

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

MUECK AO, SEEGER H  
***Hormontherapie und Hypertonie***

*Journal für Menopause 2003; 10 (4) (Ausgabe für Österreich)*  
18-26

*Journal für Menopause 2003; 10 (4) (Ausgabe für Schweiz), 20-28*

*Journal für Menopause 2003; 10 (4) (Ausgabe für Deutschland)*  
19-27

**Homepage:**

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

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

# Hormontherapie und Hypertonie

A. O. Mueck, H. Seeger

Wirkmechanistisch sind unter einer Hormontherapie eher Blutdrucksenkungen als -erhöhungen zu erwarten. In individuell gelagerten Fällen sind jedoch abnorme Blutdrucksteigerungen, v. a. unter equinen Estrogenen, nicht auszuschließen. Nach Durchsicht der seit 1960 in MEDLINE publizierten Studien ist das Risiko jedoch insgesamt sehr gering, zu folgern sowohl aus Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien als auch aus prospektiv randomisiert vergleichenden Studien. So beobachteten wir in eigenen Untersuchungen mit 1397 hypertensiven Patientinnen unter transdermalen Regimen Blutdrucksenkungen von durchschnittlich systolisch und diastolisch 7 bzw. 9 mmHg. Für Risikokollektive wird empfohlen, die transdermale Applikation zu bevorzugen, die auch in den neueren Studien am häufigsten geprüft wurde. So wurden in 12 von 17 Studien mit 24-h-Blutdruckmessung Estradiolpflaster verwendet, wobei in 11 Studien signifikante Blutdrucksenkungen mit transdermale Estradiol festgestellt wurden, sowohl bei primär normotensiven (6 Studien) als auch hypertensiven (5 Studien) Patientinnen. Insgesamt fehlen jedoch immer noch Langzeitdaten für Risikokollektive, insbesondere zu möglichen Gestageneffekten bei bereits arteriosklerotischen Veränderungen. Im letzteren Fall sollte jegliche Hormontherapie nur bei strenger Indikationsstellung erfolgen, da kardiovaskuläre Risikoerhöhungen nach den Ergebnissen der kürzlichen Interventionsstudien nicht auszuschließen sind.

**Schlüsselwörter:** Hormonersatztherapie, Blutdruck, Hypertonie

**Hormone Therapy and Hypertension.** Mechanistically hormone therapy rather induces blood pressure lowerings than rises. However, in individual cases abnormal blood pressure increases cannot be excluded especially with equine estrogens. However, after evaluation of the published studies in MEDLINE since 1960, overall the risk is very low as concluded from cohort studies and case/control studies as well as from prospective randomised comparative trials. In own examinations with 1,397 hypertensive patients we observed under transdermal regimens systolic and diastolic blood pressure decreases of 7 and 9 mmHg on average. For risk groups it is recommended to prefer the transdermal application which has also been tested most frequently in the more recent studies. Estradiol patches were applied in 12 of 17 studies with 24 h ambulatory measurement of blood pressure, and in 11 studies significant blood pressure decreases were found in primarily normotensive (6 studies) as well as hypertensive (5 studies) patients with transdermal estradiol. However, long-term data are still lacking for risk groups, particularly investigating progestogenic effects in already arteriosclerotic patients. In the latter case every hormone therapy should take place only with strong indication, because increases in cardiovascular risks cannot be excluded according to the results of the recent interventional studies. *J Menopause* 2003; 10 (4): 18–26.

**Key words:** hormone replacement therapy, blood pressure, hypertension

In den letzten Empfehlungen der „American Heart Association“ (AHA) gemeinsam mit dem „American College of Cardiology“ hinsichtlich der wichtigsten Präventivmaßnahmen zur Vermeidung von kardiovaskulären Erkrankungen, wie v. a. Herzinfarkt und Hirninfarkt, wird an erster Stelle die Kontrolle des Blutdrucks genannt, gefolgt von Empfehlungen betreffend Lipidprofil (LDL-, HDL-Cholesterin und Triglyzeride) und Glukosestoffwechsel (v. a. Nüchternblutglukose, HbA<sub>1c</sub>) [1]. Entsprechend der im Konsensus mit der AHA herausgegebenen Klassifikation der Blutdruckwerte wird eine Behandlung mit Antihypertensiva ab Werten von systolisch 160 und diastolisch 100 mmHg dringend empfohlen – anzustreben sind Blutdruckwerte, die unter 140/90 mmHg liegen (Tab. 1) [1, 2].

Bisher sind unter einer Hormontherapie (HT) nur ausnahmsweise Blutdruckerhöhungen bekannt geworden. Trotzdem ist die vorbestehende Hypertonie in den Beipackzetteln der meisten HT-Präparate als relative oder auch absolute Kontraindikation gelistet, und zwar seit Jahren, lange vor dem im Mai 2002 erfolgten Abbruch eines Studienarmes der Women's Health Initiative (WHI) [3], der ja bekanntlich weitreichende Diskussionen zu einer Neubewertung der HT ausgelöst hat. So wurde in Deutschland durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Februar 2003 nun definitiv das Stufenplanverfahren (Stufe II) eingeleitet, das vor allem auch auf die in der abgebrochenen WHI beobachteten kardiovaskulären Risiken zielt.

In der WHI wurden Frauen mit hohem kardiovaskulärem Risiko therapiert: Über ein Drittel des Kollektivs hatte eine vorbestehende Hypertonie, häufig gleichzeitig mit anderen schwerwiegenden kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Nikotinkonsum und starke Adipositas, (therapiebedürftige) Lipidveränderungen, zum Teil auch mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen wie Diabetes mel-

litus, Zustand nach Herzinfarkt, PTCA, Bypassoperationen, Hirninfarkt, Venenthrombosen und Lungenembolien. Die negativen Ergebnisse der Studie führen zur Frage, welche anamnestische Risikokonstellationen besonders ins Gewicht fallen und inwieweit prädiktive Aussagen möglich sind.

Die bisher für die WHI (nur univariat) durchgeführten Subgruppenanalysen konnten kein erhöhtes Risiko speziell für die hypertensiven Patientinnen ausweisen. Offensichtlich ist das Kollektiv der WHI insgesamt mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko behaftet, mit zum überwiegenden Teil bereits vorbestehenden arteriosklerotischen Veränderungen. Nachdem jedoch so viele Frauen mit Hypertonie in der WHI geprüft wurden, erwägen die Behörden aufgrund der in dieser Studie festgestellten erhöhten kardiovaskulären Risiken derzeit, die Hypertonie nun doch definitiv als Kontraindikation für eine HT zu listen.

**Tabelle 1:** Beurteilung des Blutdrucks in der aktuellen Klassifikation der American Heart Association\*

	Systolisch, mmHg		Diastolisch, mmHg
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	< 130	und	< 85
Grenzwertig normal	130–139	oder	85–89
<b>Hypertonie</b>			
• Stadium 1 (mild)	140–159	oder	90–99
Substadium: „borderline“	140–149	oder	90–94
• Stadium 2 (mäßig)	160–179	oder	100–109
• Stadium 3 (schwer)	≥ 180	oder	≥ 110
Isoliert systolisch	> 140	und	< 90

\* 6<sup>th</sup> Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure [2]

Aus der Universitäts-Frauenklinik, Tübingen, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. Dr. med. A. O. Mueck, Leiter des Schwerpunktes für Endokrinologie und Menopause, Universitäts-Frauenklinik, Calwerstraße 7, D-72076 Tübingen, E-Mail: endo.meno@med.uni-tuebingen.de

Es erschien daher sinnvoll, eine Bestandsaufnahme der nach MEDLINE-Analyse seit 1960 publizierten Studien durchzuführen, in denen gezielt Blutdruckveränderungen unter einer HT gemessen wurden sowie auch die diesbezüglich wesentlichen Wirkmechanismen zu bewerten. Dabei erwiesen sich die Beobachtungsstudien zu heterogen, um sie systematisch zu listen, sie werden exemplarisch diskutiert. Demgegenüber werden die prospektiv randomisierten Studien, insbesondere auch die unter 24-h ambulativen Blutdruckmessungen, dargestellt, ebenso wird auf diesbezüglich verfügbare Daten in den neuen Interventionsstudien mit Prüfung einer kardiovaskulären Prävention eingegangen.

## Orale Kontrazeption

Die bereits seit vielen Jahren geführte Diskussion betreffend einen möglichen Zusammenhang zwischen Hypertonie und HT ist primär durch Studien mit oralen Kontrazeptiva (OC) begründet, deren Langzeiteinnahme bekanntlich relativ häufig zu einem Anstieg des systolischen, weniger auch des diastolischen Blutdrucks führen kann, in etwa 2–5 % der Fälle mit Blutdrucksteigerungen um 6–8 mmHg bis hin zur ausgeprägten Hypertonie [4–6]. Diese Entwicklung des Bluthochdrucks kann sehr rasch nach Einnahme der OC manifest werden, meistens erfolgt der Blutdruckanstieg jedoch sukzessive und langsam. Das Risiko ist klinisch relevant. Unter anderem zeigt eine große WHO-Studie ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und Insult speziell bei hypertensiven OC-Anwenderinnen [7].

