

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

HUSMANN F

Arzneimittelsicherheit und langjährige Erfahrung

*Journal für Menopause 2001; 8 (Sonderheft 1) (Ausgabe für
Schweiz), 3-7*

*Journal für Menopause 2000; 7 (Sonderheft 1) (Ausgabe für
Deutschland), 3-7*

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



ARZNEIMITTELSICHERHEIT UND LANGJÄHRIGE ERFAHRUNG

ZUSAMMENFASSUNG

Konjugierte Östrogene stehen seit vielen Jahren zur Substitution von Frauen mit Östrogenmangel zur Verfügung und haben daher zahlreiche klinische Prüfungen durchlaufen und alle Zulassungsverfahren bestanden sowie die für eine Zulassung erforderlichen Kriterien erfüllt. Sie sind als ungewöhnlich gut untersuchte Östrogene zu bezeichnen, die sich in einer sehr breiten klinischen Anwendung über Jahre bewährt haben. Fundierte Studien haben die Wirksamkeit konjugierter Östrogene hinreichend erwiesen, wobei nicht nur die akuten vegetativ-vasomotorischen klimakterischen Ausfallserscheinungen behoben werden, sondern auch die Entwicklung von Spätkomplikationen in der Postmenopause. In besonderem Maße trifft diese Feststellung auf die Arterioskleroseprophylaxe zu, da sich die einzelnen Bestandteile der konjugierten Östrogene in ihrem protektiven Effekt verstärken, wie sich aus der wesentlich stärkeren Hemmung der Lipidoxidation – im Vergleich zum Östradiol – ergibt. Konjugierte Östrogene gewährleisten eine Prophylaxe der Hyperinsulinämie und bessern eine bereits manifeste Hyperinsulinämie. Darüber hinaus gewährleistet die Substitution mit konjugierten Östrogenen eine zuverlässige Osteoporoseprophylaxe und ist sogar in der Lage, bei Patientinnen mit manifester Osteoporose eine Zunahme des Mineralgehaltes zu induzieren. Die Verträglichkeit konjugierter Östrogene ist bei einer *lege artis* durchgeführten Substitution als sehr gut zu bezeichnen, wobei die Applikation als „pro drug“ von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist.

Eine gute Verträglichkeit ist eine wesentliche Voraussetzung für eine gute Compliance, ohne die die erforderliche Langzeitapplikation nicht durchführbar wäre. Alle bisher publizierten Studien, die unter der Gabe konjugierter Östrogene durchgeführt wurden, haben keine Nebenwirkungen von klinischer Relevanz ergeben, die der Medikation anzulasten wären, so daß eine Therapieform mit hoher Arzneimittelsicherheit zur Verfügung steht. Auf die besondere Problematik einer möglichen Zunahme des Mammakarzinomrisikos wird gesondert eingegangen.

EINLEITUNG

Konjugierte Östrogene werden seit Jahrzehnten zur Substitution bei Frauen mit Östrogenmangel eingesetzt. Da diese Verbindungen somit seit vielen Jahren im Handel sind, haben sie nicht nur eine kaum überschaubare Zahl von klinischen Prüfungen durchlaufen, alle Zulassungsverfahren bestanden und die dazu erforderlichen Kriterien erfüllt, sondern dürfen als ungewöhnlich gut untersuchte Östrogene, insbesondere hinsichtlich Verträglichkeit, Arzneimittelsicherheit und Wirksamkeit, bezeichnet werden. Je länger eine Substanz in der klinischen Anwendung sich zu bewähren hat, um so größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß Nebenwirkungen beobachtet werden, die in Anbetracht der Häufigkeit der weltweiten Verordnung sehr oft als Koinzidenz anzusehen sind, ohne daß je ein kausaler Zusammenhang nachzuweisen wäre.

