

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

DÖREN M

*Wirkungen der HRT auf die Knochenmineraldichte und die
Frakturinzidenz: eine Übersicht*

*Journal für Menopause 2000; 7 (Sonderheft 3) (Ausgabe für
Deutschland), 28-32*

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



WIRKUNGEN DER HRT AUF DIE KNOCHENMINERALDICHTÉ UND DIE FRAKTURINZIDENZ: EINE ÜBERSICHT

ZUSAMMENFASSUNG

Die Östrogensubstitutionstherapie (Estrogen Replacement Therapy, ERT) gilt neben der gesundheitsbewußten Lebensführung als wichtigste Präventionsmaßnahme gegen die Osteoporose der Frau. Natürliche und synthetische Östrogene bewirken, unabhängig vom Lebensalter der Patientin und vom Verabreichungsweg, in dosisabhängiger Weise, daß sich die Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density, BMD) zumindest nicht verschlechtert. Maximale Wirkungen wurden durch tägliche Verabreichung von 2 mg Östradiol, 0,625 mg konjugierter equiner Östrogene, 1,25 mg Östron, 50 µg Östradiol über ein Transdermalpflaster bzw. 1–2 mg Östradiol-Gel erzielt. Gestagene haben weder einen abschwächenden noch einen verstärkenden Effekt auf die Östrogenwirkung. Tibolon (2,5 mg/Tag), ein mit Norethisteronacetat verwandtes synthetisches Steroid, hat ebenfalls eine BMD-erhaltende Wirkung. Die Studienergebnisse lassen annehmen, daß durch jede nicht-kontrazeptive Anwendung von Östrogenen das Schenkelhalsfrakturrisiko um mindestens 25 % gesenkt wird. Bisher liegt für kein Östrogen eine spezifische Frakturstudie vor. Die Berechtigung der Empfehlung, Östrogen als vorzugsweise pharmakologische Prävention der postmenopausalen Osteoporose einzusetzen, ist angesichts der fehlenden direkten Evidenz durch Frakturstudien und des eher seltenen Gebrauchs in der (späten) Postmenopause, nur unzureichend belegt. Frakturstudien bei Frauen (auch solchen im Greisen-

alter) sind erforderlich, um diese Schwächen der Evidenz für die ERT im Vergleich mit anderen für die Prophylaxe der postmenopausalen Osteoporose zugelassenen Therapien zu überwinden.

EINLEITUNG

Östrogene gelten generell als die Substanzen der Wahl für die Prävention der postmenopausalen Osteoporose. Es gibt mindestens zwei Meta-Analysen [1, 2] der in kontrollierten klinischen Studien beobachteten Auswirkungen der Östrogensubstitutionstherapie (ERT) auf die Knochenmineraldichte (BMD). In allen Studien fanden sich sowohl bei gesunden Frauen in der Frühphase der Menopause als auch bei Osteoporose-Patientinnen (WHO-Kriterien) in der späten Postmenopause günstige Auswirkungen auf das Knochengewebe. Die stärkste Wirkung zeigten 2 mg Östradiol, 0,625 mg konjugierter equiner Östrogene (Conjugated Equine Estrogens, CEE) bzw. 1,25 mg Östron in täglicher Verabreichung, niedrigere Dosierungen waren weniger gut wirksam. Generell schien die Wirkung eines bestimmten Östrogens im Hüftgelenk schwächer zu sein als in der Lendenwirbelsäule, aber nur in wenigen Studien wurde die femorale BMD untersucht. Das Lebensalter der Patientin hatte keine Auswirkungen auf den Effekt der Hormonsubstitutionstherapie (Hormone Replacement Therapy, HRT), und kein Gestagen zeigte eine meßbare Wirkung auf die BMD. Ob die unterschiedlichen Östrogentypen und -dosierungen tatsächlich äquivalent waren, konnte aufgrund der

kleinen Patientenpopulationen, die einen statistisch validen Vergleich nicht zulassen, nicht beurteilt werden. Aus klinischer Sicht wäre es wichtig zu wissen, welche Substanzen am besten für den Knochen sind. Bisher kann aber lediglich gesagt werden, daß die HRT wirksamer ist als Placebo oder die Therapieabstinenz. Darüber hinaus ist unklar, ob BMD-Daten irgendwelche Schlußfolgerungen im Hinblick auf das Frakturrisiko im Senium zulassen.