Kausalzusammenhänge zwischen der Entwicklung einer Hypertonie und OC sind insofern erwiesen, als daß die Blutdruckerhöhung nach dem Absetzen der OC zumeist reversibel ist. Vorübergehend kann jedoch eine Behandlung mit einem Antihypertensivum notwendig werden. Bei ca. 25 % der Frauen bleibt die Hypertonie auch nach über einem Jahr nach Absetzen bestehen. Letzteres weist darauf hin, daß es sich häufig um Frauen mit latenter Hypertonie handelt, die unter der Wirkung der OC manifest wird [4, 6, 8].

Eine Reihe ganz unterschiedlicher Wirkmechanismen ist dabei nachgewiesen worden, die hier im Detail nicht diskutiert werden können. Da die Minipille bzw. auch Depot-Gestagene den Blutdruck offensichtlich weit weniger beeinflussen, ging man bislang davon aus, daß die Veränderungen vor allem dem Ethinylestradiol (EE) zuzuschreiben sind. Allerdings liegen kaum gezielte Untersuchungen vor, wie die verschiedenen Gestagene bei vorgeschädigten Gefäßen wirken. Nachdem die HT bei älteren Frauen eingesetzt wird, die häufig bereits arteriosklerotische Veränderungen vorweisen – wie z. B. in der abgebrachten WHI-Studie – dürften die Gestageneffekte im Vergleich zur Pille hier eine wesentlich stärkere Rolle spielen.

## Wirkmechanismen der Estrogene

Die am arteriellen Gefäß wohl wichtigste Wirkung der Estrogenkomponente ist die Vasodilatation, die durch eine Reihe unterschiedlicher Mechanismen erfolgen kann, z. B. nerval durch Hemmung sympathischer Aktivitäten, in erster Linie jedoch durch direkten Angriff an der glatten Muskulatur, vermittelt über vasodilative Mediatoren und Wirkungen auf Ionenkanäle. In eigenen Untersuchungen konnten wir nachweisen, daß direkte vasodilative Effekte sowohl durch Ethinylestradiol [9–11] als auch durch Estradiol [12] erfolgen können, z. B. endothelunabhängig durch Blockierung von Kalziumkanälen [13, 14] oder aber endothelabhängig durch verstärkte Freisetzung von Stick-

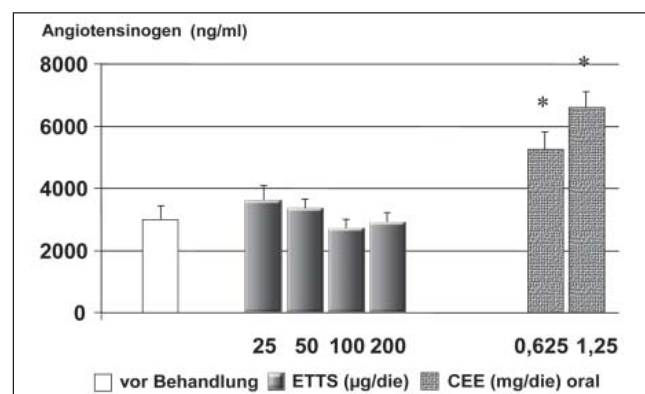
oxid [15–17] oder Prostacyclin (bei gleichzeitiger Hemmung des thrombozytären Thromboxan) [18] sowie auch durch andere vasoaktive Mediatoren [19, 20]. Bei Kombination mit Gestagenen beobachteten wir zum Teil eine Antagonisierung der günstigen Estrogeneffekte, abhängig von Dosierung und Substanzen sowie auch von der Applikationsform wie orale oder (komplett) transdermale HT [19–23].

Die vasodilatativen Estrogeneffekte sind dabei stark ausgeprägt, z. T. mit Zunahme des Blutflusses über 100 %, so daß daraus zumindest unter Estrogenen ohne Gestagenzusatz primär Blutdrucksenkungen resultieren sollten. Wie im folgenden dargestellt, wird dies für die HT auch häufig gesehen. Da für OC mit Ethinylestradiol eher das Risiko von Blutdruckerhöhungen beschrieben ist, folgt, daß hier andere Effekte überwiegen, die offensichtlich für die in der HT eingesetzten Estrogene nur in Einzelfällen von Bedeutung sind.

Als einer der möglichen Mechanismen, die auch im Zusammenhang mit den in der HT eingesetzten Estrogenen für Blutdruckeffekte eine Rolle spielen können, wurde die Stimulierung der Angiotensinogenproduktion erkannt, aus dem das in den juxtaglomerulären Zellen der Niere gebildete Renin proteolytisch das Angiotensin I bilden kann, welches seinerseits durch das (überwiegend in der Lunge gebildete) Angiotensin-Converting-Enzym (wichtigster Angriffspunkt der „ACE-Hemmer“) in das Angiotensin II umgewandelt wird. Dies wirkt selbst massiv vasokonstriktiv und kann so im Sinne der Bildung eines „Widerstandshochdruckes“ wirken, zudem aber durch Stimulation von Aldosteron über konsekutive Natriumretention auch einen „Volumenhochdruck“ induzieren.

Diese Kaskade ist im Prinzip nicht nur unter der „Pille“, d. h. durch Ethinylestradiol (EE), möglich, sondern auch unter Anwendung der in der HT eingesetzten Estrogene, jedoch nur bei oraler Applikation. So wird die Angiotensinogenproduktion mit 20 mg EE um 200 % und mit 1,25 mg konjugierten equinen Estrogenen um 250 % stimuliert [24]. Demgegenüber bleibt die Produktion mit transdermale Estradiol selbst bei den doppelten im Markt eingeführten Dosierungen im basalen Bereich, wie in verschiedenen Studien nachgewiesen wurde (Abb. 1) [24, 25].

Diese massive Stimulierung der Angiotensinogenproduktion führt *per se* allerdings nicht zu einer Hypertonie, da im Regelkreis des „Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems“ (RAAS) die resultierende Mehrproduktion von Aldosteron im negativen Feedback die renale Reninproduktion bremst, so daß das System im Gleichgewicht bleibt. Daher wurden auch in Studien trotz erhöhter Angio-



**Abbildung 1:** Transdermales Estradiol vs. konj. equine Estrogene: Wirkung auf Angiotensinogen (Crossover-Studie; n = 23) (mod. nach [25]). ETTS = transdermales Estradiol; CEE = konjugierte equine Estrogene \* p < 0,05 relativ zur Vorbehandlung und relativ zu ETTS

tensinogen- und Aldosteronproduktion relativ häufig normale Plasmareninaktivitäten gemessen. Dies gilt jedoch primär nur bei funktionierenden Regelkreisen, d. h. bei gesunden Frauen. Vermutlich ist eine dispositionsbedingte Dysregulation des RAAS Voraussetzung dafür, daß die Angiotensinogenstimulation letztlich auch zu einer Nettozunahme des vasokonstriktorisches Angiotensin II bzw. zu verstärkter Natrium/Wasser-Retention mit Folge einer Hypertonie führt.

In Einzelfällen könnte von Bedeutung sein, daß speziell für die Anwendung von konjugierten equinen Estrogenen bei ca. 5 % postmenopausaler Frauen eine Blutdrucksteigerung beobachtet wird [26]. Erklärt wird dies mit der Bildung abnormer Proteine, wie v. a. eines abnormen Angiotensinogens und damit konsekutiv auch unphysiologischer Angiotensin-I/II-Spaltprodukte, die sich der normalen Feedback-Regelung entziehen und so zu einer idiosynkratischen bzw. iatrogenen Hypertonie führen können [26–28]. Daher wird auch empfohlen, bei Entwicklung einer Hypertonie unter oralen, insbesondere equinen Estrogenen auf eine transdermale Estradiolapplikation umzustellen [29, 30].

In diesem Zusammenhang sollte beachtet werden, daß das Gemisch der konjugierten equinen Estrogene mit 10–40–200 Komponenten (die Zusammensetzung ist immer noch unklar!) in hohem Anteil tierische, für den Menschen fremde Komponenten enthält, deren Verstoffwechslung die Evolution nicht programmiert hat [31]. Somit ist damit zu rechnen, daß sich der Organismus in individuell gelagerten Fällen mit diesen Fremdstoffen anders als mit körpereigenen Hormonen auseinandersetzen kann [31, 32]. Problematisch ist, daß dies in Durchschnittsuntersuchungen nicht zu fassen ist. So ergeben auch die in den Studien üblichen Erhebungen mittlerer Blutdruckveränderungen über individuelle Risiken diesbezüglich keine Informationen.

### Wirkmechanismen der Gestagene

Während ungünstige Gestagenwirkungen in der Beurteilung oraler Kontrazeptiva schon seit Jahren in Diskussion sind, wird deren Bedeutung für die HT unterschätzt [33]. Dabei ist ihre Wirkung im Zusammenhang mit dem Blutdruck besonders relevant, denn alle Gestagene (einschließlich Progesteron) können die vasodilatativ wirkenden Estrogeneffekte antagonisieren bzw. selbst noch vasokonstriktorisches Mechanismen in Gang setzen. Zusätzlich sind noch eine Reihe anderer ungünstiger Mechanismen im metabolischen Stoffwechsel und direkt an den Gefäßen nachgewiesen, welche letztlich arteriosklerotische Komplikationen fördern können.