Umfangreiche Studien haben die gute Verträglichkeit und die Wirk-

samkeit einer Therapie mit konjugierten Östrogenen bei Frauen mit Östrogenmangel erwiesen, wie etwa die renommierte Nurses Health-Studie, die 1976 initiiert wurde und 121.700 Frauen einschließt und der daher eine außerordentlich hohe statistische Aussagekraft zukommt. In den Auswertungen der Studie, die in Abständen von 3 bis 4 Jahren aktualisiert werden, finden sich allerdings kaum Angaben über die Art der verabreichten Östrogene. Da bei Beginn der Studie praktisch ausschließlich konjugierte Östrogene im Handel waren, ist mit Recht davon auszugehen, daß vorwiegend solche Östrogene eingesetzt wurden, zumal in den USA der Meinung war – und in der Bevölkerung auch heute noch ist –, daß Östradiol „the strongest or most risky“ Östrogen sei [1].

Die Substitution wurde zunächst ohne Gestagenzusatz durchgeführt, wobei die seinerzeit applizierten Östrogendosen ungewöhnlich hoch waren und bis zu 4 mg/die betragen. Als man erkannte, daß reine Östrogene eine Hyperplasie des Endometriums auslösen können, mit Übergang in eine Metaplasie und schließlich in ein Endometriumkarzinom [2], setzte sich in den letzten Jahren die regelmäßige Zugabe eines Gestagens durch, womit solche Komplikationen zuverlässig verhindert wurden. Eine weitere Sicherheit für das Endometrium ergab sich durch eine sukzessive Dosisreduktion auf zunächst 1,25 mg/die und später auf 0,625 mg/die, eine Dosis, die heute als Standarddosis allgemein akzeptiert ist und in den meisten Fällen nicht nur zur zuverlässigen Behebung klimakterischer Beschwerden ausreicht, sondern auch zur Vermeidung von Spätkomplikationen in der Postmenopause.

Eine Hormonsubstitution muß immer individuell erfolgen, wobei im Regelfall mit einer möglichst niedrigen Dosierung begonnen werden sollte, die durch eine schrittweise Erhöhung dem Hormonbedarf der einzelnen Patientin anzupassen ist. Bei einem solchen Vorgehen ist nicht mit dem Auftreten unerwünschter subjektiver Nebenwirkungen zu rechnen, vor allem, wenn die Patientin ausreichend informiert wurde. Allerdings werden selbst unter der Gabe von Placebos Nebenwirkungen – aber auch erwünschte Wirkungen – angegeben. Zu beachten ist aber auch, daß Grenzdosen nicht unterschritten werden sollten, da sonst keine zuverlässige Prophylaxe, etwa der Osteoporose oder der Arteriosklerose, möglich ist.

Konjugierte Östrogene sind „pro drugs“, die den Anforderungen an eine individuelle Therapie in besonderem Maße entsprechen, da sie erst im menschlichen Organismus in biologisch aktive Hormone umgewandelt werden. Die Verabreichung von Östrogenen in veresterter Form bedingt, daß – im Gegensatz zu mikronisiertem Östradiol – die Hormonkonzentration im Organismus nicht schlagartig, sondern allmählich ansteigt, so daß eine wesentlich bessere Adaptation an die Hormonwirkung möglich ist, insbesondere bei Frauen, bei denen die Substitution erst Monate bis Jahre nach der Menopause eingeleitet wird.

Die Östrogene liegen in konjugierten Präparationen als Sulfate des Östron, Equilin, Equilenin und Östradiol vor. Daneben finden sich zu rund 18 % 17 α -Dihydroequilin und in geringer Menge $\Delta^{8(9)}$ -Östron. Equilin und Equilenin werden ausschließlich bei der Cholesterinbiosynthese im Organismus trächtiger Stuten durch Ringkondensation von

Farnesylpyrophosphat gebildet. Es handelt sich um 17-Ketoverbindungen mit einem aromatischen Ring A und einer (Equilin) bzw. zwei Doppelbindungen (Equilenin) im Ring B des Steroidgerüsts. Die Tatsache, daß 0,625 mg konjugierter Östrogene in ihrer Wirkung auf den Stoffwechsel und das Vegetativum 1,5 bis 2,0 mg 17 β -Östradiol äquivalent sind, läßt erkennen, daß einzelne Inhaltsstoffe oder deren Metabolite eine stärkere biologische Aktivität besitzen als das körpereigene Östradiol. Daß dabei die Wirkungen von Gewebe zu Gewebe unterschiedlich sind, kann nicht überraschen, seit verschiedene Östrogenrezeptortypen und -subtypen mit unterschiedlicher Verteilung in den Zielorganen bekannt sind.

