

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Hormonersatztherapie nach WHI -
und Million Women Study -
Konsequenzen für die Praxis**

Boschitsch E

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2003; 10 (4), 50-54

Homepage:

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

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

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

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 NACH WHI- UND MILLION WOMEN STUDY – KONSEQUENZEN FÜR DIE PRAXIS

Die Hormonsubstitution (HRT) dominiert weiterhin die Schlagzeilen. Kaum hatte sich die Aufregung nach der Publikation der „Women's Health Initiative“ (WHI) im Sommer des vergangenen Jahres gelegt, erhitzen heuer die Daten der „Million Women Study“ neuerlich die Gemüter [1, 2]. Wie gefährlich ist die HRT? Wie gefährlich sind die Zahlentricks mit Studiendaten? Gibt es noch offenen wissenschaftlichen Diskurs oder nur mehr versteckte misogynistische Propaganda?

Vieles erinnert an die Geschichte der Pille. Kein Wunder, ist doch erstens dieselbe Generation und sind zweitens ganz ähnliche Themen von enormer gesellschaftspolitischer Bedeutung betroffen: Frauen schützen sich mit Hormonpräparaten vor ungewollten Schwangerschaften und vor klimakterischen und postmenopausalen Beschwerden, steigern ihre Lebensqualität und ihr Selbstbewusstsein, fördern ihre berufliche Karriere und ihre sexuelle Emanzipation.

Ob Pille oder HRT: anfangs dominiert die Euphorie, dann folgen widersprüchliche Daten zu Nebenwirkungen und Risiken, schließlich bleibt die nüchterne Realität. Die Bilanz für die Pille kann sich sehen lassen. Für die Hormonsubstitution wird es nicht anders sein. Für sie aber ist mancherorts das Stadium der Euphorie gerade erst zu Ende gegangen; zum Beispiel in den USA, wo man ältere postmenopausale, großteils übergewichtige und adipöse Frauen mit einer völlig ungeeigneten HRT vor kardiovaskulären Erkrankungen schützen wollte.

KARDIOVASKULÄRE PRÄVENTION

Mit gigantischem finanziellem Aufwand der staatlich subventionierten Women's Health Initiative (WHI) sollten in einem Studienarm des Großprojektes 8,5 Jahre lang bei 16.600 gesunden Frauen im Alter zwischen 50 und 79 (!) Jahren Nutzen

und Risiko des in den USA am häufigsten verwendeten oralen Hormonpräparates im Vergleich mit Placebo überprüft werden [1]. Dieses Präparat besteht aus einer Kombination von 0,625 mg konjugierten equinen Östrogenen (CEE) und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA). Nach einer mittleren Dauer von 5,2 Jahren wurde besagter Studienarm wegen des den Nutzen übersteigenden Risikos abgebrochen.

Die wesentlichen Resultate waren, unter Berücksichtigung der für die Einleitung einer HRT atypischen Ausgangssituation, nicht überraschend: eine signifikante Steigerung venöser Thromboembolien, eine signifikante Reduktion osteoporotischer Frakturen, eine nicht signifikante Steigerung invasiver Mammakarzinome und eine nicht signifikante Reduktion kolorektaler Karzinome.

Seit der Publikation der WHI-Daten im Juli 2002 [1] tragen Scharen von „Expertinnen und Experten“ aus Medizin und Medien die Kunde in unsere Wart- und Wohnzimmer: Hormone sind gefährlich! Unter dem Deckmantel der Evidence Based Medicine (EBM) [3] wurden die zwar teuer erworbenen, aber keineswegs wertvollen Daten innerhalb der Ärzteschaft vermarktet. Die Verpackung war blendend: randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studie zur primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, großes Patientenkollektiv, lupenreine Statistik; der Inhalt war eine „Mogelpackung“: Frauen in diesem Alter (66 % waren über 60, 21 % sogar über 70 Jahre alt) beginnen normalerweise nicht mit einer HRT; 35 % waren übergewichtig (BMI > 25), 34 % sogar adipös (BMI > 30); 36 % wurden wegen einer Hypertonie, mehr als 4 % wegen Diabetes, 13 % wegen Hypercholesterinämie medikamentös behandelt, usw. Die Bedingungen zur primären Prävention waren damit nicht gegeben, denn die Patientinnen waren, übrigens auch entgegen dem Versprechen im Titel der Publikation, nicht gesund.