Nach neuesten Erkenntnissen sind nicht nur die Wirkungen der Estrogene, sondern auch die der Gestagene stark von der Kinetik abhängig und damit nicht nur von der angewandten Dosis, sondern auch von der Bioverfügbarkeit und insbesondere der Applikationsform, soweit verschiedene Verabreichungen möglich sind. So konnte die Arbeitsgruppe Clarkson kürzlich zeigen, daß Medroxyprogesteronacetat (MPA) die günstigen Estrogeneffekte betreffend Verhinderung der arteriosklerotischen Plaquebildung bei Affen nur dann antagonisiert, wenn es in **einer** Tagesdosis gegeben wird – verteilt auf **zwei** Tagesdosen blieben die günstigen Gefäßeffekte der Estrogene voll erhalten [34]. Besonders stark sind die pharmakokinetischen Unterschiede im Vergleich von oraler und transdermaler Applikation [30]. Entsprechend konnten wir unter Behandlung von 37 postmenopausalen Frauen nachweisen, daß bei oraler Verabreichung von NETA 1 mg/die die Wir-

kung von oralem Estradiol (2 mg/die) hinsichtlich der Freisetzung verschiedener vasodilatativer Mediatoren antagonisiert wird, während bei transdermaler Gabe (mittels Kombipflaster) die vasodilatativen Effekte von transdermalem Estradiol erhalten bleiben [20, 23].

Ergänzend ist jedoch die für die Praxis sehr wichtige Feststellung zu treffen, daß analog zu den genannten ungünstigen Estrogeneffekten auch den (in der Summe noch wesentlich gravierenderen) negativen Wirkungen der Gestagene im allgemeinen nur dann klinische Relevanz zuzumessen ist, wenn Regelkreise gestört sind bzw. Verschädigungen vorliegen, wie vor allem arteriosklerotische Veränderungen. In doppelblinden, placebokontrollierten Crossover-Untersuchungen mit postmenopausalen Patientinnen nach Herzinfarkt und mit gesunden Frauen konnten wir nachweisen, daß die Endothelreserve bei Frauen mit KHK massiv eingeschränkt ist, so daß vasokonstriktorisches Effekte nur noch bedingt, eben abhängig von der Restfunktion, abgewehrt werden können [20]. Demgegenüber können Frauen ohne vaskuläre Veränderungen mit schneller und massiver Freisetzung vasodilatativer Substanzen reagieren. Dies erklärt, warum in Studien unterschiedliche Gestageneffekte gesehen bzw. bei gesunden Frauen experimentell oder auch in epidemiologischen Studien zumeist keine negativen Gestagenwirkungen beobachtet werden [20, 35].

### Menopausenstatus und Blutdruck

Für eine systematische Analyse möglicher Wirkungen einer HT auf den Blutdruck liegt primär die Frage nahe, inwieweit der Menopausenstatus den Blutdruck beeinflussen kann. In der Tat wurde bereits in mindestens 15 longitudinalen und cross-sektionalen Studien die Assoziation zwischen Alter, Menopausenstatus und Blutdruckveränderungen untersucht. Nach Alterskorrektur war dabei zumeist keine signifikante Korrelation zu finden. In einigen Studien wurde ein marginaler Risikoanstieg, in anderen ein geringfügiger Risikoabfall hinsichtlich der Entwicklung eines Hochdrucks in Abhängigkeit vom Menopausenalter beobachtet.

Als typische Beispiele seien zwei Studien angeführt: Casiglia et al. [36] begannen im Jahr 1978 eine Studie mit 408 prä- und 160 postmenopausalen Frauen, ausgewählt im Sinne einer cross-sektionalen Analyse („paired data“), und fanden dann im Zuge der darauffolgenden 16jährigen Longitudinalstudie nach altersadaptierter Auswertung von Blutdruckveränderungen keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

Besonders hohe Patientenzahlen wurden in der ausschließlich cross-sektional durchgeführten bzw. analysierten Studie von Amigoni et al. [37] eingeschlossen, in der die Risikofaktoren von 22.250 peri- und postmenopausalen Frauen hinsichtlich der Entwicklung eines Hochdrucks festgestellt wurden. Folgende „odds ratios“ (OR) wurden gefunden (KI = 95 % Konfidenzintervall): Abhängigkeit einer Hypertonie vom Alter > 61 Jahre OR 2,7 (KI 2,5–2,9), BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> OR 2,7 (2,5–2,9), Diabetes OR 2,0 (1,8–2,3), Hypertriglyceridämie OR 1,9 (1,7–2,0); d. h., die wichtigsten bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hypertonie wurden bestätigt. Im Zuge der gleichen Analyse wurde für den postmenopausalen vs. perimenopausalen Status ein OR von 1,6 (1,0–1,4) und damit ein fast signifikantes Risiko ermittelt, wohingegen die Frauen unter HT mit einem OR von 0,9 (0,8–1,0) ein fast signifikant vermindertes Risiko hatten. *De facto* bestätigen diese Daten, daß in dieser Art von Studien nur eine geringe Abhängigkeit des Blutdrucks von endogenen oder exogenen Estrogenen gesehen wird.

## Studien mit normotensiven postmenopausalen Frauen

Ausgehend von der Annahme einer möglichen Risikoerhöhung nicht nur durch ethinylestradiolhaltige Pillen, sondern auch unter HT, wurde die Mehrzahl der Studien mit gezielten Blutdruckmessungen bei primär normotensiven Frauen durchgeführt, d. h. mit Werten, die vor der Behandlung unter 140/90 mmHg lagen, gemessen mit der üblichen Blutdruck-Oberarmmanschette nach Riva-Rocci (RR) nach dem Prinzip eines Sphygmomanometers. Solche Studien, häufig im Design von Fall-Kontroll-Studien und zumeist mit equinen Estrogenen, finden sich bereits in den 1960er und 70er Jahren, dabei wurde zumeist kein relevanter Effekt der HT festgestellt [38–42]. Auch spätere, methodisch (z. B. durch stärkere Adjustierung) verbesserte Studien fanden keinen Effekt (Übersicht in [43]), bzw. bei Verwendung von Estradiol (z. B. in fünf Studien der Gruppe Christiansen [44]) eher leichte Blutdrucksenkungen. In einigen Studien wurde allerdings auch ein Blutdruckanstieg registriert [8, 45–51]. Dabei sind jedoch methodische Mängel zu berücksichtigen: So waren z. B. in der häufig zitierten Studie von Persson et al. von 23.233 mit Estrogenen behandelten Frauen bereits 89 % vor der Studie hypertensiv.

Hinweise auf substanzspezifische Effekte finden sich unter anderem in einer prospektiv vergleichenden neunmonatigen Studie mit 160 primär normotensiven postmenopausalen Frauen (Durchschnittsalter 52 Jahre) von Wren und Routledge [47]. Unter Estronsulfat, das durch Abbau in Estradiol wirkt, beobachteten sie einen Blutdruckabfall, mit konjugierten equinen Estrogenen (CEE) dagegen einen starken Blutdruckanstieg, und zwar bereits bei Dosierungen mit 0,625 mg/die eine Steigerung von > 15 mmHg systolisch bei ca. 20 % und > 15 mmHg diastolisch bei ca. 10 % der behandelten Frauen. Da das Gemisch der CEE zu einem hohen Anteil (ca. 50 %) Estronsulfat enthält, sind diese negativen Effekte wohl den Equilinderivaten (30–40 %) zuzumessen oder anderen tierischen, beim Menschen nicht vorkommenden Komponenten. Bezüglich der Durchschnittswerte bezogen auf das gesamte Kollektiv war der Blutdruckanstieg nicht signifikant – das beobachtete Risiko unter den konjugierten equinen Estrogenen mit der in der geprüften Altersgruppe am häufigsten verwendeten Dosis ergab sich ausschließlich in einer Subgruppe von ca. 20 % der Frauen, was darauf hinweist, daß dafür eine bestimmte Disposition (Störung im RAAS?) Voraussetzung sein dürfte.

Eine solche Risikoerhöhung speziell unter equinen Estrogenen wurde in der Postmenopausal Estrogen/Progesterin Intervention (PEPI)-Studie nicht bestätigt [52]. Da jedoch bis heute nur Durchschnittsberechnungen und keine Subgruppenanalysen bzw. Einzelverläufe von Blutdruckveränderungen vorliegen, sind Folgerungen über individuelle Risiken nicht möglich. Hauptziel der prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten PEPI-Studie war es, die Wirkung auf die kardiovaskulären „Surrogat-Marker“ HDL-Cholesterin, Fibrinogen und Serum-Insulin sowie gezielt auch auf den Blutdruck zu untersuchen. Geprüft wurden insgesamt 875 Frauen verteilt auf vier Gruppen. Neben Placebo waren dies equine Estrogene 0,625 mg/die ohne Gestagenzusatz oder sequentiell über 12 Tage/Zyklus mit Medroxyprogesteronacetat (MPA) 10 mg/die oder Progesteron 200 mg/die kombiniert bzw. mit kontinuierlicher Kombination von MPA 2,5 mg/die. Nach dreijähriger Behandlung zeigten sich keine signifikanten Blutdruckveränderungen, der leichte Blutdruckanstieg (in allen Gruppen) wurde mit einer Gewichtszunahme erklärt.