Für das Myometrium (Ratte) konnte die folgende Rangfolge der Wirkung ermittelt werden: Equilin > Östron > 17 β -Östradiol > 17 β -Dihydroequilin > Equilenin > 17 β -Dihydroequilenin > 17 α -Dihydroequilin > 17 α -Östradiol > 17 α -Dihydroequilenin [3].

Eine ganz andere Rangfolge ergab sich am humanen Endometrium: 17 β -Dihydroequilin > 17 β -Östradiol > 17 β -Dihydroequilenin > Östron > Equilin > 17 α -Dihydroequilin > 17 α -Östradiol > 17 α -Dihydroequilenin > Equilenin; d. h., am Endometrium ist 17 β -Dihydroequilin stärker wirksam als 17 β -Östradiol, während am Myometrium Equilin die stärkste Wirkung besitzt und eine Gewichtszunahme von mehr als 400 % induziert, möglicherweise bedingt durch die rasche Konversion von Equilin zu 17 β -Dihydroequilin im Myometrium [3].

Konjugierte Östrogene werden als Sulfate direkt resorbiert. Ein Teil wird bakteriell zu freien Östrogenen aufgespalten, die rasch resor-

biert und anschließend wieder sulfatiert werden. Wesentlich für die biologische Wirkung ist, daß die 17-Ketogruppe der am Ring B ungesättigten Verbindungen rund 10mal schneller in die hochaktiven 17 β -Hydroxymetaboliten konvertiert wird (Equilin in 17 β -Dihydroequilin) als Östron in Östradiol [4]. Da diese Konversionsprozesse gewebs- und zum Teil bedarfsabhängig sind, wird den konjugierten Östrogenen eine SERM-Aktivität (SERM: spezifischer Östrogenrezeptormodulator) zugesprochen [5].

ARTERIOSKLEROSE

Unter einer Therapie mit konjugierten Östrogenen sind eine ganze Reihe grundlegender Befunde erhoben worden. So etwa sind die Studien, in denen eine Abnahme des Arterioskleroserisikos durch Östrogene nachgewiesen wurde, in weit überwiegenderem Maße unter der Gabe konjugierter Östrogene durchgeführt worden. Aus der Vielzahl der dazu vorliegenden Studien ergibt sich eine Abnahme des relativen Risikos um rund 50 % bzw. von 1,0 auf im Mittel 0,5. Erwähnt seien Bush et al. [6], die eine Abnahme auf 0,37, fanden; Henderson et al. [7] ermittelten einen Rückgang auf 0,54, Stampfer et al. [8] auf 0,56 und Wolf et al. [9] auf 0,66.

Mitverantwortlich ist die durch konjugierte Östrogene bedingte Zunahme des HDL-Cholesterins und die Abnahme des atherogenen LDL-Cholesterins [10], die bis zu 20 mg/dl betragen kann [11]. Ausgelöst wird die Abnahme durch die Induktion der hepatischen LDL-Rezeptorbildung, die nicht nur durch Östradiol, sondern

auch durch konjugierte Östrogene ausgelöst wird, mit daraus resultierender Zunahme der metabolischen Clearance-Rate für LDL [12]. Damit nehmen die Verweildauer der LDL-Partikel in der Zirkulation und das Risiko ihrer oxidativen Veränderung ab.

