kommt, dass die meisten Hormonpräparate ihre positive Wirkung mit Messungen der Knochendichte dokumentieren, ohne jedoch Langzeitergebnisse betreffend der Verhütung von Frakturen aufzuweisen. Und doch ist in der Osteoporoseforschung das Ziel jeder Therapie oder Prävention die Verhütung von Frakturen.

Aus diesen Gründen stellen sich dem praktizierenden Arzt folgende Fragen:

- a) Können mit einer niedrig dosierten Oestrogen-therapie das Risiko-
profil und die Nebenwirkungen so
weit herabgesetzt werden, dass die
Akzeptanz dadurch erhöht wird
und trotzdem Schutz vor Osteopo-
rose gewährleistet ist? Eine bessere
Akzeptanz würde natürlich die
Dauer der Behandlung verlängern
und damit die Wirkung der Thera-
pie erhöhen.
- b) Ermöglicht die niedrig dosierte
Oestrogen-therapie die Behand-
lung von älteren Frauen? Da die
Hüftfraktur ein viel schwerwie-
genderes Ereignis ist als die Wir-
belkörperfrakturen, sollte die Hor-
monersatztherapie im Sinne der
Osteoporoseprophylaxe nicht erst
im späteren Alter angesetzt wer-
den, wenn die Gefahr der Hüft-
fraktur exponentiell zunimmt? Es
ist ja kaum zu erwarten, dass die
Therapie von der Menopause bis
ins höhere Alter durchgehalten
wird. Ein Einsatz im höheren Alter
scheint genauso wirksam [4]. Im
höheren Alter wird eine niedrig

dosierte Oestrogen-therapie wahr-
scheinlich leichter anwendbar
und besser akzeptiert sein, als die
Therapie mit konventionellen
Dosen.

DIE BEZIEHUNG ZWISCHEN DOSIS UND WIRKSAMKEIT

Die Therapie mit Oestrogen
hemmt die Knochenresorption,
welche nach der Menopause an-
steigt und den Knochenabbau
beschleunigt. Dies trifft natürlich
auch auf die kombinierte sequen-
tielle oder kontinuierliche HRT
zu. Dieser günstige Einfluss auf
den Knochenumsatz kann mit
geeigneten Labortests dokumen-
tiert werden. Solche Untersu-
chungen haben gezeigt, dass in
der Postmenopause eine kontinu-
ierliche Beziehung zwischen der
Oestrogen-Dosis und dem Kno-
chenumsatz besteht [5–7]. Selbst
sehr kleine Dosen üben noch
eine Wirkung auf den Knochen-
umsatz aus, wie z. B. 7,5 µg
Oestradiol, welche von einem
Vaginalring für urologische Indi-
kationen täglich freigesetzt wer-
den. In diesem Zusammenhang
wurde auch gezeigt, dass selbst
die Dosis von 1 mg Oestradiol
auf den Knochenumsatz wirkt,
wenn auch weniger als die eta-
blierten 2 mg.

Auch in ihrer Wirkung auf die
Knochendichte weist die HRT
eine Dosisabhängigkeit auf [5].
Allerdings wurde vorerst gezeigt,
dass mit 0,625 mg Premarin die
Knochendichte im Mittel wohl
erhalten werden kann, dass aber
kleinere Dosen im wesentlichen
unwirksam sind [8]. Die Dosis
von 0,625 mg Premarin soll 1 mg

Oestradiol gleichgesetzt werden
können [9], wobei andere Beob-
achtungen den Vergleichswert
höher setzen. Jedenfalls wurde
die Dosis von 1 mg Oestradiol in
einer dreijährigen Untersuchung
mit Messungen der Knochen-
dichte am Vorderarm als genü-
gend wirksam empfunden [9].
Die Frage, ob niedrigere Dosen in
der Prophylaxe der Osteoporose
ebenfalls wirksam sind, ist auch
untersucht worden. Mit 0,5 mg
17β-Oestradiol wurde im Durch-
schnitt kein Knochenverlust beob-
achtet [5]. Implants von 75 µg
Oestradiol haben ebenfalls bezüg-
lich der Knochendichte der
Lendenwirbelsäule und der Hüft-
region signifikante Resultate er-
bracht [10]. Auch mit den
transdermalen Präparaten wurden
kleinere Dosen als üblich gete-
stet. So haben 25 µg Oestradiol
(Estraderm 25) vergleichbare Re-
sultate ergeben wie 50 µg [11].
Sogar noch kleinere Dosen zeig-
ten erstaunlicherweise positive
Resultate auf den Knochen. So
hat denn auch die Minimaldosis
von 7,5 µg Oestradiol pro Tag
nach 6 Monaten noch eine signi-
fikante Wirkung auf die Knochen-
dichte des Vorderarmes erzeugt
[7].