Die PEPI-Studie, durchgeführt bei gesunden Frauen, liefert keine Hinweise auf negative Blutdruckeffekte der verwendeten Gestagene MPA und Progesteron. In eigenen Studien haben wir diesbezüglich auch verschiedene andere, hinsichtlich pharmakologischer Eigenschaften sehr unterschiedliche, Gestagene getestet und konnten insgesamt auch keine relevanten Blutdruckveränderungen feststellen. Unter anderem haben wir dazu in einer Studie mit 416 Frauen Chlormadinonacetat (2 mg/die), ein C21-Gestagen mit antiandrogenen Eigenschaften, und Norethisteronacetat (1 mg/die), ein C19-Gestagen mit androgenen Eigenschaften, in sequentieller Kombination (12 Tage/Zyklus) mit transdermaletem Estradiol (0,05 mg/die) geprüft [53]. Innerhalb der viermonatigen Behandlung war kein signifikanter Effekt festzustellen.

Auch in der Kombination mit oralem Estradiol (2 mg/die) fanden wir in verschiedenen Studien keine negativen Blutdruckeffekte, wobei wir systematisch auch unterschiedliche Gestagendosen geprüft haben, z. B. 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 mg/die Chlormadinonacetat im prospektiv randomisierten Vergleich mit 159 postmenopausalen Frauen [54]. Relevante signifikante Blutdruckveränderungen konnten wir auch für Dienogest ausschließen, ein C19-Gestagen, im Gegensatz zu NETA mit antiandrogenen und anderen spezifischen Eigenschaften, unter anderem unter prospektiv randomisiertem Vergleich von 0,5, 1, 2, 3 und 4 mg Dienogest mit 120 postmenopausalen Frauen [55, 56] bzw. auch in einer randomisiert mit Estradiolmonotherapie vergleichenden Studie – besonders geeignet zur Feststellung möglicher Gestageneffekte [57].

Diese Studien erfolgten in gesunden Kollektiven, wobei wir nie ausschließen können, daß wir Frauen mit unerkannten Erkrankungen oder spezieller Disposition mitbehandeln. Daher können einzelne Meldungen über negative Gestageneffekte unter Behandlung primär normotensiver Frauen nicht überraschen. So wurde aus der Arbeitsgruppe Kenemans von drei prospektiven Studien berichtet, in denen insgesamt 563 postmenopausale Frauen mit mikronisiertem Estradiol (2 mg), sequentiell kombiniert mit verschiedenen Dosen von Dydrogesteron, behandelt wurden [58]. In der gepoolten Gesamtgruppe war nach 6monatiger Behandlung ein leichter, aber signifikanter Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks zu verzeichnen, jedoch fand sich nach einem Jahr in der Gruppe mit 10 mg/die Dydrogesteron ein signifikanter Anstieg von 2–3 mmHg sowohl in den systolischen als auch diastolischen Werten.

Insgesamt dürfte feststehen, daß das Risiko von Blutdruckerhöhungen unter den verschiedenen Formen einer HT gering ist und auch mit negativen Gestageneffekten kaum zu rechnen ist. Dies gilt auch für Langzeitbehandlungen, wie kürzlich in der Baltimore Longitudinal Study of Aging festgestellt wurde, die seit 1978 läuft. Innerhalb von 2–18 (im Mittel 5,7jährigen) Behandlungen ergaben sich in dieser Kohortenstudie bei sorgfältiger Auswertung von 226 primär normotensiven Frauen keine negativen Veränderungen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde eine „Altershypertonie“ eher verhindert, d. h. ein relativ geringeres Ansteigen des systolischen Blutdruckes beobachtet [59].

## Studien mit hypertensiven postmenopausalen Frauen

Nur wenige Studien liegen vor, in denen gezielt Blutdruckmessungen bei Frauen mit vorbestehendem Hochdruck erfolgten. So gut wie keine Daten existieren zu der vermut-

lich wichtigsten Frage, inwieweit Gestagene bei diesen vorbelasteten Frauen Blutdruckerhöhungen induzieren könnten. Foidart et al. fanden bei hypertensiven Frauen (n = 92) während einer 6monatigen Behandlung mit transdermalem Estradiol (0,05 mg/die) keine signifikanten Blutdruckveränderungen [60]. In einer Studie von Lip et al. [61] mit 75 Frauen zeigte sich ebenfalls kein Effekt, wobei nur Patientinnen mit dokumentiertem Blutdruck von > 160/95 mmHg aus mindestens zwei vorherigen Messungen (WHO-Kriterien) eingeschlossen waren. Da verschiedene Regime angewandt wurden, waren die Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen jedoch sehr gering.

Demgegenüber wurden in der bereits erwähnten holländischen Studie der Gruppe Kenemans mit Estradiol/Dydrogesteron in einer Subgruppe mit 99 hypertensiven Frauen innerhalb von 6 Monaten signifikante Blutdruckabnahmen (systolisch und diastolisch) beobachtet [58]. Pines et al. [62] sowie Jespersen et al. [63] stellten bei Untersuchungen von normotensiven und hypertensiven Frauen (n = 13/11 bzw. 12/12) nur in der hypertensiven Gruppe eine Abnahme des Blutdrucks fest, wobei Estradiol sublingual bzw. oral verwendet wurde.

Die genannten Studien wurden ohne Kontrollgruppen durchgeführt. Die erste prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studie mit postmenopausalen hypertensiven Frauen wurde von Luotola publiziert [64]. In einem jeweiligen Crossover-Design fand sich eine signifikante Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowohl bei normotensiven (n = 20) als auch bei hypertensiven Frauen (n = 20) nach vierwöchiger Behandlung mit 2 mg mikronisiertem Estradiol pro Tag. Auch hier war die Blutdrucksenkung bei den hypertensiven Frauen stärker ausgeprägt.

Im Gegensatz dazu stellten Kornhauser et al. in einer 3monatigen prospektiven, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit monatlichen Estradiolinjektionen (10 mg i. m.) bei 55 moderat hypertensiven Frauen keine Veränderungen fest [65]. Mit demselben Studiendesign war bei Modena et al. eine signifikante Reduktion der linken Ventrikularmasse nach 18 Monaten Behandlung mit transdermalem Estradiol (0,05 mg/die), sequentiell kombiniert mit oralem NETA (2,5 mg/die), bei 86 hypertensiven Frauen beobachtbar, ohne signifikante Veränderungen des Blutdrucks [66]. Ähnlich günstige kardiale Veränderungen, korrelierend mit leichten, im Mittel signifikanten

Blutdrucksenkungen, wurden auch in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit equinen Estrogenen (0,625 mg/die), teilweise sequentiell kombiniert mit MPA 10 mg/die, nach 6monatiger Behandlung beobachtet, wobei allerdings nur 19 hypertensive Frauen geprüft worden waren [67].

Ein großes Kollektiv mit normotensiven und hypertensiven Frauen konnten wir in einer eigenen Studie auswerten, wie in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt ist. In einer prospektiven klinischen Phase-IV-Prüfung wurden 13.910 Frauen zyklisch oder kontinuierlich mit transdermalem Estradiol behandelt (0,025, 0,05 und 0,1 mg/die), bei hysterektomierten Frauen ohne, ansonsten mit sequentiell kombiniertem Gestagen (NETA 47,2 %, MPA 23,8 %, Medrogeston 10,8 %, CMA 2,0 %, Dydrogesteron 1,5 % u. a.). Zu den primären Studienendpunkten zählte die Erfassung von Nebenwirkungen, wie vor allem die Hautverträglichkeit, aber auch systemische Effekte [68]. Für die 12.394 normotensiven Frauen wurden innerhalb der achtwöchigen Behandlung keine signifikanten Blutdruckveränderungen festgestellt, es gab keine Hinweise auf negative Gestageneffekte. Im Einzelverlauf wurde allerdings für 30 Fälle (0,22 %) eine Blutdruckerhöhung als unerwünschte Wirkung dokumentiert, ohne daß allerdings ein Kausalzusammenhang mit der HT aufgezeigt werden konnte. Klinisch wurde kein ernsthafter Zwischenfall gemeldet.

Bei 1084 vor der Studie hypertensiven Frauen mit gleichzeitiger antihypertensiver Therapie wurde ein mittlerer Abfall von 2–3 mmHg (systolisch und diastolisch) registriert, was allerdings durch einen „regression to the mean effect“ bedingt sein könnte. Für eine Subgruppe von 1397 hypertensiven Frauen, alle mit einem diastolischen Druck von > 100 mmHg vor Beginn der HT, berechneten wir jedoch einen mittleren Blutdruckabfall von systolisch 7 mmHg und diastolisch 9 mmHg, für 39 % dieser Frauen fanden wir einen diastolischen Abfall von mehr als 10 mmHg!

Nach diesen Ergebnissen kann man folgern, daß ein Risiko von Blutdrucksteigerungen unter einer HT auch bei primär hypertensiven Frauen insgesamt gering ist, es bleibt das Problem, die seltenen individuellen Risikokonstellationen zu erfassen.

## Studien mit der 24-h-Blutdruckmessung

Von besonderer Bedeutung sind die Ergebnisse der in den letzten Jahren publizierten Studien, die den Effekt einer HT auf den Blutdruck mittels 24-h-ambulatorischer Messung evaluierten – getrennt für normotensive und hypertensive postmenopausale Frauen in Tabelle 3 [69–77] bzw. Tabelle 4 [78–85] gelistet. In 12 von insgesamt 17 Studien wurden dabei Estradiolpflaster verwendet [69–71, 75–78, 80–83, 85]. Dies kann nicht verwundern, da mit einer transdermalen Applikation das geringste Risiko erwartet wird [29, 86]. Darüber hinaus sprechen Wirkmechanismen dafür, daß insbesondere mit transdermalen Systemen sogar Blutdrucksenkungen erfolgen können. Dies ist jedoch zweitrangig: Aus kardiovaskulärer Indikation soll (derzeit) keine HT durchgeführt werden!