Frauen mit diesen Risikofaktoren hätten entweder keine oder ganz andere Formen der HRT erhalten sollen. Viele von ihnen hatten wahrscheinlich wegen des Übergewichts/der Adipositas und der damit einhergehenden hohen Aromataseaktivität genügend endogen produzierte Östrogene. Der additive Effekt der Substitution führt in einer solchen Situation zunächst zu einer relativen Überdosierung mit entsprechenden Reaktionen der Zielgewebe. Am Endometrium z. B. reicht dann die relativ niedrig gewählte Gestagen-dosierung nicht mehr aus, um das bei der kontinuierlich-kombinierten HRT gewünschte inaktive Stadium zu induzieren. Die Folge sind vermehrte Schmier- und Durchbruchblutungen. Das erklärt die – hauptsächlich „wegen persistierender Blutungsstörungen“ – höchst unterschiedliche „Entblinderungsrate“ in der HRT-Gruppe (40,5 %) und der Placebogruppe (6,8 %); d. h. das Doppelblind-Design wurde aufgehoben, um die Patientinnen behandeln zu können und die Studie wurde *de facto* als kontrollierte Beobachtungsstudie fortgeführt. Vor allem aber wird damit eindrucksvoll das irrealer Studiendesign offenbar: denn die durchschnittliche Blutungsrate liegt in der Praxis und in Studien mit realen Selektionskriterien und Behandlungsregimen zwischen 10 und 15 %.

In der WHI-Studie wurden weder vor Therapiebeginn noch während der Beobachtungszeit Estradiol- (E_2 -) Serumspiegel bestimmt und es wurden keine vaginalsonographischen Kontrollen des Endometriums durchgeführt. Eine, aus unserer Sicht, unverständliche und unverantwortliche Vorgangsweise, sowohl für die Praxis als auch selbstverständlich im Rahmen einer Studie.

Darüber hinaus waren zum Zeitpunkt der WHI-Studienplanung, 1991–1992, jene europäischen Daten bereits publiziert, die eindeutig die Nachteile oral verabreichter Östrogene, besonders CEE, gegenüber transkutan (mittels Pflaster oder Gel) verabreichtem

E₂ bei Frauen mit den beschriebenen Risikofaktoren unterstrichen [4, 5]. Davon betroffen ist generell die hepatische Proteinsynthese, die durch orales CEE am stärksten, durch orales E₂ weniger und durch transkutanes E₂ praktisch nicht stimuliert wird. Beispielsweise steigen die Spiegel des Angiotensinogens, dessen Konzentration als Substrat des Renins über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System die Blutdruckregulation beeinflusst, unter CEE auf das 2,5fache [5] bzw. um 180% [6], während sie unter transkutanem E₂ unverändert bleiben. Eine Reihe von neueren Vergleichsstudien bestätigt die schon lange beobachtete Erhöhung der Gerinnungsaktivität und der Inzidenz venöser Thromboembolien (VTE) unter oraler Östrogensubstitution und zeigt gleichzeitig, daß die transkutanen Verabreichungsformen keinen nachteiligen Einfluß auf die Hämostase haben [7–13].

Die Vorstellung, man könne bei 60- oder 70jährigen Patientinnen mit hochgradig atherosklerotisch veränderten Gefäßen die gleichen kardioprotektiven Effekte wie bei perimenopausalen Frauen erzielen, ist naiv. Studien an Makaken zeigen, daß dieser Effekt nur in den frühen Stadien der Atherogenese bei weitgehend intaktem Endothel, nicht aber bei manifester Atherosklerose gegeben ist [14].

