

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

BIRKHÄUSER M, DE GEYTER CH, KELLER PJ, LUZUY F
*Recommandations de la Societe Suisse de Menopause: Prise de
position sur la therapie hormonale postmenopausique apres la WHI
et la HERS*

Journal für Menopause 2003; 10 (1) (Ausgabe für Schweiz), 9-12

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



Recommandations de la Société Suisse de Ménopause: Prise de position sur la thérapie hormonale postménopausique après la WHI et la HERS*

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

L'indication classique pour une hormonothérapie est le traitement des symptômes climactériques. HERS et WHI, deux études randomisées, double-aveugles, contrôlées par placebo, ont examiné la question si une hormonothérapie se prête aussi à la prévention des maladies cardiaques coronariennes comme le font supposer la majorité des études d'observation publiées jusqu'à maintenant. Cette prise de position essaie de démontrer les conséquences pratiques découlant des données aujourd'hui disponibles.

Que sont la HERS et la WHI ?

HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, JAMA 1998; 280: 605–13): La HERS était une étude américaine, randomisée, double-aveugle, contrôlée par placebo, sur l'effet d'une thérapie hormonale continue-combinée (= THCC: 0,625 mg d'estrogènes équine conjuguées [CEE] + 2,5 mg d'acétate de médroxy-progéstérone [MPA]/jour) chez des femmes ménopausées (n = 2763) souffrant de maladies cardiaques coronariennes documentées (MCC). Leur âge moyen était de 67 ans, allant de 55 à 79 ans. L'étude initiale (HERS I) prit fin après une durée moyenne de 4,1 ans. Elle a été poursuivie de manière ouverte (HERS II) à la suite d'une analyse *post-hoc* suggérant un risque accru d'incidents coronariens durant la première année, mais un risque diminué durant les 3 à 5 années suivantes. Les participantes furent priées de poursuivre leur traitement attribué (soit THCC ou pas d'hormones actives). Au total 93 % des participantes de la HERS I (n = 2321) continuèrent leur traitement encore pour 2,7 années (durée moyenne totale: 6,8 ans). L'ensemble des femmes ayant suivi leur thérapie hormonale (TH) au minimum à 80 % diminua de 81 % la première année à 45 % la sixième année; dans le groupe placebo l'application de la thérapie hormonale augmenta de 0 % la première année à 8 % la sixième année.

WHI (Women's Health Initiative, JAMA 2002; 288: 321–33): La WHI fut entreprise en Amérique en tant qu'étude multicentrique, sponsorée par le NIH en 1993. Elle est composée de 3 études cliniques cohérentes et d'une étude d'observation chez des femmes postménopausées entre 50 et 79 ans (âge moyen 63,2 ans) apparemment en bonne santé. Des 373.000 femmes contactées, seules 5 % d'entre elles ont accepté de participer à l'étude, de sorte que celle-ci n'est pas représentative pour l'ensemble de la population. Au début de l'étude 7,7 % des femmes souffraient d'une maladie cardio-vasculaire, 35 % d'une hypertension traitée ou non-traitée, et plus de 25 % pre-

naient soit une statine ou de l'aspirine. L'étude randomisée, double-aveugle et contrôlée par placebo comporte une branche placebo (n = 8102) et une branche avec le THCC (0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA/jour) chez des femmes avec un utérus intact (n = 8506). Un troisième groupe de femmes ayant subi une hystérectomie reçoit de la CEE uniquement (n = 10.739). Dans le groupe de la THCC, 33,4 % des femmes étaient âgées de 50 à 59 ans, 45,3 % entre 60 et 69 ans, et 21 % de 70 à 79 ans. La branche de la THCC prit fin en juillet 2002 après une durée d'observation moyenne de 5,2 ans, le Data and Safety Monitoring Board américain (DSMB) ayant jugé la somme des risques trop élevée par rapport au bénéfice. A la fin de l'étude, le taux de drop-out pour le THCC était de 42 %, pour le placebo de 38 %. La partie de l'étude utilisant un traitement par estrogène seul est poursuivie, car le DSMB n'a pas constaté de prédominance des risques par rapport aux bénéfices, ceci pour un dosage de 0,625 mg de CEE/jour. D'autres études partielles de la WHI se poursuivent également, notamment celles qui s'occupent de la mémoire, de la démence, de l'alimentation basée sur un faible apport en matières grasses, ainsi que de l'importance du calcium et de la vitamine D.