Wie die gelisteten Studien zeigen, ergaben sich in der Tat in 11 der 12 mit Estradiolpflaster durchgeführten Studien signifikante Blutdrucksenkungen, wobei neun prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studien vorliegen. Besonders sorgfältig sind die Studien mit primär hypertensiven Patientinnen durchgeführt (Tab. 4). Mit zwei Ausnahmen erfolgten sie placebokontrolliert nach einem Crossover-Design. In zwei Studien erfolgte die Prüfung in parallelen Gruppen, jedoch placebokontrolliert [78, 82].

**Tabelle 2:** Blutdruck bei 13.910 normotensiven und hypertensiven klimakterischen Frauen während der Behandlung mit transdermalem Estradiol mit und ohne Gestagenkombination (vgl. Text)

RR	Woche	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Gr. A
RR syst. (SD)	0	133 (16)	132 (16)	131 (16)	154 (16)
	8	132 (15)	130 (14)	130 (15)	147 (15)
RR diast. (SD)	0	82 (10)	81 (10)	80 (9)	100 (5)
	8	80 (9)	80 (9)	80 (9)	91 (8)

**Hauptgruppen für die Stratifizierung der Daten:** Gr. 1: Transdermales Estradiol kontinuierlich, ohne Gestagen (n = 3.871); Gr. 2: Transdermales Estradiol zyklisch, ohne Gestagen (n = 6.768); Gr. 3: Transdermales Estradiol zyklisch, sequentiell kombiniert mit Gestagen (n = 3.271, 72 % Norethisteronacetat 1 mg/die)

**Subgruppe:** Gr. A: Klimakterische Frauen mit bekanntem Hochdruck: RR diastolisch  $\geq$  100 mmHg vor Beginn der Studie (n = 1.397)

Nur in der Studie aus der Arbeitsgruppe Landgren [82] zeigte sich mit Pflaster keine Blutdrucksenkung – bei 24-h-Blutdruckmessungen vor Studie und nach 12 Monaten war mit oraler und transdermalen HT kein signifikanter Effekt festzustellen. Dies ist gleichzeitig die mit dieser Methode am längsten durchgeführte Studie, wobei ausschließlich ältere Frauen (im Mittel 60 Jahre) mit vorbestehender KHK (in 50 % nach Herzinfarkt) geprüft wurden. Man kann spekulieren, daß die durch Estrogen möglichen Blutdrucksenkungen durch längerfristige Behandlungen wegen gegenläufiger Mechanismen wieder ausgeglichen werden können.

Von den 9 Studien, die nur [72–74, 79, 84] oder zusätzlich [69, 70, 76, 82] orale Estrogenpräparate geprüft haben, zeigte sich in 4 Studien ein blutdrucksenkender Effekt [70, 72–74], jeweils bei normotensiven Frauen – vergleichsweise scheinen somit mögliche Blutdrucksenkungen unter Pflaster stärker ausgeprägt. In einer Studie [79] finden sich mit equinen Estrogenen (CEE) variable Blutdruckeffekte: Mit 0,3, 0,625 oder 1,25 mg/die zeigten sich in den 24-h-Messungen (BP) keine Effekte. Nach Riva-Rocci gemessen (RR) ergaben sich mit 0,3 mg systolisch und diastolisch im Mittel Senkungen, diastolisch nur mit 0,625 mg/die und mit 1,25 mg/die keine Effekte, d. h. eine Verschlechterung der Blutdrucksituation mit höheren Dosen der equinen Estrogene. Bemerkenswert sind diese Ergebnisse, da sie in Crossover-Prüfungen, d. h. mit den gleichen (hypertensiven) Patientinnen, ermittelt wurden.

Eine Verschlechterung der Blutdrucksituation durch Zusatz von Gestagenen wurde kürzlich in der Studie von Christ et al. [72] nachgewiesen: Während sich unter Estradiol neben Verbesserung von computerisiert gemessenen kardialen Parametern, wie Herzfrequenzvariabilität (als Parameter für autonomen Tonus), der Blutdruck systolisch und diastolisch senkte, ergaben sich für die zusätzlich mit oralen Gestagenen behandelten Frauen keinerlei günstige Effekte, wobei vorwiegend NETA, Medrogeston, Levonorgestrel und MPA verwendet wurden. Diese interessante Studie lief allerdings nicht placebokontrolliert und unter Verwendung unterschiedlicher HT-Präparate und damit mit entsprechend kleinen Subgruppen, so daß wegen geringer statistischer Power nicht ausgeschlossen werden kann, daß die durch Gestagen erhöhten Risiken im Grunde (nur) einzelne Frauen mit bestimmten Konstellationen betrafen. Insgesamt liefern alle bislang vorliegenden Studien auch mit 24-h-Messungen viel zu wenig Informationen über mögliche Gestageneffekte.

**Tabelle 3:** Prospektiv vergleichende Studien mit 24stündiger ambulatorischer Blutdruckmessung bei normotensiven postmenopausalen Frauen

Studie Erstautor	HRT (mg/die) (n)	Kontrolle n	Dauer	Blutdrucksenkung* syst. diast.	Bem. 1)
Akkad 1997 [69]	Pfl. 0,05 Hormonin® (oral) (50)	Keine Keine	3/6 Mon. 3/6 Mon.	nein/ja, N nein	ja, T, N/ja T, N nein
Cacciatore 2001 [70]	E2/NETA 0,05/0,25 Pfl. (35) E2/NETA 2/1 seq. oral (38)	Keine Keine	2/6 Mon. 2/6 Mon.	ja, T/nein ja, T/ja, T	ja, T/nein ja, T/nein
Cagnacci 1999 [71]	Pfl. 0,05 Crossover (18)	Plac.	2 Mon.	ja, N	ja, N
Christ 2002 [72]	E2 (17) E2/Gestagen oral (22)	Kontrolle (23)	> 6 Mon. > 6 Mon.	ja, T nein	ja, T nein
Harvey 1999 [73]	E1S oral 0,625 E1S oral 2,5 EE oral 0,02 Crossover (22)	Plac. Plac. Plac.	1 Mon. 1 Mon. 1 Mon.	ja, N (RR-) ja, N (RR-) ja, N (RR-)	ja, N (RR-) ja, N (RR-) ja, N (RR*)
v. Ittersum 1998 [74]	E2 oral 1mg/DG 5/10 seq. (14)	Kontrolle (15)	12 Mon.	ja (RR-)	ja (RR-)
Seely 1999 [75]	Pfl. 0,1 Pfl. 0,2/Prog. 300 vaginal Doppelblind-Crossover (15)	Plac. 10 Wo.	8 Wo.	ja, N (T) ja, N	ja, N (T) ja, N
Vongpatanasin 2001 [76]	Pfl. 0,2 CEE 0,625 Crossover (12)	Plac. Plac.	2 Mon. 2 Mon.	(ja, T) nein	ja, T nein
Zacharieva 2002 [77]	Pfl. 0,05 (16)	Kontrolle (25)	3 Mon.	ja, T, N (RR-)	nein (RR-)

\* sign. mittlere Blutdrucksenkung im Vergleich zu Placebo, bei fehlender Kontrollgruppe im Vergleich zu Ausgangswerten; in keiner Studie sign. mittlere Blutdruckerhöhungen. **BP:** 24-h-Blutdruck ambulatorisch gemessen; **RR:** Blutdruck mit Manschette gemessen; **T:** bei Tage (15min. Blutdruckmessungen); **N:** in der Nacht (30min. Blutdruckmessungen); **Pfl.:** Estradiolpflaster; **E2:** Estradiol; **E1S:** Estronsulfat; **EE:** Ethinylestradiol; **CEE:** konj. equine Estrogene; **MPA:** Medroxyprogesteronacetat; **Prog:** Progesteron, **DG:** Dydrogesteron.

1. Hormonin® (Shire Pharmaceuticals Ltd., Andover, Hants, UK): Estradiol 0,6 + Estriol 0,27 + Estron 1,4 pro Tablette; nicht randomisierter Vergleich mit Pfl.
2. Fehlende Angaben zur Dosis und Appl.form von Estradiol. Gestagene oral seq. oder kontinuierlich: NETA (8), Medrogeston (6), Levonorgestrel (4), MPA, Chlormadionon- und Cyproteronacetat (4).
3. Unter Gestagenzusatz wird die E2-induzierte Senkung von BP komplett aufgehoben, des weiteren Verschlechterung verschiedener kardialer Parameter.
4. Dosisabhängiger Anstieg von Angiotensinogen, gleichzeitig aber Abfall der Plasma-Renin-Konzentration: keine Veränderung der Plasma-Reninaktivität und Plasma-Aldosteronkonzentration.
5. BP-Messungen nur während der Estrogenphase; Durchschnittswerte 24-h ohne T, N-Differenzierung.
6. Durch Progesteronzusatz (2 Wo.) sign. Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, aber ohne negative Auswirkungen auf BP.
7. Senkung von BP unter Pfl. korreliert mit Abnahme der sympathischen Aktivität (kein Effekt unter CEE).
8. Sign. syst. Abfall von BP (nicht RR) korreliert mit Anstieg von Prostaglandin E2 und Vascular Endothelial Growth Factor. Kein Anstieg der Plasma-Reninaktivität unter Behandlung mit Estradiolpflaster.