Auch die Effekte verschiedener Gestagene auf die Blutgefäße von Makaken werden seit vielen Jahren von derselben Arbeitsgruppe studiert. Die dort gewonnenen Erkenntnisse sind für die Planung klinischer Studien besonders wertvoll, weil die pathophysiologischen Abläufe in der Entwicklung atheromatöser Plaques und deren Beeinflussung durch Sexualsteroiden beim Menschen sehr ähnlich sind. Seit langem ist z. B. bekannt, daß E₂ die Größe atheromatöser Plaques, die bei diesen Affen unter Fütterung einer fettreichen Diät entstehen, um 50 % reduziert und daß mikronisiertes Progesteron die-

sen positiven Effekt nicht antagonisiert [15]. Mit der in der WHI-Studie verwendeten Kombination CEE + MPA hingegen bleiben die Plaques gleich groß wie in der Kontrollgruppe: CEE allein reduziert zwar ihre Ausdehnung um 72 %, MPA macht diesen Effekt jedoch wieder zunichte [16]. Dafür gibt es plausible Gründe: MPA bindet mit hoher Affinität an Glukokortikoid-Rezeptoren [17] und stimuliert die Synthese von Thrombin-Rezeptoren in der glatten Gefäßmuskulatur, wodurch die prokoagulatorische Wirkung des Thrombins ansteigt und die Gerinnungskaskade aktiviert wird [18]. In einem in vitro-System, in welchem die Proliferation glatter Muskelzellen der Koronararterien – ein entscheidender Schritt in der initialen Phase der Atherosklerose – gemessen werden kann, reduziert E₂ das Wachstum und die Zahl der Zellen; MPA antagonisiert jedoch diese E₂-Wirkung, während sich, im direkten Vergleich dazu, Norethisteronacetat (NETA) neutral verhält [19].

In einer Studie, in die nur Frauen mit mindestens zwei kardiovaskulären Risikofaktoren aufgenommen wurden – ein ähnliches Kollektiv also wie in der WHI-Studie –, konnten mit Estradiolvalerat (EV) allein und mit der Kombination EV + dem Gestagen Cyproteronacetat (CPA) die gleichen signifikanten Verbesserungen der Gefäßfunktion (↑Vasodilatation, ↑Blutfluß, ↓Endothelin-1) gemessen werden [20]. Ähnliche Ergebnisse mit EV und EV + CPA konnten bei einem Kollektiv ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren gefunden werden [21]. Offenbar schränkt also auch CPA die kardioprotektive Wirkung von E₂ nicht ein.

PRÄVENTION DER OSTEOPOROSE

Der Nachweis einer signifikanten Reduktion osteoporotischer Frakturen in einer randomisierten, kontrollierten Studie war nur eine Frage der Zeit. Denn man weiß zwar seit Ende der

siebziger Jahre aus zahlreichen großen Beobachtungsstudien um die Abnahme vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen unter HRT [22–24], hat sich aber lange Zeit mit dem Surrogatparameter der (mittels Dualphotonenabsorption gemessenen) Knochendichte als „Endpunkt“ begnügt. Erst als im Vergleich mit den Bisphosphonaten die gleich gute Wirksamkeit der HRT offenkundig wurde [25, 26], wurde die Fraktur als Basis für die Evidenz einer wirksamen Therapie bzw. Prävention zum Standard erklärt. Nunmehr liegen also die Frakturdaten vor [1, 27] und untermauern den Stellenwert der HRT als nicht nur höchst effiziente, sondern auch besonders kostengünstige Form der Prävention und Therapie bei Osteoporose und Osteopenie.

Ebenso wie die Daten zur Prävention der Osteoporose war das reduzierte relative Risiko für Kolon- und Rektumkarzinome erwartet worden. Ihre Reduktion unter HRT war aus Beobachtungsstudien der neunziger Jahre [28, 29] bekannt und wurde mit der WHI-Studie bestätigt [1]. Bei Patientinnen mit familiärer Belastung und Risikofaktoren für kolorektale Karzinome sollte man diese relative Indikation beachten. In den Diskussionen zur HRT gehen solche Ergebnisse jedoch fast immer unter. Die beherrschenden Themen sind verständlicherweise das kardiovaskuläre Risiko und vor allem das Mammakarzinom.

MAMMAKARZINOM

Hinsichtlich des Mammakarzinoms hat die WHI-Studie keine neuen Erkenntnisse gebracht: Das zwar nicht signifikante, aber viel diskutierte RR von 1,26 (CI 0,83–1,92) in der HRT-Gruppe war in dieser Größenordnung bekannt. In-situ-Karzinome wurden in der HRT- und Placebo-Gruppe etwa gleich häufig diagnostiziert. Die Mortalität war nicht erhöht [1]. Anders in der „Million Women Study“ [2]: Dort wird erstmals eine gering

erhöhte Mortalität während einer laufenden HRT beschrieben (RR 1,22 [CI 1,05–1,41], nicht signifikant). Dort liest man aber auch, daß die durchschnittliche Überlebenszeit der am Mammakarzinom verstorbenen Frauen nach Diagnose 1,7 (!) Jahre beträgt.