Nur oxidierte LDL-Partikel wandern in die Gefäßwand ein, da sie nicht von den hepatischen LDL-Rezeptoren gebunden werden können. Das antioxidative Potential der konjugierten Östrogene ist hoch, wie Wilcox et al. [13] mit einer standardisierten Bestimmungsmethode (Verzögerung der durch Kupfersulfat induzierten Oxidation von LDL-Partikeln) bei verschiedenen Komponenten der konjugierten Östrogene in *Ex-vivo*-Studien ermittelten. Die stärkste Wirkung wurde unter Gabe von 0,625 mg Östronsulfat beobachtet, mit Anstieg der Verzögerungszeit von im Mittel 24,5 auf 87,8 Minuten. Bestimmt wurde in dieser Untersuchung auch die Konzentration der Oxidationsprodukte der LDL-Partikel. Sie nahm unter Östronsulfat von im Mittel 3,91 um fast 50 % auf 2,05 mg/dl ab, unter Equilinsulfat (0,2 mg/die) auf 2,20 mg/dl und ging unter 17 α -Equilinsulfat (0,3 mg/die) auf 2,64 mg/dl zurück [13].

LIPIDSTOFFWECHSEL

Untersuchungen zur Hemmung der Lipidperoxidation haben ergeben, daß konjugierte Östrogene diese Prozesse in größerem Ausmaß einschränken als Östradiol [14]. Verantwortlich gemacht für die stärkere Wirkung werden die zusätzlichen Doppelbindungen im Ring B. Neuere Untersuchungen, in denen auch das Katechol-Östrogen (4-Hydroxyöstron) geprüft wurde,

haben aber ergeben, daß die mit weitem Abstand stärkste oxidationshemmende Wirkung vom 4-Hydroxyöstron ausgeht [15], ein Ergebnis, das nicht überraschen kann, da solche Verbindungen leicht zu Chinonen oxidiert werden. Mit ihrer Methode ermittelten die Autoren in Inkubationsversuchen folgende Abnahme der Bildung von Oxidationsprodukten der LDL-Partikel (Mittelwerte in nmol): Kontrolle 40,04; Östron 49,88; Östradiol 29,22; Equilin 11,83; 4-Hydroxyöstron 2,55. Bemerkenswert ist, daß sich für die Hemmung der Cholesterinoxidation eine andere Rangfolge ergab (Mittelwerte in μ g/ml): Kontrolle 16,75; Equilin 1,36; 17 α -Dihydroequilin 1,02; 4-Hydroxyöstron 13,51 [15].

Welche Bedeutung die in die Gefäßwand eingewanderten, oxidativ veränderten LDL-Partikel und das oxidierte Cholesterin haben, geht aus den Folgereaktionen hervor, nachdem sie von Makrophagen aufgenommen wurden. Da die Partikel zytotoxisch sind, werden die Makrophagen immobil und quellen zu Schaumzellen auf, bis ihre Membran zerreißt und Cholesterin und Triglyzeride freigesetzt werden und einen arteriosklerotischen Plaque bilden. Da die oxidativ veränderten LDL-Partikel auch für das Gefäßendothel zytotoxisch sind, ist es nur eine Frage der Zeit, bis sich aus dem arteriosklerotischen Plaque ein arteriosklerotisches Ulkus entwickelt hat.

GLUKOSESTOFFWECHSEL

Eingebunden in die Entwicklung einer Arteriosklerose, insbesondere bei Frauen in der Postmenopause, ist eine Alteration des Insulin-/Glukosemetabolismus mit

Einschränkung der Glukoseelimination, die zur Hyperinsulinämie/Insulinresistenz führen kann. Zu klären ist, wie weit konjugierte Östrogene diese Entwicklung hemmen können. Wilcox et al. [13] untersuchten den Einfluß von Bestandteilen der konjugierten Östrogene auf die Eliminationsrate der Glukose und stellten fest, daß sie unter 0,2 mg Equilinsulfat von 3,1 % auf 4,32 %, unter 0,625 mg die Östronsulfat auf 3,8 % und unter 0,3 mg Equilinsulfat auf 3,36 % anstieg. Damit ist erwiesen, daß konjugierte Östrogene die Entwicklung einer Insulinresistenz antagonisieren können.