Bemerkenswert ist, daß bei normotensiven Frauen unter Behandlung mit Estrogen vor allem der nächtliche Blutdruck gesenkt wird. Demgegenüber zeigt sich bei den hypertensiven (zumeist gleichzeitig antihypertensiv behandelten) Frauen häufiger der Blutdruck tagsüber reduziert – bisher sind die diesbezüglichen Daten jedoch zu gering, auch mit unterschiedlichen Ergebnissen, als daß Folgerungen möglich scheinen. Dies gilt auch hinsichtlich der in den Studien beobachteten Wirkungen im Vergleich von systolischen und/oder diastolischen Blutdrucksenkungen, die vermutlich stark abhängig sind von der individuellen Gefäßfunktion.

### Fehlende Daten in Interventionsstudien

Aus dem vorliegenden Datenmaterial darf man folgern, daß insgesamt das Risiko für Blutdrucksteigerungen unter allen Formen der HT gering ist, weshalb ein solcher Hormoneffekt auch nur ausnahmsweise Ursache für klinische Konsequenzen wie Infarkte und Insulte sein dürfte. Die Frage liegt sehr nahe, inwieweit sich entsprechende Verdachtsfälle in den nun erst seit kurzem vorliegenden

**Tabelle 4:** Prospektive, randomisierte placebokontrollierte Studien mit 24stdg. ambulatorischer Blutdruckmessung bei hypertensiven postmenopausalen Frauen\*

Studie Erstautor	HRT (mg/die) (n)	Kontrolle n	Dauer	Blutdrucksenkung**		Bem.
				syst.	diast.	
Affinito 2001 [78]	Pfl 0,05/MPA 10 seq. (25)	Plac. (27)	6 Mon.	ja, T (RR-)	ja, T (RR-)	1)
Harvey 2000 [79]	CEE 0,3/0,625/1,25 MPA 10 seq. Crossover	Plac. (14)	1 Mon.	nein, T, N	nein, T, N	2) 3)
Manhem 1998 [80]	Pfl. 0,1 Crossover	Plac. (13)	24 Std.	ja, T	ja, T	
Mercuro 1997 [81]	Pfl. 0,1 Crossover	Plac. (16)	36 Std.	ja, T, N	ja, T	
Pripp 1996 [82]	Pfl. 0,05; MPA 5 seq. (20) CEE 0,625; MPA 5 seq. (20)	Plac. (21)	12 Mon.	nein, T, N nein, T, N	nein, T, N nein, T, N	4) 5) 4) 5)
Rosano 1999 [83]	Pfl. 0,05 Crossover	Plac. (12)	1 Mon.	ja, T, N	ja, T, N	
Sands 1997 [84]	Hormonin® (oral) Crossover	Plac. (20)	2 Mon.	nein, T, N	nein, T, N	6)
Zoncu 1997 [85]	Pfl. 0,1 Crossover	Plac. (18)	36 Std.	ja, T, N	ja, T	

\* mit Ausnahme der Studie Affinito [78] alles Crossover-Studien (Auswaschphasen > 1 Wo.; \*\* sign. mittlere Blutdrucksenkung im Vergleich zu Placebo; in keiner Studie sign. mittlere Blutdruckerhöhungen. **BP:** 24-h-Blutdruck ambulatorisch gemessen; **RR:** Blutdruck mit Manschette gemessen, **T:** bei Tage (15min. Blutdruckmessungen), **N:** in der Nacht (30min. Blutdruckmessungen), **Pfl.:** Estradiolpflaster, **CEE:** konj. equine Estrogene, **MPA:** Medroxyprogesteronacetat.

1. BP: kein Unterschied zwischen Estrogen- und Gestagenphase
2. Unter CEE variable Effekte; dosisabhängige Verschlechterung, d. h. Tendenz zu Erhöhung von RR und BP
3. Nur Messungen in der Gestagenphase
4. Keine Angaben getrennt für Estrogen- und Gestagenphase
5. Alle Patienten mit Hypertonie und KHK: kein erhöhtes Risiko während 12 Mon.
6. Hormonin® (Shire Pharmaceuticals Ltd., Andover, Hants, UK: Estradiol 0,6 + Estriol 0,27 + Estron 1,4 pro Tablette)

Interventionsstudien ergaben, die als wesentliches Studienziel die Bestimmung klinischer Endpunkte hatten.

Wie eingangs ausgeführt, sind es v. a. die negativen Ergebnisse aus der abgebrochenen WHI-Studie, welche die Diskussion zu einer Neubewertung hinsichtlich kardiovaskulärer Risiken einschließlich Hypertonie auch von seiten der Behörden neu entfachten. In der Tat erscheint bemerkenswert, daß in der WHI-Studie 36 % der geprüften Frauen bei Blutdruckwerten über 140/90 mmHg mit Antihypertensiva behandelt worden waren und trotzdem bereits innerhalb der ersten beiden Studienjahre mit equinen Estrogenen/MPA im Vergleich zu Placebo systolische Blutdruckanstiege „von durchschnittlich 1,5 mmHg und mehr“ gesehen wurden [3]. Diese Anstiege sind für Mittelwerte in großen Kollektiven insbesondere bei der in der WHI-Studie hohen Abbruchrate von über 40 % beachtlich, da die Werte aus statistischen Gründen („regression to the mean effect“) ansonsten eher abnehmen. Diese Blutdruckanstiege in der WHI werden nicht erklärt und bislang ist auch unklar, inwieweit es zu stärkeren Blutdruckanstiegen bei einzelnen Frauen gekommen ist, die dann möglicherweise auch zu den beobachteten klinischen Komplikationen, wie Hirninsulten, mit beitrugen.

Besonders wertvoll wäre es auch gewesen, für das Kollektiv der Heart and Estrogen/Progestin-Studie (HERS) solche Informationen zu erhalten, da hier ausschließlich ein definiertes Hochrisikokollektiv geprüft wurde, unseres Wissens liegen solche Daten jedoch nicht vor. So finden sich in der ersten Originalpublikation keinerlei Angaben [87], auch nicht für die späteren gezielten Sub-

gruppenanalysen zur Feststellung eben individueller Risiken [88] und auch nicht in der Follow-up-Studie (HERS II) [89].

Vergleichbar dürftig bis komplett fehlend sind auch die Angaben betreffend Blutdruckverläufe für die anderen kürzlich publizierten Interventionsstudien wie WEST, PHASE, ESPRIT bzw. ERA, EPAT, PHOREA und WAVE, in denen erstmals prospektiv randomisiert und zumindest primär placebokontrolliert die Wirkungen einer HT auf kardiovaskuläre Risiken, wie Infarkt und Insult, festgestellt wurden bzw. Surrogat-Endpunkte, wie angiographische Messungen und Intima-Media-Dicke, ermittelt wurden, die man hätte korrelieren können [90]. So muß man feststellen, daß die Chancen der neuen wichtigen Studien bislang nicht genutzt wurden, um Hinweise auf den wichtigsten Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen zu erhalten. Dies betrifft vor allem die Frage, inwieweit sich Blutdruckverstellungen unter den verschiedenen Regimen einer HT bei Frauen mit bereits erhöhten kardiovaskulären Risiken langfristig auswirken, in Abhängigkeit insbesondere auch von Art, Dosis und Applikationsform des eingesetzten Gestagens.

## Schlußfolgerungen

Wie unter oralen Kontrazeptiva, so sollte auch unter einer HT der Blutdruck engmaschig überwacht werden, zwingend bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Eine negative Beeinflussung mit Blutdrucksteigerungen ist jedoch nur in seltenen Ausnahmen zu erwarten, möglicherweise häufiger unter konjugierten equinen Estrogenen, wobei diesbezüglich notwendigen individuellen Dispositionen jedoch immer noch unklar sind. Bei vorbestehender Hypertonie ist die Behandlung mit Estradiolpräparaten zu empfehlen, zumal hypertensive Patienten häufig auch arteriosklerotisch sind und bei vorbestehender KHK allgemein keine equinen Estrogene kombiniert mit MPA verwendet werden sollten. Allgemein sollten die geringstmöglichen Dosen verwendet werden, vor allem auch hinsichtlich des Gestagens. Da häufig eher Blutdrucksenkungen beobachtet werden, insbesondere mit Estradiolpflastern und bei hypertensiven Patientinnen, gibt es unter Vorbehalt der Notwendigkeit einer individuellen Überwachung keine Daten, die eine Listung der Hypertonie als Kontraindikation begründen könnten, wie dies derzeit von den Behörden diskutiert wird.

### Literatur:

1. AHA/ACC Scientific Consensus Panel Statement. Guide to preventive cardiology for women. JACC 1999; 33: 1751-5.
2. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Definition and Etiology. Circulation 2000; 101: 329-35.
3. Women's Health Initiative Writing Group. 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.