Im Rahmen des „National Health Service Breast Screening Programme“ wurde per Fragebogen das Brustkrebsrisiko verschiedener HRT-Varianten in Großbritannien bei postmenopausalen Frauen im Alter von 50 bis 64 Jahren erhoben. Die Daten von knapp 829.000 Frauen wurden in der „Million Women Study“ ausgewertet. Etwa die Hälfte hatte in der Vergangenheit eine HRT angewendet oder wendet derzeit eine HRT an. Das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, war nur während laufender Therapie, nicht aber nach deren Beendigung erhöht (RR 1,66; CI 1,58–1,75). Es wurden verschiedene Dosierungen von CEE und E₂ (oral und transdermal) mit sequentiellen und kontinuierlichen Kombinationen dieser Östrogene plus MPA, Norethisteron oder Norgestrel/Levonorgestrel sowie mit Tibolon verglichen. Während der Therapie mit Östrogenen allein, den 3 verschiedenen Östrogen-Gestagen-Kombinationen und Tibolon betrug das RR 1,3 (CI 1,21–1,40), 2,0 (CI 1,88–2,12) und 1,45 (1,25–1,68). Für die untersuchten Östrogen-Gestagen-Kombinationen wird z. B. in der Altersgruppe der 65jährigen eine durchschnittliche Zunahme um 6 Karzinome pro 1.000 Frauen angegeben, d. h. in diesem Alter sind laut Schätzung der Autoren 50 Karzinome ohne HRT und 56 Karzinome mit den Östrogen/Gestagen-Kombinationen zu erwarten.

Die während HRT zusätzlich aufgetretenen Karzinome beziehen die Autoren seltsamerweise nicht auf die in Großbritannien, sondern auf die in sog. „entwickelten Ländern“ bei Frauen ohne HRT aufgetretenen Karzinome [30]. Das ist angesichts der unterschiedlichen Inzidenz in diesen

Ländern eine ungewöhnliche Vorgangsweise mit fragwürdiger Aussagekraft. Die Zahlen der während HRT zusätzlich aufgetretenen Karzinome sind auch deswegen heftig umstritten, weil in der statistischen Analyse die Beziehung zwischen Lebensalter und Therapiedauer nicht angeführt und vermutlich nicht berücksichtigt wurde.

Wegen des deutlichen Unterschiedes zwischen dem Risiko der Östrogenmonotherapie gegenüber jenem der untersuchten Östrogen-Gestagen-Kombinationen (RR 1,3 vs. 2,0) hat eine Diskussion über eine eventuelle Renaissance der Östrogenmonotherapie bei erhaltenem Uterus, eventuell auch mit seltenen, z. B. im Abstand von 3 bis 6 Monaten, ausgelösten Abbruchblutungen begonnen. Voraussetzung dafür wäre ein entsprechend engmaschiges Vaginosonographie-Monitoring. Schließlich ist auch der lokale Endometriumschutz mit gestagenhaltigen intrauterinen Systemen eine interessante Alternative.

Die bis heute verlässlichsten Daten zum Zusammenhang zwischen HRT und Mammakarzinom stammen aus einer Reanalyse von 51 epidemiologischen Studien mit insgesamt mehr als 160.000 Frauen aus dem Jahre 1997 [31]. Spätestens seit damals ist der langsame Anstieg des RR der Mammakarzinom-Inzidenz mit zunehmender Anwendungsdauer allgemein bekannt. Das RR steigt ähnlich wie unter endogener Östrogen-Produktion bei späterer Menopause, aber z. B. geringer als bei mäßigem Alkoholkonsum [32, 33] oder Übergewicht [34]. Dafür wird eine meist über Jahre bis Jahrzehnte anhaltende, relativ erhöhte Östrogenexposition bestehender Tumore verantwortlich gemacht [35]. Der „Risikofaktor HRT“ muß also in Relation zu anderen Risikofaktoren, wie auffälliger Familienanamnese, Alkoholkonsum und Übergewicht, individuell beurteilt werden. Wie wichtig, besonders im Zusammenhang mit Übergewicht (↑Aromataseaktivität), die Bestimmung der E₂-

Blutspiegel vor und während einer HRT ist, zeigt die positive Korrelation zwischen steigenden E₂-Konzentrationen und steigender Mammakarzinom-Inzidenz [36, 37].