Résultats cliniques importants de HERS et WHI

(RR = risque relatif; AR = risque absolu; CI = limites de confiance corrigées [WHI: n = nominales, c = corrigées] significatif = s.; non-significatif = n.s.; "HERS" = résultats de HERS + HERS II)

Effet sur le risque de maladies coronariennes

WHI: RR 1,29 (CI [n] 1,02–1,63); 29 % risque augmenté (s.); AR 0,37 % vs. 0,30 % (37 vs. 30 événements/année par 10.000 femmes)

HERS: RR 0,99 (CI 0,84–1,17); 1 % risque diminué (n.s.); AR 3,66 % vs. 3,68 % (366 vs 368 événements/année par 10.000 femmes)

Durant la première année de traitement, le risque d'une maladie cardiovasculaire augmenta dans la WHI et dans la HERS, mais le risque de la maladie cardiovasculaire n'était plus élevé de manière significative durant les années consécutives.

Effet sur le risque d'un accident cérébro-vasculaire

WHI: RR 1,41 (CI [n] 1,02–1,63); 41 % risque augmenté (s.); AR 0,29 % vs. 0,21 % (29 vs. 21 événements/année par 10.000 femmes)

HERS: RR 1,09 (CI 0,88–1,35); 9 % risque augmenté (n.s.); AR 2,12 % vs. 1,95 % (212 vs. 195 événements/année par 10.000 femmes)

* Deutsche Fassung: <http://www.kup.at/menopause>

Effet sur le risque d'une maladie veineuse thromboembolique

WHI: RR 2,11 (CI [c] 1,26–2,82); 111 % risque augmenté (s.); AR 0,34 % vs. 0,16 % (34 vs. 16 événements/année par 10.000 femmes)

HERS: RR 2,08 (CI 1,28–3,55); 108 % risque augmenté (s.); AR 0,59 % vs. 0,28 % (59 vs. 28 événements/année par 10.000 femmes)

Effet sur le risque d'un cancer du sein

WHI: RR 1,26 (CI [n] 1,00–1,59); 26 % risque augmenté; AR 0,38 % vs 0,30 % (38 vs 30 événements/année par 10.000 femmes)

HERS: RR 1,27 (CI 0,84–1,94); 27 % risque augmenté (n.s.); AR 0,59 % vs. 0,47 % (59 vs. 47 événements/année par 10.000 femmes)

Effet sur le risque d'un cancer du colon

WHI: RR 0,63 (CI [c] 0,32–1,24); 37 % risque diminué (n.s.); AR 0,10 % vs. 0,16 % (10 vs. 16 événements/année par 10.000 femmes)

HERS: RR 0,81 (CI 0,46–1,45); 19 % risque diminué (n.s.); AR 0,25 % vs. 0,31 % (25 vs. 31 événements/année par 10.000 femmes)

Effet sur le risque de fractures ostéoporotiques

WHI: RR 0,66 (CI [c] 0,63–0,92); 34 % risque diminué (s.); AR 1,47 % vs. 1,91 % (147 vs. 191 événements/année par 10.000 femmes)

Signification

La HERS et la WHI se servent pour la THCC d'un dosage oral de 0,625 mg/jour de CEE combiné avec 2,5 mg/jour de MPA. La randomisation de la plupart des participantes n'a eu lieu que 10 ans au minimum après la ménopause. Ni dans l'une ni dans l'autre étude, on examina des femmes périménopausées ou des femmes ayant eu une ménopause prématurée (40 à 50 ans), ni des femmes ayant subi une ménopause précoce (< 40 ans). Les deux études ont examiné des groupes d'âge auquel en Europe ce n'est pas d'usage de commencer un THS (âge typique: 40 à 55 ans).

Pour comprendre la discussion sur les séquelles cardiovasculaires d'un THS, il est indispensable de faire la différence entre une prévention primaire et une prévention secondaire. La prévention primaire définit le début de la prophylaxie par des estrogènes chez la femme encore en bonne santé immédiatement après la ménopause. Par conséquent la prévention primaire succède immédiatement à la production antérieure d'estrogènes endogènes. Cette condition est remplie dans les études d'observations disponibles aujourd'hui, mais elle n'est pas respectée dans la WHI: à cause de l'âge avancé au début de l'étude (en moyenne de 63,2 ans) et des maladies préexistantes à ce moment, la WHI ne remplit pas les conditions requises dans les études d'observation antérieures sur la prévention primaire. HERS a été dessinée comme étude sur la prévention secondaire. On peut déduire de la WHI et l'HERS que le THS est contre-indiqué, s'il a pour but une prévention cardiovasculaire. Selon les grandes études d'observation de qualité, une prévention primaire par THS diminue le risque cardiovasculaire en moyenne de 35 %. La Nurses Health Study démontre que le bénéfice cardiovasculaire est plus important chez les femmes à haut risque personnel et familial que chez les femmes sans facteur de risque.