4. Fish IR, Freedman SH, Myatt AV. Oral contraceptives, pregnancy and blood pressure. *JAMA* 1972; 222: 1507–10.
5. Cardoso F, Polonia J, Santos A, Silva-Carvalho J, Ferreira-de-Almeida J. Low-dose oral contraceptives and 24-hour ambulatory blood pressure. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59: 237–43.
6. Nichols M, Robinson G, Bounds W, Newman B, Guillebaud J. Effect of four combined oral contraceptives on blood pressure in the pill-free interval. *Contraception* 1993; 47: 367–76.
7. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 348: 505–10.
8. Crane MG, Harris JJ, Windsor W. Hypertension, oral contraceptive agents and conjugated estrogens. *Ann Intern Med* 1971; 74: 13–21.
9. Seeger H, Lütke R, Gräser T, Wallwiener D, Mueck AO. Effect of oral contraceptives on the urinary excretion of biochemical markers indicating vasoactive action. *Int J Clin Pharm Therap* 2000; 25: 221–6.
10. Mueck AO, Seeger H, Petersen G, Schulte-Wintrop E, Wallwiener D. Effect of two oral contraceptives with different ethinyl estradiol and levonorgestrel concentrations on the urinary excretion of biochemical vasoactive markers. *Contraception* 2001; 64: 357–62.
11. Seeger H, Petersen G, Schulte-Wintrop E, Teichmann AT, Mueck AO. Effect of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and levonorgestrel on serum and urinary markers surrogating on endothelial function. *Int J Clin Pharm Ther* 2002; 40: 150–7.
12. Mueck AO, Seeger H, Lippert C, Wallwiener D. Urinary excretion of vasoactive markers following estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Int J Clin Pharm Therap* 2000; 38: 381–6.
13. Mueck AO, Seeger H, Lippert TH. Calciumantagonistic effect of natural and synthetic estrogens – investigations on a nongenomic mechanism of direct vascular action. *Int J Clin Pharm Therap* 1996; 32: 424–7.
14. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. Einfluß von Östradiol und der Gestagene Chlormadinonacetat, Dienogest und Norethisteron auf Calcium-Influx in menschlichen Aorten-Muskelzellen: Vergleich bei ruhenden und aktivierten Zellen. *J Menopause* 1996; 1: 32–5.
15. Mueck AO, Seeger H, Korte K, Haasis R, Lippert TH. Is there any effect of estradiol on the vasodilating NO/cGMP-system? Investigations on the mechanism of cardiovascular protection by estrogen substitution in postmenopausal women. *Zentralbl Gynäkol* 1994; 116: 507–11.
16. Mueck AO, Seeger H, Kaßpohl-Butz S, Teichmann AT, Lippert TH. Urinary cGMP-excretion after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Experim Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 392–6.
17. Mueck AO, Seeger H, Lippert TH. Der Effekt von Norethisteronazetat auf cGMP und Serotonin als biochemische Marker der endothelialen Gefäßfunktion bei postmenopausalen Frauen. *J Menopause* 1998; 3: 23–7.
18. Mueck AO, Seeger H, Wiesner J, Korte K, Lippert TH. Urinary prostanoids in postmenopausal women after transdermal and oral estrogen therapy. *J Obstet Gynaecol* 1994; 14: 341–5.
19. Mueck AO, Seeger H, Lippert TH. Wirkung von transdermalen oder oraler Östradiolgabe auf die Ausschcheidung vasoaktiver Mediatoren bei postmenopausalen Frauen. *Gynäkol Geburtsh Rundschau* 2000; 40: 61–7.
20. Mueck AO, Römer T. Stoffwechsel und Hormonsubstitution. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2002; 56–74.
21. Lippert TH, Seeger H, Mueck AO, Hanke H, Haasis R. Effect of estradiol, progesterone, and progestogens on calcium influx in cell cultures of human vessels. *Menopause* 1996; 3: 33–7.
22. Seeger H, Mueck AO, Lorkowski G, Teichmann AT, Lippert TH. Effect of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol, levonorgestrel, 3-keto-desogestrel and gestoden on calcium influx via voltage-gated calcium channels in human aortic smooth muscle cells. *Contraception* 1996; 54: 265–8.
23. Seeger H, Mueck AO, Teichmann AT, Lippert TH. Effect of sequential estrogen/progestin treatment on biochemical vasoactive markers in postmenopausal women comparing oral and transdermal application. *Clin Experim Obstet Gynecol* 2000; 27: 17–20.
24. Kuhl H. Adverse effects of estrogen treatment: natural vs. synthetic estrogens. In: Lippert TH, Mueck AO, Ginsburg J (eds). *Sex steroids and the cardiovascular system*. Parthenon Publishing Group, New York, London, 1998; 201–10.
25. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P, Hershman JM, Alkjaersig NK, Fletcher AP, Judd HL. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986; 314: 1615–20.
26. Mashchak CA, Lobo RA. Estrogen replacement therapy and hypertension. *J Reprod Med* 1985; 30 (Suppl 10): 805–10.
27. Shionoiri H, Eggena P, Barrett JD. An increase in high molecular-weight renin substrate associated with estrogenic hypertension. *Biochem Med* 1983; 29: 14–22.
28. Lobo RA. Estrogens and the risk of coagulopathy. *Am J Med* 1992; 92: 283–5.
29. Birkhäuser M, Braendle W, Breckwoldt M, Keller PJ, Kuhl H, Runnebaum B. 23. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“, Dezember 1999. Empfehlungen zur Substitution mit Östrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause. *Frauenarzt* 2000; 41: 599–602.
30. Mueck AO, Lippert TH. Hormonsubstitution in der Peri- und Postmenopause bei gleichzeitigem Vorliegen internistischer Erkrankungen. *Münch Med Wschr* 1997; 35: 495–9.
31. Lippert TH, Seeger H, Mueck AO. Klinisch-pharmakologische Besonderheiten der konjugierten equinen Östrogene: Ist ihre Anwendung zur postmenopausalen Hormonsubstitution noch zeitgemäß? *Arzneimitteltherapie* 1999; 17: 362–4.
32. Mueck AO. Hormonsubstitution nach Abbruch der WHI – wie weitere „Überraschungen“ vermeiden? *Horme* 2002; 15: 17–24.
33. Kuhl H. Die unterschätzte Bedeutung der Gestagene bei der Hormonsubstitution. *Frauenarzt* 2003; 44: 142–8.
34. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovascular Res* 2002; 53: 605–19.
35. Kuhl H. Gefäßeffekte von Gestagenen – Biochemie versus Epidemiologie. *Zentralbl Gynäkol* 1999; 121: 67–78.
36. Casiglia E, d'Este D, Ginocchio G, Colangeli G, Onesto C, Tramontin P, Ambrosio GB, Pessina AC. Menopausal status has no influence on blood pressure and cardiovascular risk. *J Hypertension* 1996; 14: 729–36.
37. Amigoni S, Morelli P, Parazzini F, Chatenoud L. Determinants of elevated blood pressure in women around menopause: results from a cross-sectional study in Italy. *Maturitas* 1999; 34: 25–32.
38. Davis ME, Jones RJ, Jarolim C. Long-term estrogen substitution and atherosclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 1003–18.
39. Stern MP, Brown BW Jr, Haskall WL. Cardiovascular risk and use of estrogens or estrogen-progestogen combinations: Stanford three-community study. *JAMA* 1976; 235: 811–5.
40. Pallas KH, Holzwarth GJ, Stern MP. The effect of conjugated estrogens on the renin-angiotensin system. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 1061–8.
41. Pfeffer RI. Estrogen use, hypertension and stroke in postmenopausal women. *J Chron Dis* 1978; 31: 389–98.
42. Barrett-Connor E, Brown V, Turner J. Heart disease risk factors and hormone use in postmenopausal women. *JAMA* 1979; 241: 2167–8.
43. Hazzard WR. Estrogen replacement and cardiovascular disease: serum lipids and blood pressure effects. *Am J Obstet Gyn* 1989; 161: 1847–53.
44. Hassager C, Christiansen C. Blood pressure during oestrogen/progestogen substitution therapy in healthy post-menopausal women. *Maturitas* 1988; 9: 315–23.
45. Pfeffer RI, van den Noort S. Estrogen use and stroke risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1976; 103: 445–56.
46. Pfeffer RI. Estrogen use, hypertension and stroke in postmenopausal women. *J Chron Dis* 1978; 31: 389–98.
47. Wren BG, Routledge DA. Blood pressure changes: oestrogens in climacteric women. *Med J Aust* 1981; 2: 528–31.
48. Persson I, Adami HO, Lindberg BS. Characteristics of estrogen-treated women. II. A descriptive epidemiological study of a Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 297–302.
49. Judd HL, Meldrum DR, Deftos LJ, Henderson BE. Estrogen replacement therapy: Indications and complications. *Ann Intern Med* 1983; 98: 195–205.
50. Lindsay R, Herrington BS. Estrogens and osteoporosis. *Semin Reprod Endocrinol* 1983; 1: 55–9.
51. Wren BG, Routledge DA. The effect of type and dose of oestrogen on the blood pressure of postmenopausal women. *Maturitas* 1983; 5: 135–42.
52. PEPI Trial, Writing group. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
53. Deuringer FU, Mueck AO, Mueck S, Seeger H, Wallwiener D. Progestin effect on blood pressure during combination with transdermal estradiol – chlormadinone acetate vs. norethisterone acetate. In: Aso T, Taketani TYY, Tanaka TSH, Maehara S (eds). *9th Int Menopause Soc World Congr. Monduzzi Editore S.p.A, Bologna, 2000; 177–81.*
54. Mueck AO, Seeger H, Gräser T, Deuringer FU, Oettel M, Lippert TH. Chlormadinone acetate vs. norethisteroneacetate sequentially combined with oral or transdermal estradiol replacement. *NS Arch Pharmacol Tox* 1997; 356: R5–6.
55. Mueck AO, Gräser T, Seeger H, Mellinger U, Mueller A, Oettel M, Lippert TH. Is there a dose-dependent effect of dienogest, continuously combined with estradiol valerate, on blood pressure? *Exp Clin Endocr Diab* 1998; 106: 36.
56. Gräser T, Müller A, Mellinger U, Mueck AO, Lippert TH, Oettel M. Continuous combined treatment of the menopause with combinations of oestradiol valerate and dienogest - a dose-ranging study. *Maturitas* 2000; 35: 235–61.
57. Mueck AO, Seeger H, Lütke R, Gräser T, Wallwiener D. Effect on biochemical vasoactive markers during postmenopausal HRT: estradiol vs. estradiol/dienogest. *Maturitas* 2001; 38: 305–13.
58. Van der Mooren MJ. The influence of postmenopausal oestradiol-dydrogesterone therapy on blood pressure. *Maturitas* 1996; 27 (Suppl): 99.
59. Scuteri A, Bos AJG, Brant LJ, Talbot L, Lakatta EG, Fleg JL. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2001; 135: 229–38.
60. Foidart JM. Effects of Estraderm TTS 50 plus medroxyprogesterone acetate on blood pressure in hypertensive postmenopausal women. In: Samsioe G (ed). *Cardiovascular Disease and HRT. New perspectives*. Parthenon, UK, 1991; 41–4.
61. Lip GH, Beevers M, Churchill D, Gareth Beevers D. Hormone replacement therapy and blood pressure in hypertensive women. *J Human Hypertension* 1994; 8: 491–4.
62. Pines A, Fisman EZ, Drory Y, Shapira I, Averbuch M, Eckstein N, Motro M, Levo Y, Ayalon D. The effects of sublingual estradiol on left ventricular function at rest and exercise in postmenopausal women: an echocardiographic assessment. *Menopause* 1998; 5: 79–85.
63. Jespersen CM, Arnung K, Hagen C, Hilden T, Nielsen F, Nielsen MD, Giese J. Effects of natural oestrogen therapy on blood pressure and renin-angiotensin system in normotensive and hypertensive menopausal women. *J Hypertension* 1983; 1: 361–4.