KNOCHENMINERALDICHTÉ — EVIDENZ AUS KLINISCHEN STUDIEN

Neuere drei- bis zehnjährige Studien bestätigten, daß die HRT in der frühen Postmenopause BMD-erhaltend wirkt oder zumindest den Knochensubstanzverlust vermindert (Tab. 1) [3–5]. Auch Östradiolmatrixpflaster [6] und -gel [7] haben sich als wirksam erwiesen. Der in der PEPI-Studie beobachtete weniger starke BMD-Anstieg im Femur im Vergleich zur Lendenwirbelsäule bestätigte sich in einer 3,5jährigen Studie bei älteren Frauen [8]. Es gibt keine überzeugende Evidenz für einen knochenspezifischen Vorteil der kontinuierlichen kombinierten HRT [5]. Im Zusammenhang mit Osteoporose wird die Gabe von Östriol p.o. meist überhaupt nicht erwogen, obwohl Dosierungen von mehr als 4–6 mg/Tag sich in der Wirkung offenbar von Placebo unterscheiden [9]. Bei chinesischen und japanischen Frauen wurden in einigen Studien Wirkungen von niedrig dosiertem Östriol beobachtet [10, 11].

Antiresorptiv wirkende Substanzen wie Etidronat oder Alendronat, die für die Therapie der manifesten Osteoporose zugelassen sind, wurden in einigen Studien für die Primär- [12] bzw. Sekundärprävention [13] der Osteoporose mit einer HRT kombiniert. Die Wirkungen auf die BMD waren offenbar additiv. Diese Strategien sowie die Kombination von HRT mit einer

knochenbildenden Substanz, wie z. B. Monofluorphosphat [14], wurden für den Einsatz bei Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko vorgeschlagen.

Im wesentlichen sind harte klinische Daten zu den spezifischen Wirkungen von Gestagenen und Progesteron kaum verfügbar. Durch NETA (5–10 mg/Tag) lässt sich möglicherweise der Knochensubstanz-

verlust vermindern [15]. In einer Studie wurde mit einem Therapie-schemata, das die kontinuierliche Verabreichung von NETA einschloß, im Vergleich zur sequentiellen MPA bei gleichen therapieinduzierten Östradiolwerten eine stärkere Wirkung auf die BMD beobachtet [16]. In der PEPI-Studie gab es hinsichtlich der BMD keinen Unterschied zwischen Frauen, die 0,625 mg CEE täglich oder sequentiell 10 mg

Tabelle 1: Kontrollierte Langzeitstudien der HRT: Knochenmineraldichte bei frühpostmenopausalen Frauen – Primärprävention

Autoren	Therapieschema	Patientinnen (n) [¶]	Follow-up-Jahre	Ergebnis BMD-Zunahme vs. Ausgangswert Lendenwirbelsäule Hüftgelenk ^a
Eiken et al. 1995 [3]*	A) Ö kontinuierlich (2 Dosen) + G sequentiell pro 28-Tage-Zyklus 2 mg Ö ₂ /d x 12 d + 2 mg Ö ₂ + 1 mg NETA/d x 10 d + 1 mg Ö ₂ /d x 6 d	11	10	+15,9 % KA
	B) Ö + G kontinuierlich 2 mg Ö ₂ + 1 mg NETA/d	19	10	+11,1 % KA
	C) Placebo	29	10	-4,7 % KA
Komulainen et al. 1999 [4]	A) Ö sequentiell (21 Tage) + G sequentiell pro 28-Tage-Zyklus 2 mg Ö ₂ -Val/d x 21 d + 1 mg CPA/d x 11 d	74	5	+1,5 % -0,4 %
	B) HRT A plus saisonal (Winter) 300 IU Vit. D ₃ + 93 mg Ca ²⁺ /d	88	5	+1,8 % -0,6 %
	C) Saisonale (Winter) 300 IU Vit. D ₃ + 93 mg Ca ²⁺ /d	101	5	-4,6 % -4,4 %
	D) Ca ²⁺ 93 mg/d	104	5	-4,7 % -4,4 %
PEPI 1996 [5] [#]	A) Nur Östrogen 0,625 mg CEE/d	94	3	+5,1 % +2,6 %
	B) Ö kontinuierlich + G sequentiell 0,625 mg CEE/d + 10 mg MPA/d x 12/Monat	137	3	+4,8 % +2,5 %
	C) Ö kontinuierlich + G sequentiell 0,625 mg CEE + 200 mg MP/d x 12/Monat	131	3	+4,2 % +1,5 %
	D) Ö + G kontinuierlich 0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA/d	144	3	+5,1 % +2,0 %
	E) Placebo	124	3	-2,7 % -2,0 %