Gelegentlich wird den konjugierten Östrogenen nachgesagt, sie stellen eine Belastung für die Leber dar, da sie die Bildung der hepatischen Proteine, insbesondere von SHBG (Sexualhormonbindendes Globulin), stimulieren. SHBG und Insulin sind bei Frauen in der Postmenopause negativ korreliert [16]. Die Beziehungen sind so eng, daß eine niedrige SHBG-Konzentration als ein Marker für eine Hyperinsulinämie und/oder Insulinresistenz angesehen und daß nicht die Sexualhormone, sondern Insulin als Regulator der SHBG-Bildung bezeichnet wird [17]. Unter der Gabe konjugierter Östrogene steigt die SHBG-Konzentration signifikant an, wobei die kombinierte Wirkung von Östron- und 17 α -Dihydroequilinsulfat von besonderer Bedeutung sein dürfte, denn sie steigert sie Konzentration um mehr als 100 % und ist damit weit wirksamer als die getrennte Applikation beider Substanzen [13].

Werden diese Zusammenhänge beachtet, dann ist die Erhöhung der SHBG-Konzentration eher als eine sehr erwünschte Wirkung der konjugierten Östrogene anzusehen und nicht als „Belastung“. Eingebunden

in die Entwicklung der Hyperinsulinämie bei Frauen in der Postmenopause ist das gestörte Gleichgewicht zwischen Östrogenen und Androgenen mit Überwiegen des Androgeneinflusses und Senkung der SHBG-Konzentration, so daß die Konzentration des freien Testosterons ansteigt. Dem freien Testosteron kommt ein maßgeblicher Einfluß für die Entwicklung der Insulinresistenz zu, so daß allein die Senkung seiner Konzentration eine Abnahme des Risikos einer Hyperinsulinämie bedeutet. Es kommen aber weitere Faktoren hinzu, da es auch Hinweise darauf gibt, daß dem SHBG selbst ein protektiver Effekt zukommt. Die sehr niedrigen SHBG-Konzentrationen bei Hyperinsulinämie steigen von 29 ± 7 auf 80 ± 21 nmol/l an, wenn die Insulinkonzentration durch Metformin gesenkt wird [18].

OSTEOPOROSE

Konjugierte Östrogene schützen vor einer Osteoporose, wie klinische Studien und die randomisierte, placebokontrollierte PEPI-Studie [19] ergeben haben. Es läßt sich aber nicht nur der Mineralverlust verhindern, sondern eine Zunahme von 3,5–5 % an der Wirbelsäule und von 1,7 % an der Hüfte innerhalb von 36 Monaten erreichen. Die Zunahme des Mineralgehaltes läßt erwarten, daß Östrogene auch bei einer manifesten Osteoporose wirksam sind. Den Beweis dafür haben Lindsay und Tohme [20] erbracht. Bis heute gibt es keine Langzeitstudie, in der Östradiol und konjugierte Östrogene hinsichtlich ihrer Wirkung auf das Skelettsystem direkt miteinander verglichen worden sind. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen lassen aber den Schluß zu, daß es

keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Prävention und der Therapie einer manifesten Osteoporose zwischen 0,625 mg konjugierten Östrogenen und 2 mg Östradiol (mikronisiert oder als Ester) gibt.

GEHIRNFUNKTIONEN

In der Postmenopause kommt es zu einem Nachlassen der kognitiven Gehirnfunktionen, insbesondere des Gedächtnisses und der Konzentrationsfähigkeit. Durch Östradiol oder konjugierte Östrogene lassen sich solche Störungen rückgängig machen bzw. verhindern. Im Tierversuch (Ratte) löst 17α -Dihydroequilenin eine Zunahme der Dichte der Dendriten und der Synapsen von Pyramidenzellen der CA 1-Region des Hippokampus bei ovariectomierten Ratten aus, einer Region des ZNS, die in die Gedächtnisfunktion maßgebend eingebunden ist [21]. Diese Befunde können zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus der konjugierten Östrogene am ZNS wesentlich beitragen.