Une augmentation initiale significative du risque thromboembolique veineux a été observée dans les deux études.

Le risque de cancer du sein augmente, sous TH, proportionnellement avec la durée du traitement. Selon des données plus anciennes, l'augmentation annuelle du risque sous TE est de 2,1 % et correspond ainsi au risque d'une femme dont la ménopause aurait débuté une année plus tard. La WHI a montré une diminution significative du risque de fractures ostéoporotiques. Ceci correspond aux résultats d'études antérieures sur la réduction du risque de fractures sous TE et TH. En plus le risque de cancer du colon se trouve abaissé de manière non-significative dans la WHI.

Le risque de cancer du sein et de maladies cardiovasculaires dans la branche de la WHI utilisant les CEE seuls (poursuivie encore actuellement) n'a pas été publié. Cependant, après 5,2 années, la WHI n'a pas annoncé une augmentation du risque de cancer du sein ni de maladies cardiovasculaires.

Les limites de la WHI

La WHI n'a pas été conçue pour évaluer l'effet d'un THS sur les principales indications actuelles, c'est-à-dire sur le traitement du syndrome climatérique et sur l'amélioration de la qualité de vie, car elle a inclus des femmes plus âgées, pour la plupart sans troubles de ce genre. Ceci est également valable pour la HERS. La WHI n'observe pas non plus d'autres altérations dues à la ménopause qui pourraient être influencées de manière positive ou négative par un THS, tel que les fonctions cognitives, la maladie de Alzheimer et le diabète mellitus. Par contre, deux études secondaires de la WHI, la „WHI Memory Study“ (WHIMS) et la „WHI Study of Cognitive Aging“ (WHISCA), pourraient éventuellement contribuer à évaluer, si un THS influence positivement les altérations cognitives qui se manifestent avec l'âge.

Finalement, la WHI, comme les auteurs le soulignent d'ailleurs eux-mêmes, ne dit pas, si l'usage du 17-béta-estradiol, d'autres progestatifs fréquemment employés en Europe, d'autres formes galéniques (percutane, intranasal, subcutane) et d'autres schémas d'application donneraient d'autres résultats que la THCC appliquées dans la WHI et la HERS.

En Angleterre, la WISDOM (Women's International Study of long Duration Oestrogens after Menopause, utilisant la même combinaison de CEE/MPA que la HERS et la WHI) a été interrompue à la suite de la cessation de la branche THCC de la WHI pour des raisons scientifiques et pratiques (difficultés de recrutement), malgré que le bien des participantes n'aient jamais été en danger.

Recommandations pour la pratique clinique

1. Le traitement du syndrome climatérique et l'amélioration de la qualité de vie, manifestement affectée par un déficit en estrogènes, sont les indications principales pour un THS. Dans ces deux cas, le THS reste le moyen de traitement le plus efficace. Contre les troubles plus légers, il y a des alternatives telles que les produits à base de plantes ou les méthodes de médecine complémentaire.
2. Tout THS requiert une indication claire et une évaluation individuelle des bénéfices et des risques qui doit être entreprise en commun avec la patiente pleinement informée.
3. Pour un traitement court, on compte une période de 3 à 5 ans. Une TE ou TH ne doit être poursuivie que tant qu'une indication est donnée. Une thérapie à long terme est justifiée chez les femmes, dont les symptô-

mes ne peuvent être soulagés que par l'administration d'estrogènes, chez les femmes symptomatiques à risque d'ostéoporose élevé, et dans le but d'une prévention de l'ostéoporose uniquement, lorsque aucune alternative n'entre en ligne de compte. Surtout chez les femmes plus âgées la dose orale d'estrogènes peut être réduite à 0,3 mg de CEE/jour (ou 0,625 mg tous les 2 jours), respectivement à 1 mg de 17- β -estradiol/jour, ou bien à 25 μ g d'estradiol/jour par voie transdermique. Pour le tibolone, 1,25 mg semble être suffisant.