[¶] Anzahl auswertbarer Patientinnen

^a PEPI 1996: BMD Gesamt-Hüftgelenk; Komulainen et al. 1999: BMD proximaler Femur

* doppelblind und placebokontrolliert bzw. in den ersten 2 Jahren mit anschließender offener Nachbeobachtung,

[#] prozentuale Änderung bei den Frauen, die in der Studie verblieben

BMD = Knochenmineraldichte; d = Tag; KA = Keine Angaben; Ö = Östrogen; G = Gestagen; Ö₂ = Östradiol; NETA = Norethisteron-acetat; Ö₂-Val = Östradiolvalerat; CPA = Cyproteronacetat; Ca²⁺ = Calcium; CEE = konjugierte Östrogene vom Pferd; MPA = Medroxyprogesteronacetat; MP = Mikronisiertes Progesteron

MPA bzw. 200 mg mikronisiertes Progesteron/Tag erhielten [5]. Transdermal verabreichtes Progesteron zeigte in einer einjährigen Studie keine Auswirkungen auf die BMD [17]. Auch Tibolon, ein strukturell mit NETA verwandtes synthetisches Steroid, wirkt bei postmenopausalen Frauen (einschließlich Osteoporose-Patientinnen) BMD-erhaltend [18, 19].

FRAKTUR-EVIDENZ AUS KLINISCHEN STUDIEN

Spezifische HRT/ERT-Frakturstudien mit ausreichender statistischer Aussagekraft fehlen bisher. Die erste Studie, in der Wirbelkörperverformungen bei ovariectomierten Frauen radiologisch bewertet wurden, ergab, daß vor allem das zur Empfängnisverhütung gebräuchliche synthetische Östrogen Mestranol im Beobachtungszeitraum von neun Jahren eine Abnahme der Körpergröße verhinderte [20]. In einer Langzeitstudie bei chronisch kranken hospitalisierten Patientinnen wurde unter hochdosierter Östrogenbehandlung festgestellt, daß es anders als in der Kontrollgruppe nicht zu Frakturen kam [21]. In der HERS-Studie, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie der kardiovaskulären Sekundärprävention fanden sich bei 2763 Frauen, die kontinuierlich und kombiniert CEE und MPA erhielten, im durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 4,1 Jahren keine Unterschiede in der Rate von Frakturen jeglichen Typs (vorab definiertes sekundäres Zielkriterium) im Vergleich mit der Placebogruppe [22]. Im Gegensatz dazu wurde in einer relativ

kleinen kontrollierten, fünfjährigen Studie nach Korrektur um die vorbestehenden Frakturen und den Ausgangswert der BMD im Femurhals festgestellt, daß bei Frauen in der frühen Postmenopause, die 2 mg Östradiolvalerat/Tag sowie sequentiell Cyproteronacetat erhielten, weniger Frakturen in der Peripherie auftraten [23].

DISKUSSION

Neben einer wachsenden Zahl von BMD-Studien stammen die wichtigsten Argumente für die HRT/ERT als Primärprävention der postmenopausalen Osteoporose vor allem aus Observationsstudien. Eine Meta-Analyse von Fall-Kontroll- und Kohortenstudien (meist unter Einsatz von nicht opponierten CEE) kam zu der Schlußfolgerung, daß die ERT das Risiko für Schenkelhalsfrakturen um 25 % verringert [24]. Daten zur kombinierten HRT liegen aus einer populationsbasierten Fall-Kontrollstudie in Schweden vor. Das Risiko für Schenkelhalsfrakturen verringerte sich pro Jahr der Anwendung um 4 % unter alleiniger Östrogen-gabe und um 11 % unter der Kombination Östrogen + Gestagen [25]. Fünf Jahre nach Ende der HRT war die Schutzwirkung gegen Frakturen nicht mehr feststellbar. Die Wirksamkeit der ERT beschränkte sich nicht auf Frauen in der frühen Postmenopause. Die Senkung des Frakturrisikos durch die ERT/HRT muß aber noch durch spezifische Frakturstudien bestätigt werden. Daß solche Studien praktikabel sind, ist für Biphosphonate, wie z. B. Alendronat [26] oder Risedronat [27],