Es konnte auch eine Dosisabhän-
gigkeit zwischen dem erreichten
Serumspiegel von Oestradiol und
der Wirkung auf den Knochen
gezeigt werden, und dies bis zu
der geringen Dosis von 0,1 mg
Oestradiol pro Tag [12].

Deswegen kann erwartet werden,
dass jene Dosis empfohlen werden
wird, welche das niedrigste Risiko-
profil und die geringsten Neben-
wirkungen aufweist, sofern sie
genügenden Schutz gegen Osteo-
porose gewährleistet. Es fragt sich

unter anderem, ob 1 mg Oestradiol oder noch kleinere Dosen diese Erwartungen erfüllen.

STUDIEN MIT NIEDRIG DOSIERTEN OESTROGENPRÄPARATEN IN DER OSTEOPOROSEPROPHYLAXE

Mehrere, zum Teil noch unpublizierte Studien haben ergeben, dass mit 1 mg Oestradiol die Knochendichte der Lendenwirbelsäule im Mittel signifikant ansteigt. Diese Wirkung betrug in einer Studie über ein Jahr +3,3 % [5], in einer Studie über 2 Jahre +5,35 % (zusammen mit 0,5 mg NETA und Kalzium) [13], in einer anderen zweijährigen Studie +2,8 % ohne NETA und +3,9 % mit 0,5 mg NETA [14] und in einer nicht publizierten Studie +3,6 % über ein Jahr [15].

Wenn diese Resultate mit der abnehmenden Knochendichte der Kontrollgruppen verglichen werden, so beträgt der relative Anstieg der Knochendichte unter 1 mg Oestradiol zusammen mit NETA nach 2 Jahren +5,9 % bis +6,2 % [13, 14]. Diese Resultate liegen nur leicht unter denen, die mit einer konventionellen HRT erreicht werden können (+6,9 % [16]). Es konnte aber keine signifikante Wirkung auf den Schenkelhals beobachtet werden. Entweder ist dafür die Dosis zu klein, oder die Studien waren zu kurz.

Die Wirksamkeit auf den Knochen kann mit der zusätzlichen Verabreichung von Kalzium angehoben werden. In der Tat waren 0,3 mg Premarin zusammen mit Kalzium in der Postmenopause so

wirksam wie 0,6 mg Premarin ohne Kalzium [17] und erwiesen sich über 3,5 Jahre als genügend wirksam [18]. Auch bei älteren Frauen hat die Zugabe von Kalzium und Vitamin D die anti-resorptive Wirkung von 0,5 mg 17β -Oestradiol verstärkt [19].

DEFINITION DES THERAPIEERFOLGES

Es muss wieder die Frage aufgeworfen werden, ob ein zufriedenstellender Verlauf des Mittelwertes einer behandelten Gruppe genug Sicherheit für alle behandelten Frauen bedeutet. Nur in wenigen Studien kann der genaue Prozentsatz der positiv reagierenden Frauen eruiert werden. In einer Studie mit Oestradiol beträgt er 50 % bei einer Dosis von 0,5 mg Oestradiol, 64 % bei 1 mg und 67 % bei 2 mg [5]. Das heisst, dass mit 0,5 mg nur jede zweite Frau vor Knochenverlust geschützt wird, und dass auch mit 2 mg noch $\frac{1}{3}$ der Frauen weiterhin an Knochendichte verlieren. Oft wird es als Erfolg verzeichnet, wenn die lumbale Knochendichte nicht signifikant abfällt, wobei jeder Abfall, der nicht 2mal den Varianzkoeffizienten der Messmethode überschreitet, als nicht signifikant betrachtet wird. So wurde zum Beispiel ein Verlust an Knochendichte von 4 % am Schenkelhals und von 2,8 % an der Wirbelsäule als nicht signifikant betrachtet und die entsprechenden Patientinnen euphemistisch in die Erfolgsquote einbezogen [11]. In einer anderen, nicht publizierten Studie [15] sind zwar fast alle Frauen mit 1 mg Oestradiol vor Knochenverlust

geschützt, aber dies trifft auch auf 60 % der Placebogruppe zu.

Für die Anerkennung eines sicheren Schutzes vor Osteoporose müssten demnach folgende Bedingungen erfüllt werden: Im Falle einer Studie, in der alle Kontroll-Probantinnen an Knochendichte verlieren, sollte die Behandlung bei allen, resp. bei 95 % der behandelten Frauen einen Knochenverlust völlig vermeiden. In Studien, bei welchen die Kontrollgruppe im Mittel keinen Abfall der Knochendichte aufzeigt, sollten alle behandelten Frauen an Knochendichte gewinnen respektive der Mittelwert der behandelten Gruppe einen signifikanten Anstieg aufweisen.