64. Luotola H. Blood pressure and hemodynamics in postmenopausal women during estradiol-17 $\beta$  substitution. *Ann Clin Res* 1983; 15 (Suppl 38): 1–121.
65. Kornhauser C, Malacara JM, Garay ME, Perez-Luque EL. The effect of hormone replacement therapy on blood pressure and cardiovascular risk factors in menopausal women with moderate hypertension. *J Human Hypertension* 1997; 11: 405–11.
66. Modena MG, Muia N, Aveta P, Molinari R, Rossi R. Effects of transdermal estradiol on left ventricular anatomy and performance in hypertensive women. *J Hypertension* 1999; 34: 1041–6.
67. Light KC, Hinderliter AL, West SG, Grewen KM, Steege JF, Sherwood A, Girdler SS. Hormone replacement improves hemodynamic profile and left ventricular geometry in hypertensive and normotensive postmenopausal women. *J Hypertension* 2001; 19: 269–78.
68. Mueck AO. Hypertension and HRT. *Internat Congr Series* 2002; 1229: 115–22.
69. Akkad AA, Halligan AWF, Abrams K, Al-Azzawi F. Oral vs. Transdermal estrogen replacement therapy: effect on 24-h BP. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 97–103.
70. Cacciatori B, Paakkari I, Hasselblatt R, Nieminen MS, Toivonen J, Tikkanen MI, Ylikorkala O. Randomized comparison between orally and transdermally administered hormone replacement therapy of long-term effects on 24-hour ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 904–9.
71. Cagnacci A, Rovati L, Zanni A, Malmusi S, Facchinetti F, Volpe A. Physiological doses of estradiol decrease nocturnal blood pressure in normotensive postmenopausal women. *Am J Physiol* 1999; 276: H 1355–60.
72. Christ M, Seyffart K, Tillmann HC, Wehling M. Hormone replacement in postmenopausal women: impact of progestogens on autonomic tone and blood pressure regulation. *Menopause* 2002; 9: 127–36.
73. Harvey PJ, Wing LM, Savage J, Molloy D. The effects of different types and doses of oestrogen replacement therapy on clinic and ambulatory blood pressure and the renin-angiotensin system in normotensive postmenopausal women. *J Hypertension* 1999; 17: 405–411.
74. Van Ittersum FJ, Van Baal WM, Kenemans P, Mijatovic V, Donker AJM, van der Mooren MJ, Stehouwer CDA. Ambulatory-not office-blood pressures decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Hypertension* 1998; 11: 1147–52.
75. Seely EW, Walsh BW, Gerhard MD, Williams GH. Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *J Hypertension* 1999; 33: 1190–4.
76. Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, Arbique D, Victor RG. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103: 2903–8.
77. Zacharieva S, Atanassova I, Kirilov G, Kalinov K, Shigarminova R, Nachev E, Aslanova N. Effect of transdermal estrogen therapy on some vasoactive humoral factors and 24-h ambulatory blood pressure in normotensive postmenopausal women. *Climacteric* 2002; 5: 293–9.
78. Affinito P, Palomba S, Bonifacio M, Fontana D, Izzo R, Trimarco B, Nappi C. Effects of hormonal replacement therapy in postmenopausal hypertensive patients. *Maturitas* 2001; 40: 75–83.
79. Harvey PJ, Molloy D, Upton J, Wing LM. Dose response effect of conjugated equine oestrogen on blood pressure in postmenopausal women with hypertension. *Blood Pressure* 2000; 9: 275–82.
80. Manhem K, Ahlm H, Milsom I, Svensson A. Transdermal oestrogen reduces daytime blood pressure in hypertensive women. *J Human Hypertension* 1998; 12: 323–7.
81. Mercurio G, Zoncu S, Pilia I, Lao A, Melis GB, Cherchi A. Effects of acute Estraderm TTS on postmenopausal systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997; 80: 652–5.
82. Pripp UM, Hall G, Landgren BM, Schenck-Gustafsson K. The influence of long-term HRT treatment on ambulatory blood pressure in older women with coronary artery disease. *Maturitas* 1996; 29 (Suppl): 89.
83. Rosano GMC, Leonardo F, Panina G, Pelliccia F, Sposato B, Cerquetani E, Germano G, Volpe M. Impact of chronic transdermal ERT on BP in postmenopausal hypertensive women. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (Suppl A), 309A, Abstr. 877–4.
84. Sands RH, Studd JWW, Crook D, Warren JB, Cruickshank J, Coats A. The effect of estrogen on blood pressure in hypertensive postmenopausal women. *Menopause* 1997; 4: 115–9.
85. Zoncu S, Piano D, Pilia I, Lao A, Melis GB, Cherchi A, Mercurio G. Estradiol reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl): 557.
86. Mueck AO. Die transdermale Hormonsubstitution ist risikoarm auch bei zahlreichen speziellen Indikationen. *Horme* 2002; 15: 1–7.
87. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
88. Furberg CD, Vittinghoff E, Davidson M, Herrington DM, Simon JA, Wenger NK, Hulley S. Subgroup interactions in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Lessons learned. *Circulation* 2002; 105: 917–22.
89. Grady D, Herrington D, Bittner R, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49.
90. Mueck AO. Hormonsubstitution zur Prävention des Herzinfarktes? *J Menopause* 2002; 9: 7–18.



**PD Dr. med. Dipl.-Chem. Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck**

*Studium der Chemie/Biochemie in Stuttgart, Diplomarbeit und Dissertation im Themenbereich Naturstoffe (Pyridone)/Kinetik. Studium der Medizin in Heidelberg, Dissertation in Innerer Medizin im Arbeitsgebiet Gerinnung/Fibrinolyse. Weiterbildung Innere Medizin (Kreislankenhaus Bruchsal, Universität Heidelberg) und Klinische Pharmakologie (Universitäten Heidelberg und Tübingen). Klinische Forschung in der Pharmazeutischen Industrie (zuletzt Leiter Klinische Entwicklung Ciba-Geigy Deutschland). Seit 1991 Universitäts-Frauenklinik Tübingen. Arbeitsschwerpunkte: Orale Kontrazeption, Hormonsubstitution: Wirkung auf Endometrium, Brust, im metabolischen Stoffwechsel, auf GefäÙe (Habilitationarbeit); Medikamente/Schwangerschaft; Medikamente/Interaktionen, gynäkologische Endokrinologie/Onkologie. Mitglied in Gesellschaften und Expertengruppen der Fachbereiche für Menopause, Gynäkologie, Pharmakologie und Innere Medizin (Endokrinologie, Kardiologie).*

*Prüfleitung in über 50 nach GCP durchgeführten Studien Phase I–IV (über 20.000 Patientinnen). 260 Originalarbeiten, Übersichten und Buchbeiträge (ca. 75 % Erstautor); ca. 250 publizierte Abstracts; ca. 400 Vorträge.*

ANTWORTFAX

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement  
(4 Ausgaben) zum Preis  
von € 36,- (Stand 1.1.2007)  
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

## Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,  
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---

## Unsere Sponsoren:

**BANCA** Real Invest

Real Invest Austria.  
Der erste österreichische Immobilienfonds.

☎ 01/331 71-9000  
oder [www.realinvest.at](http://www.realinvest.at).