und für den selektiven Östrogenrezeptormodulator Raloxifen [28] belegt. Solche Studien sind unverzichtbar, weil Frakturen tiefgreifende Auswirkungen auf die Lebensqualität haben. Wichtig ist die aktuelle Beobachtung in klinischen Prüfungen und Observationsstudien, daß die HRT im Hinblick auf das Hüftgelenk eine vergleichsweise schwächere Wirkung zeigt. Schenkelhalsfrakturen treten aber vor allem bei Frauen jenseits des 75. Lebensjahres auf, also zu einem Zeitpunkt, wenn klinisch nur noch selten eine HRT in Betracht gezogen wird [29].

Bei der Entscheidung, welche medikamentöse Intervention zum Schutz gegen Osteoporose erfolgen soll, müssen die Vor- und Nachteile der langfristigen HRT gegeneinander abgewogen werden. Vorteile und Risiken, die sich nicht auf den Knochen beziehen, wurden vor allem aus Observationsstudien berichtet, z. B. ein vermindertes Risiko für koronare Herzkrankheit [30], wobei es keine aktuelle Evidenz für den Nutzen der Sekundärprävention gibt [22]. Andererseits fanden sich aber auch Verdachtsmomente für ein erhöhtes Risiko für Mammakarzinom [31] und venöse Thromboembolien [22], die den bekannt günstigen Wirkungen auf die klimakterischen Symptome gegenüberzustellen sind.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die in der Literatur vorliegende Evidenz belegt für unterschiedliche HRT-Regime unter Einsatz von Östradiolverbindungen, CEE oder Tibolon eine dosisabhängige günstige Wirkung auf die BMD,

die nicht auf ein bestimmtes Lebensalter in der Postmenopause beschränkt ist. Der ideale Zeitpunkt für die Therapieeinleitung und die optimale Dauer der Therapie sind noch unklar. Gestagene haben weder einen abschwächenden noch einen verstärkenden Effekt auf die Östrogenwirkungen. Bisher gibt es keine Studien, in denen die Anti-Fraktur-Wirkung der HRT als primäres Zielkriterium untersucht wurde. Aus den Ergebnissen von Observationsstudien kann geschlossen werden, daß die HRT das Risiko für Schenkelhalsfrakturen bei jeder Östrogenanwenderin um mindestens 25 % senkt. Aufgrund des Fehlens spezifischer Frakturstudien und der eher seltenen Anwendung der ERT/HRT in der späten Postmenopause – also dem Lebensalter, in dem das Risiko für Frakturen besonders hoch ist [32] – stellt sich die Frage, warum die ERT/HRT als die Maßnahme der ersten Wahl für die Osteoporoseprävention gilt. Die unzureichende Datenlage läßt sich nur durch Frakturstudien mit unterschiedlichen Typen und Dosierungen oraler und nichtoraler Östrogenverbindungen, möglichst unter Einbeziehung von Strategien der Prävention von Stürzen [33] und Ernährungsumstellung, verbessern.

References:

- Macedo JM, Macedo CR, Elkins H, de Oliveira IR. Meta-analysis about efficacy of anti-resorptive drugs in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Pharm Therapeut* 1998; 23: 345–52.
- O'Connell D, Robertson J, Henry D, Gillespie W. A systematic review of the skeletal effects of estrogen therapy in postmenopausal women. II. An assessment of treatment effects. *Climacteric* 1998; 1: 112–23.
- Eiken P, Kolthoff N, Nielsen SP. Effect of 10 years' hormone replacement therapy on bone mineral content in postmenopausal women. *Bone* 1995; 19 (Suppl): 191–3.
- Komulainen M, Kröger H, Tuppurainen MT, et al. Prevention of femoral and lumbar bone loss with hormone replacement therapy and vitamin D3 in early postmenopausal women: a population-based 5-year randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 546–52.
- 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.
- Delmas PD, Pörnell B, Felsenberg D, et al, for the International Study Group. A dose-ranging trial of a matrix transdermal 17 β -estradiol for the prevention of bone loss in early postmenopausal women. *Bone* 1999; 24: 517–23.
- Hirvonen E, Cacciatore B, Wahlström T, Rita H, Wilén-Rosenqvist G. Effects of transdermal oestrogen therapy in postmenopausal women: a comparative study of an oestradiol gel and an oestradiol delivering patch. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (Suppl 16): 26–31.
- Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. *Ann Int Med* 1999; 130: 897–904.
- Lindsay RD, Hart DM, MacLean A, Garwood J, Clark AC, Kraszewski A. Bone loss during oestriol therapy in postmenopausal women. *Maturitas* 1979; 1: 279–85.
- Cheng GJ, Liu JL, Zhang Q, Ye HF, Wang ZQ, Pan HP. Prospective double-blind study of CEE and E3 in peri- and postmenopausal women: effects of bone loss and lipoprotein lipids. *Chin Med J* 1992; 105: 929–33.
- Itoi H, Minakami H, Sato I. Comparison of the long-term effects of oral estriol with the effects of conjugated estrogen, 1 α -hydroxy-vitamin D3 and calcium lactate on vertebral bone loss in early menopausal women. *Maturitas* 1997; 28: 11–7.
- Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, et al, for the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *New Engl J Med* 1998; 338: 485–92.
- Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3076–81.
- Alexandersen P, Riis BJ, Christiansen C. Monofluorophosphate combined with hormone replacement therapy induces a synergistic effect on bone mass by dissociating bone formation and resorption in postmenopausal women: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3013–20.
- Abdalla H, Hart DM, Lindsay R, Leggate I, Hooke A. Prevention of bone loss in postmenopausal women by norethisterone. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 789–92.
- Dören M, Reuther G, Minne HW, Schneider HPG. Superior compliance and efficacy of continuously combined oral estrogen-progestogen replacement therapy in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 73: 1446–51.
- Leonetti H, Longo S, Anastasi JN. Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 225–8.
- Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbro J, Rosenqvist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2419–22.
- Pavlov PW, Ginsburg J, Kicovic PM, van der Schaaf DB, Prelevic G, Coelingh Bennink HJT. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with and without previous fractures. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 230–7.
- Lindsay RD, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 1980; 2: 1151–4.
- Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckmann M. Estrogen replacement therapy I: a 10-year prospective study in the relationship to osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 277–81.
- 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.
- Komulainen MH, Kröger H, Tuppurainen MT, et al. HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women: a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998; 31: 45–54.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Int Med* 1992; 117: 1016–37.
- Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, et al, on behalf of the Swedish Hip Fracture Study Group. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. *BMJ* 1998; 16: 1858–63.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535–41.
- 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. *JAMA* 1999; 282: 1344–52.

Priv.-Doz. Dr. med. Martina Dören

Martina Dören schloß ihr Medizinstudium an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster (Deutschland) mit der Approbation und der Promotion zum Dr. med. ab. Sie ist Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe mit dem Spezialgebiet Reproduktionsendokrinologie. Prof. Dören ist z. Zt. Gastprofessorin an der Abteilung Gynäkologie, Geburtshilfe und Familienplanung am King's College Hospital in London (Großbritannien).

Prof. Dören hat mehr als 180 wissenschaftliche und informative Artikel in anerkannten medizinischen Fachzeitschriften sowie 26 Fachkapitel und zwei Lehrbücher zum Thema Menopause veröffentlicht. Sie ist Sekräterin der Deutschen Menopause Gesellschaft und sitzt im wissenschaftlichen Beirat der International Osteoporosis Foundation.

Korrespondenzadresse:

*Priv.-Doz. Dr. med. Martina Dören
King's College Hospital
Department of Family Planning
100 Denmark Hill
London SE5 9RS, UK
E-Mail: martina@doeren.fsnet.co.uk*



28. Ettinger B, Black D, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. JAMA 1999; 282: 637–45.
29. Dören M, Schneider HPG. The impact of different HRT regimens on compliance. Int J Fertil Menop S 1996; 41 (Suppl 1): 362–71.
30. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. Annu Rev Public Health 1998; 19: 55–72.
31. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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.
32. Dören M. An assessment of hormone replacement therapy to prevent postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 1999; (Suppl 2): 53–61.
33. Close J, Ellis M, Hooper R, Glucksman E, Jackson S, Swift C. Prevention of falls in the elderly trial (PROFET). a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353: 93–7.

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