Wenn diese Bedingungen beachtet werden, so erweist sich die Dosis von 1 mg Oestradiol wohl als wirksam im Mittel, aber doch weniger wirksam als 2 mg und nicht wirksam genug, um alle Frauen vor Osteoporose zu schützen. Sollten aber niedrige Dosierungen eine bessere Toleranz und damit eine höhere Compliance mit sich bringen, so wäre auf Dauer doch der niedrig dosierten Therapie der Vorzug zu geben.

NEBENWIRKUNGEN UND TOLERANZ

Was die Wirkung auf die vasomotorischen Symptome betrifft, besteht ebenfalls eine strikte Dosisabhängigkeit [20], wobei 1 mg Oestradiol eine durchaus akzeptable Erfolgsquote aufzeigt, zumal die Zugabe von Progestativen die Wirksamkeit zusätzlich erhöht. Was aber die Nebenwirkungen

betrifft, so liegt das Profil mit 1 mg etwas günstiger als mit 2 mg. Vaginale Blutungen, welche als der häufigste Grund für die Unterbrechung der Therapie angegeben werden, treten bei einer kombinierten kontinuierlichen Hormonersatztherapie mit 1 mg Oestradiol relativ wenig auf. In den ersten 3 Monaten betrifft dies 15 bis 20 % der Frauen; danach sinkt aber die Häufigkeit auf 5 % ab [21]. Spotting ist etwas häufiger und tritt bei 25 bis 30 % der Frauen während der ersten drei Monate auf, sinkt dann aber auf 5 % ab. Es kann erwartet werden, dass dieses günstige Profil die Compliance erhöht.

Bei der älteren Frau, bei der die vasomotorischen Symptome wegfallen und hauptsächlich Blutungen vermieden werden müssen, kann der Einsatz niedrig dosierter Oestrogenpräparate besonders günstig sein.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

1 mg Oestradiol und entsprechend niedrige Dosen anderer Oestrogene sind durchaus effektiv in der Bekämpfung der vasomotorischen Symptome, sind aber weniger wirksam auf den Knochen als 2 mg. Auch wenn im Mittelwert die Erhaltung der Knochendichte nachgewiesen werden kann oder sogar ein leichter Anstieg, so muss doch immer bedacht werden, dass ein Teil der Frauen weiterhin an Knochen verliert. Dies kann allerdings mit Laborbestimmungen des Knochenumsatzes gemessen werden. Auch kann die Wirksamkeit durch die zusätzliche Verabreichung von Kalzium angehoben werden.

PRAKTISCHE EMPFEHLUNGEN

Auf Grund dieser Beobachtungen können folgende praktische Empfehlungen formuliert werden:

A) Bei Unverträglichkeit der etablierten Dosen von Oestrogenen sollte unverzüglich auf eine niedrig dosierte HRT umgesetzt werden, statt die Behandlung abzusetzen. Ob die niedrig dosierte Therapie knochenwirksam ist, kann mit den entsprechenden Labortests festgestellt werden [22], am ehesten nach einigen Monaten. Am besten eignet sich dazu die Bestimmung eines Knochenabbauproduktes im Urin, wie z. B. die Telo peptide, welche bald auch am Blut durchgeführt werden können.

B) Zur Verhütung der Hüftfrakturen sollte die Hormontherapie auch bei älteren Frauen, d. h. bei Frauen über 70, eingesetzt werden. Ohnehin hat dieser späte Einsatz der Hormontherapie die gleiche Wirkung wie das Verschreiben der HRT gleich nach der Menopause [4]. In dieser Altersgruppe ist es angemessen, mit einer niedrig dosierten Hormontherapie einzusetzen und damit die Toleranz und die Compliance zu gewährleisten. Auch hier ist es wesentlich, die Wirksamkeit der Dosis durch einen Labortest zu dokumentieren. Aber da eine strikte Dosisabhängigkeit zwischen dem verabreichten Oestrogen und der Wirkung auf den Knochen besteht, ist selbst die geringste Dosis von einem gewissen Nutzen, auch wenn sie nicht völlig den Knochenabbau verhindern kann.

C) Im allgemeinen kann erwartet werden, dass niedrig dosierte

Hormonpräparate zur Unterstützung anderer Medikamente, wie Bisphosphonate und Kalzitonin, eingesetzt werden können. Solche mit Oestrogen kombinierte Therapien haben sich bereits als sehr wirksam erwiesen, und es sind sogar synergistische Wirkungen beobachtet worden. Dies sollte auch in der Behandlung älterer Patientinnen ausgenutzt werden. Im fortgeschrittenen Alter, in dem sich – wie schon gesagt – der Beginn einer Hormonersatztherapie noch immer günstig auswirkt, können niedrig dosierte Präparate leichter angewandt werden, als die herkömmlichen, etablierten Dosen.