4. Les résultats de la WHI et de la HERS ne peuvent être reportés sur les femmes à ménopause prématurées (âgées de 40–50 ans) ou précoce (âgées de < 40 ans), ni sur les femmes ayant des symptômes péri- ou post-ménopausiques, ménopausée à l'âge habituel.
5. Un THS améliore les troubles urogénitaux et contribue à maintenir une sexualité épanouie en traitant la dyspareunie. En l'absence d'indication systémique, les estrogènes peuvent être appliqués localement.
6. L'effet d'un THS sur la libido est controversé, mais il existe des données révélant un effet bénéfique d'une administration de tibolone ou d'androgènes.
7. Sous THS les douleurs non-spécifiques des articulations et des membres, fréquentes en péri/postménopause, diminuent. La peau et les muqueuses ainsi que les tissus conjonctifs profitent d'un traitement par des estrogènes. Le vieillissement de la peau peut être ralenti, mais non pas arrêté. Les lésions cutanées dues à une exposition excessive au soleil ne peuvent être rétablies par les estrogènes.
8. Les fonctions cognitives peuvent s'améliorer sous un traitement par des estrogènes. Contrairement à la dépression endogène, une réaction dépressive post-ménopausique peut être influencée favorablement par des estrogènes. L'effet de certains antidépresseurs est stimulé par les estrogènes.
9. D'après les données d'aujourd'hui, le THS sont contre-indiqués pour la prévention au niveau cardiovasculaire. Par contre, chez les femmes à haut risque cardiovasculaire, qui prennent des estrogènes à cause du syndrome climatérique, une TH semble diminuer le risque cardiovasculaire à long terme, comme cela a été observé dans des études de qualité. Toutefois il n'est pas recommandé d'appliquer un THS dans le but d'une prévention primaire uniquement, tant que cette indication n'aura pas été confirmée par de nouvelles données.
10. Le THS conviennent à la prévention de l'ostéoporose postménopausique et des fractures ostéoporotiques. Pour chaque femme il est nécessaire d'établir tout d'abord un bilan individuel des risques et des bénéfices et de choisir éventuellement une alternative (p. e. raloxifène, biphosphonates). Il convient d'opter pour la posologie la plus faible et la plus appropriée pour obtenir un effet thérapeutique („principe par Low-Dose“). L'effet sur le métabolisme osseux varie individuellement.
11. L'indication pour une administration cyclique ou continue d'un progestatif est la protection de l'endomètre chez la femme possédant un utérus intact. En alternative à l'administration systémique, les gestagènes peuvent également être appliqués localement de manière intra-utérine. Dans le cas d'une administration vaginale d'estrogènes locale, il n'est pas nécessaire d'ajouter un progestatif, sauf s'il s'agit d'une préparation dé-pôt d'estrilol.
12. Pour la prévention primaire au niveau cardiovasculaire, il manque jusqu'à présent des études prospectives,

randomisées, double-aveugle et contrôlées par placebo. Celles-ci sont néanmoins difficiles à réaliser, du fait que les personnes de ce groupe d'âge présentent bien souvent des troubles climatériques et que, dans le groupe recevant les estrogènes, les saignements vaginaux seraient inévitables.

Références

WHI, HERS et 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, Hosszowski 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.

Risques cérébro-vasc., cardio-vasc. et thrombo-emboliques

- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RL. 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, Celermajer 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.
- 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 R, 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.

Ostéoporose

- Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *Scientific revue. 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 postmenopausal ages. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 79-84.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet 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, Birkhaeuser 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

Cancer du Sein

- 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.

Qualité de vie, SNC

- 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, Welsch-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 né à Bâle, études de Médecine de 1962 à 1969 aux universités de Bâle et Genève. 1970 promotion, 1978 titre «spécialiste FMH pour Médecine Interne, spéc. Endocrinologie». 1987 Prix Schering de la Soc. Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique. 1987 Privat-docent pour endocrinologie gynécologique. 1990 changement de la Faculté de Médecine de Bâle à celle de Berne. 1993 professeur d'Endocrinologie Gynécologique à la Faculté de Médecine de Berne chef de la Division d'Endocrinologie-Gynécologique et de la Médecine de la Reproduction de la Clinique Universitaire d'Obstétrique et de Gynécologie de Berne.

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](#)