MAMMAKARZINOM

Konjugierte Östrogene senken die Konzentration des wohl wichtigsten Wachstumsfaktors im Mammagewebe, IGF-I, und zwar um so stärker, je höher die Ausgangswerte liegen [22].

Weder Equilin noch Equilenin und ihre 17 -Dihydrometabolite können im menschlichen Organismus zu 17 -Keto- 16 -hydroxyl-Verbindungen (α -Ketole) metabolisiert werden – im Gegensatz

zu Östron/Östradiol, die solche sehr reaktionsfähigen α -Ketole bilden [4]. Auch dieser Befund spricht für eine Protektion des Mammagewebes, denn die α -Ketole bilden Addukte mit Proteinen, denen offenbar eine onkogene Wirkung zukommt [23]. Konjugierte Östrogene enthalten zu etwa 50 % Östronsulfat, d. s. bei 0,625 mg konjugierter Östrogene rund 0,3 mg Östronsulfat. Andererseits wird das bei p.o.-Applikation verabreichte Östradiol nach der Resorption zu rund 90 % in Östronsulfat umgewandelt, so daß die Konzentration im Serum wesentlich höher als unter der Gabe konjugierter Östrogene ist.

Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß als das hauptsächliche Katecholöstrogen des Equilins das 4-Hydroxyequilin anzusehen ist – im Gegensatz zu Östron und Östradiol, die in überwiegenderem Maße zu 2-Hydroxykatecholöstrogenen metabolisiert werden. 4-Hydroxyequilin geht durch Autooxidation in ein o-Chinon über, das seinerseits zu 4-Hydroxyequilenin-o-chinon isomerisiert wird [24]. Sowohl 4-Hydroxyequilin als auch 4-Hydroxyequilenin bilden Addukte mit Aminosäuren und können Desoxynukleotide alkylieren. Es handelt sich um zytotoxische Verbindungen, die an MCF-7-Mammakarzinomzellen eine 30fach stärkere Wirkung mit Induktion der Apoptose ausüben als die Derivate des Östrons und Östradiols [24].

KONKLUSION

Konjugierte Östrogene werden weltweit seit Jahrzehnten nicht nur zur Therapie klimakterischer Ausfallserscheinungen einge-

setzt, sondern in besonderem Maße zur Prophylaxe von Komplikationen in der Spätmenopause. Diese Prophylaxe erfordert eine Langzeitapplikation mit entsprechend guter Compliance der Patientinnen. Entscheidende Voraussetzungen dafür sind das Fehlen von Nebenwirkungen und eine gute Verträglichkeit. Alle bisher publizierten Studien, die unter der Gabe konjugierter Östrogene durchgeführt wurden, haben keine Nebenwirkungen von klinischer Relevanz ergeben, die der Medikation anzulasten wären.

Literatur:

1. Berga SL, Speroff L. A reduction of cardiovascular mortality with postmenopausal estrogen therapy. Abstracts & commentaries. *Obstetr Gynecol Clin Alert* 1999; 15: 76–7.
2. Gambrell Jr RD. Pathophysiology and epidemiology of endometrial cancer. In: Lobo RA (ed). *Treatment of the postmenopausal woman*. Raven Press, New York, 1994; 355–62.
3. Bhavnani BR, Woolever CR. Interaction of ring B unsaturated estrogens with the estrogen receptors of human endometrium and rat uterus. *Steroids* 1991; 201–9.
4. Bhavnani BR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of conjugated equine estrogens: chemistry and metabolism. *Proc Soc Exptl Biol Med* 1998; 217: 6–16.
5. Huber JC. Therapieoptionen zur individuellen Hormonersatztherapie. *Frauenarzt* 1999; 40: 377–84.
6. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace CM, Suclindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM. Cardiovascular mortality and noncontraception use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics follow-up study. *Circulation* 1987; 75: 1102–9.
7. Henderson BE, Ross RK, Paganini-Hill A, Mack TM. Estrogen use and cardiovascular disease. *Am J Obstetr Gynecol* 1986; 154: 1181–6.
8. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756–62.
9. Wolf PH, Madans JH, Finukane FF, Higgins M, Kleinman JC. Reduction of cardiovascular mortality among postmenopausal women who use hormones: evidence from a national



Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Friedrich Husmann

Studium der Chemie und der Medizin in Kiel und Würzburg. Diplom-Chemiker-Hauptexamen 1957 in Würzburg. 1961 Approbation als Arzt in Würzburg. Promotion zum Dr. med. 1962 in Würzburg. Habilitation für das Fach Innere Medizin und klinische Endokrinologie 1968. Von 1970 bis 1973 Endokrinologe der Deutschen Klinik für Diagnostik, Wiesbaden. 1973 bis Januar

1983 Chefarzt der Hohenfeldklinik, Bad Camberg. 1976 apl. Professor der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg. Februar 1983 Chefarzt der Klinik am Malerwinkel, Bad Sassendorf. Juni 1984: Einrichtung der ersten deutschen Menopauseklinik als Abteilung der Klinik am Malerwinkel

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. F. Husmann

D-59505 Bad Sassendorf, Zur Hepper Höhe 2e

cohort. *Am J Obst Gynecol* 1991; 164: 489–94.

10. Tikkanen MJ, Nikkilä EA, Kuusi T. Lipids, hormonal status and the cardiovascular system in the postmenopause. In: Greenblatt RB (ed). *A modern approach to the perimenopausal years*. De Gruyter, Berlin, 1986; 77–86.

11. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *J Am Med Ass* 1995; 273: 199–208.

12. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnika V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196–204.

13. Wilcox JG, Hwang J, Hodis HN, Sevanian A, Stanczyk FZ, Lobo R. Cardioprotective effects of individual conjugated equine estrogens through their possible modulation of insulin resistance and oxidation of low-density lipoprotein. *Fertil Steril* 1997; 57–62.

14. Subbiah MTR, Kessel B, Agrawal M, Abplanalp W, Rymaszewsky Z. Antioxidant potential of specific estrogens on lipidperoxidation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1095–7.

15. Tang M, Abplanalp W, Ayres S, Subbiah MTR. Superior and distinct antioxidant effects of selected estrogen metabolites on lipid peroxidation. *Metabolism* 1996; 45: 411–4.

16. Haffner SM, Valdez RA, Morales PA, Hazuda HP, Stern MP. Decreased sex hormone-binding globulin predicts non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 56–60.

17. Nestler JE. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 273–4.

18. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17a activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome 1996; 335: 617–23.

19. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. *J Am Med Ass* 1996; 276: 1389–96.

20. Lindsay R, Tohme JF. Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstetr Gynecol* 1990; 76: 290–5.

21. Washburn SA, Lewis CE, Johnson JE, Voyto ML, Shively. 17 α -Dihydroequilenin increases hippocampal dendrite spine density of ovariectomized rats. *Brain Res* 1997; 758: 241–4.

22. Campagnoli C, Ambroggio S, Biglia N, Sismondi P. Conjugated estrogens and breast cancer risk. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13 (Suppl 6): 13–9.

23. Fishman J, Osborne MP, Telang NT. The role of estrogens in mammary carcinogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1995; 768: 6–16.

24. Zhang F, Chen Y, Pisha E, Shen L, Xiong Y, van Breeman RB, Bolton JL. The major metabolite of equilin, 4-hydroxyequilin, autooxidizes to an o-chinone which isomerizes to the potent cytotoxin 4-hydroxyequilin-o-chinone. *Chem Res Toxicol* 1999; 12: 204–13.

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](#)