Es steht allerdings noch offen, ob diese Indikationen nicht auch von den SERM in Anspruch genommen werden, und dies vielleicht mit einer Wirkung auf die Knochendichte, welche jener der herkömmlichen Oestrogen-Dosen entspricht.

Literatur:

1. Eiken P, Kolthoff N, Nielsen SP. Effect of 10 years' hormone replacement therapy on bone mineral content in postmenopausal women. *Bone* 1996; 19 (Suppl 5): 191S–193S.
2. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Int Med* 1995; 122: 9–16.
3. Duan Y, Tabensky A, DeLuca V, Seeman E. The benefit of hormone replacement therapy on bone mass is greater at the vertebral body than posterior processes or proximal femur. *Bone* 1997; 21: 447–51.
4. Johnell O, Sternbeck M, Rosen M, Gullberg B, Kanis JA. Therapeutic strategies in the prevention of hip fracture with drugs affecting bone metabolism. *Bone* 1993; 14 (Suppl 1): S85–7.
5. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig Ph. Low-dosage micronized 17β-

Prof. Dr. med. Peter Burckhardt

Geboren 1939 in Basel. Medizinstudium an der Universität Basel, Promotion 1965. Assistenzarzt für Interne Medizin in Niederbipp (1966), Aarau (1967). Danach Laufbahn an der Abteilung für Interne Medizin der Universitätsklinik Lausanne (unterbrochen durch Forschungsaufenthalte am Massachusetts General Hospital, Endocrine Unit 1971–1972 und 1977): ab 1968 als Assistenzarzt für Interne Medizin, ab 1972 als Oberarzt, ab 1978 als Leiter der Endokrinologie. Seit 1982 Professor für Innere Medizin und Departementsvorsteher, ab 1992 Leiter der Medizinischen Abteilung A, Universitätsklinik Lausanne.

Eh. Präsident der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose, eh. Präsident der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin, Direktionsmitglied der International Osteoporosis Foundation.

Mitglied zahlreicher weiterer nationaler und internationaler Gesellschaften.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Peter Burckhardt
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Département de Médecine interne, Service de Médecine A,
1011 Lausanne



hormone replacement therapy. *Maturitas* 1997; 26: 27–33.

13. Delmas PD, Confavreux E, Fardellone P, de Vernejoul M-C, Cormier C, Arce J-C. Combinations of 1 mg 17 β -Estradiol and low doses of norethisterone acetate prevent bone loss in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1999; 64 (Suppl 1): S68.

14. McClung M, Greenwald M, Gluck O, Nanavati N, Huang W. Efficacy of Activalle to increase bone mineral density in postmenopausal women. *Bone* 1998; 23 (Suppl): S465.

15. Solvay. Unveröffentlichte Studie H 101.5005.

16. The Writing Group of the PEPI trial. Results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density. *JAMA* 1996; 276: 1389–96.

17. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Ann Intern Med* 1987; 106: 40–5.

18. Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The Effect of low-dose estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. *Ann Intern Med* 1999; 130: 897–904.

19. Prestwood KM, Thompson DL, Kenny AM, Seibel MJ, Pilbeam CC, Raisz LG. Low dose estrogen and calcium have an additive effect on bone resorption in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 179–83.

20. Notelovitz M. Relieving menopausal symptoms with the optimal period-free dose combination. In: New trends in HRT management. Symposium, Roma 1998. Abstracts; 4–6.

21. Archer DF. Endometrial protection with a new generation period-free HRT. In: New trends in HRT management, Symposium, Roma 1998. Abstracts; 7–9.

22. Prestwood KM, Pilbeam CC, Bureson JA, Woodiel FN, Delmas PD, Deftos LJ, Raisz LG. The short term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 366–71.

estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 479–88.

6. Genant HK, Lucas J, Weiss St, 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. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2609–15.

7. Naessen T, Berglund L, Ulmsten U. Bone loss in elderly women prevented by ultralow doses of parenteral 17 beta-estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 115–9.

8. Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 759–63.

9. Quigley ME, Martin PL, Burnier AM, Brooks P. Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1516–23.

10. Holland EF, Leather AT, Studd JW. Increase in bone mass of older postmenopausal women with low mineral bone density after one year of percutaneous oestradiol implants. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 238–42.

11. Evans SF, Davie MWJ. 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.

12. Nash HA, Brache V, Alvarez-Sanchez F, Jackanicz TM, Harmon TM. Estradiol delivery by vaginal rings: potential for

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](#)