FAZIT

Welche Lehren sollen wir nun aus den Publikationen der WHI- und der „Million Women“-Studie [1, 2] ziehen und wie sollen wir sie in unserer Praxis umsetzen?

1. Die WHI-Daten beziehen sich ausschließlich auf CEE + MPA und sind – wie die Autoren selbst betonen – nicht auf andere Wirkstoffkombinationen und Verabreichungsformen übertragbar.
2. Die Prävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen ist keine und war auch nie eine kausale Indikation für eine HRT. Wenn kardiovaskuläre Risikofaktoren bestehen, ist zu berücksichtigen, daß
 - 2.1. die transkutane Verabreichung von Östrogenen im Gegensatz zur oralen keinen nachteiligen Einfluß auf die Hämostase hat,
 - 2.2. verschiedene Gestagene die Gefäßfunktion unterschiedlich beeinflussen und
 - 2.3. ein präventiver Effekt nur bei weitgehend intaktem Endothel (in der Perimenopause), nicht aber bei manifester Atherosklerose (in der späten Postmenopause) zu erwarten ist [38].
3. Vor Beginn einer HRT müssen für jede Patientin, unter Zuhilfenahme anamnestischer, klinischer, apparativer und laborchemischer Parameter, die Indikationen genau definiert und die Risikofaktoren kritisch bewertet werden. Die bekannten Partial- bzw. Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe müssen dahingehend berücksichtigt werden.
4. Während einer HRT müssen regelmäßig gynäkologische (inklusive vaginalsonographische), mammogra-

phische und laborchemische Untersuchungen durchgeführt werden.

4.1. Nicht zuletzt wegen des Mammakarzinom-Risikos sind Kontrollen der E₂-Serumspiegel in halbjährigen Abständen sinnvoll. Sie sind die derzeit am besten geeigneten und kostengünstigsten Parameter, um eine zu hohe Östrogen-Exposition des Brustdrüsengewebes möglichst früh zu erkennen. Eine eventuell notwendige Änderung der Therapie (Dosisanpassung, Präparatwechsel) kann damit rechtzeitig vorgenommen werden.

4.2. Gynäkologische Untersuchungen sollen in halb- bis einjährigen und Mammographien in einjährigen Intervallen durchgeführt werden.

In Österreich bemühen wir uns seit jeher um ein individualisiertes und differenziertes Vorgehen und entsprechen damit längst der von der Internationalen Menopausengesellschaft nach der WHI-Publikation herausgegebenen Empfehlung: „Ärzte sollen ihre Patientinnen auf einer individuellen Basis beraten und jene HRT auswählen, die den charakteristischen Eigenschaften, Bedürfnissen und Vorstellungen der einzelnen Frau entspricht.“ [39]

Literatur:

- 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.
- Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71–2.
- De Lignieres B, Basdevant A, Thomas G, Thalabard JC, Mercier-Bodard C, Conard J, Guyene TT, Mairon N, Corvol P, Guy-Grand B, et al. Biological effects of estradiol-17 beta in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 536–41.
- Dupont A, Dupont P, Cusan L, Tremblay M, Rioux J, Cloutier D, Mailloux J, De Lignieres B, Gutkowska J, Boucher H, et al. Comparative endocrinological and clinical effects of percutaneous estradiol and oral conjugated estrogens as replacement therapy in menopausal women. *Maturitas* 1991; 13: 297–311.
- Elkik F, Gompel A, Mercier-Bodard C, Kuttann F, Guyenne PN, Corvol P, Mauvais-Jarvis P. Effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens on the level of plasma proteins and triglycerides in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 888–92.
- Kessler CM, Szymanski LM, Shamsipour Z, Muesing RA, Miller VT, LaRosa JC. Estrogen replacement therapy and coagulation: relationship to lipid and lipoprotein changes. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 326–31.
- Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3071–8.
- van Baal WM, Emeis JJ, van der Mooren MJ, Kessel H, Kenemans P, Stehouwer CD. Impaired procoagulant-anticoagulant balance during hormone replacement therapy? A randomised, placebo-controlled 12-week study. *Thromb Haemost* 2000; 83: 29–34.
- Hoiibraaten E, Os I, Seljeflot I, Andersen TO, Hoifstad A, Sandset PM. The effects of hormone replacement therapy on hemostatic variables in women with angiographically verified coronary artery disease: results from the estrogen in women with atherosclerosis study. *Thromb Res* 2000; 98: 19–27.
- Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, Virkamaki A, Hovatta O, Hamsten A, Taskinen MR, Yki-Jarvinen H. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001; 85: 619–25.
- Decensi A, Omodei U, Robertson C, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, Ramazzotto F, Johansson H, Mora S, Sandri MT, Cazzaniga M, Franchi M, Pecorelli S. Effect of transdermal estradiol and oral conjugated estrogen on C-reactive protein in retinoid-placebo trial in healthy women. *Circulation* 2002; 106: 1224–8.
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–32.
- Clarkson TB. The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? *Int J Fertil Womens Med* 2002; 47: 61–8.
- Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, Koritnik DR, Parks JS, Wolfe MS, Clarkson TB. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arterioscler* 1990; 10: 1051–7.
- Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 217–21.
- Kuhl H. Neue Gestagene – ihre Vor- und Nachteile. *Ther Umsch* 2001; 58: 527–33.
- Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104: 2826–31.
- Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Effect of medroxyprogesterone acetate and norethisterone on serum-stimulated and estradiol-inhibited proliferation of human coronary artery smooth muscle cells. *Meno-pause* 2001; 8: 5–9.
- Vitale C, Fini M, Leonardo F, Rossini P, Cerquetani E, Onorati D, Rosano GM. Effect of estradiol valerate alone or in association with cyproterone acetate upon vascular function of postmenopausal women at increased risk for cardiovascular disease. *Maturitas* 2001; 40: 239–45.
- Mares P, Dauzat M, Abramovici Y. Hormone replacement therapy with estradiol valerate and cyproterone acetate: effects on endothelium-dependent vasodilatation and arterial wall compliance. *Maturitas* 2002; 42: 45–53.
- Hutchinson TA, Polansky SM, Feinstein AR. Post-menopausal oestrogens protect against fractures of hip and distal radius. A case-control study. *Lancet* 1979; 2: 705–9.
- Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 1980; 2: 1151–4.
- Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1169–74.
- Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, Davis JW, McClung MR, Balske A, Coupland C, Sahota O, Kaur A, Daley M, Cizza G. Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss: four-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 935–42.
- Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW, Emkey R, Meunier PJ, Miller SS, Mulloy AL, Recker RR, Weiss SR, Heyden N, Musliner T, Suryawanshi S, Yates AJ, Lombardi A. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 720–6.
- Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891–7.
- Chute CG, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE. A prospective study of reproductive history and exogenous estrogens on the risk of colorectal cancer in women. *Epidemiol* 1991; 2: 201–7.
- Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ.

Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106: 574–82.

30. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, eds. Cancer incidence in five continents, vol VIII. International Agency for Research on Cancer Scientific Publications, Lyon, 2002.

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. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Howe GR, Marshall JR, Miller AB, Potter JD, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Alcohol and

breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998; 279: 535–40.

33. Chen WY, Colditz GA, Rosner B, Hankinson SE, Hunter DJ, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE. Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Ann Intern Med* 2002; 137: 798–804.

34. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Henneskens CH, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997; 278: 1407–11.

35. Hormone replacement therapy and cancer. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 453–65.

36. Hankinson SE, Willett WC, Manson JE, Colditz GA, Hunter DJ, Spiegelman D, Barbieri RL, Speizer FE. Plasma sex steroid hormone levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1292–9.

37. The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 606–16.

38. Speroff L. The impact of the Women's Health Initiative on clinical practice. *J Soc Gynecol Invest* 2002; 9: 251–3.

39. Schneider HP. The view of The International Menopause Society on the Women's Health Initiative. *Climacteric* 2002; 5: 211–6.

Korrespondenzadresse:

Prim. Dr. Ewald Boschitsch
Ambulatorium KLIMAX – Ambulatorium
für Klimakterium und Osteoporose
A-1060 Wien, Linke Wienzeile 56
E-mail: klimax@chello.at
Homepage: www.klimax.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

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](#)