

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

DÖREN M

*Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause -
gegenwärtiger Erkenntnisstand, November 2000*

*Journal für Menopause 2000; 7 (Supplementum 1) (Ausgabe für
Deutschland), 2-12*

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



HORMONSUBSTITUTION IN KLIMAKTERIUM UND POSTMENOPAUSE GEGENWÄRTIGER ERKENNTNISSTAND, NOVEMBER 2000

HINTERGRUND

Sogenannte Sexualhormone – v. a. Östrogene und Androgene – haben eine essentielle Funktion für die reproduktive Gesundheit von Frauen. Der Menstruationszyklus basiert auf der regelmäßigen, zyklischen Sekretion dieser Hormone aus den Follikeln der Ovarien, diese ist Voraussetzung für die Fortpflanzungsfähigkeit. Sexualhormone sind ebenfalls für die normale Funktion zahlreicher weiterer Organsysteme von Bedeutung. Ihre Sekretion vermindert sich allmählich bei Frauen im 4. Lebensjahrzehnt. Dies kann mit individuell sehr unterschiedlich ausgeprägten und empfundenen Beschwerden und Funktionseinschränkungen einhergehen, die sich nicht nur auf einsetzende Blutungsstörungen und sogenannte klimakterische Beschwerden beschränken. Die permanente Einstellung der ovariellen Östradiolproduktion bei zunächst erhaltener Androgensynthese betrifft mittelbar auch andere Organe und zahlreiche metabolische Funktionen. Dieser ausnahmslose, fast vollständige funktionelle Ausfall eines endokrin aktiven Organs in der Lebensmitte der Frau hat kein Korrelat beim männlichen Geschlecht.

I. DEFINITIONEN

Die *Menopause* ist die letzte von den Ovarien kontrollierte Menstruation. Sie tritt bei der Hälfte der Frauen um das 50. Lebensjahr auf. Der Eintritt der Menopause vor dem 40. Lebensjahr wird als prämenopausale Menopause bezeichnet.

Das *Klimakterium* – Wechseljahre – bezeichnet eine individuell unterschiedlich lange Übergangsphase, deren Kernelement der fortschreitende Verlust der Fortpflanzungsfähigkeit auf dem Boden von Zyklusstörungen darstellt. Sogenannte Wechseljahresbeschwerden treten am häufigsten in dieser Lebensphase auf.

Die *Postmenopause* beschreibt den Zeitraum nach Eintritt der Menopause bis zum Lebensende hin und ist gekennzeichnet durch das permanente Ausbleiben der Menstruation. Der Begriff „Senium“ für den spätpostmenopausalen Lebensabschnitt ist nicht allgemein üblich und hat kein der Menopause entsprechendes endokrinologisches Korrelat.

II. SYMPTOMATIK DES KLIMAKTERIUMS

Eine Verminderung der Östradiolproduktion der Ovarien kann mit folgenden Beschwerden und Veränderungen einhergehen:

Menstruationszyklus

Irreguläre Menstruationen in deutlich kürzeren und/oder längeren Intervallen verglichen mit dem bisherigen eher konstanten Rhythmus der Entzugsblutung, Veränderungen der Intensität und Dauer von Menstruationen. Erratische Phasen der relativen Hyperöstrogenämie bei zunehmender Corpus-luteum-Insuffizienz sind dafür verantwortlich.

Diese Veränderungen gehen überwiegend dem Eintritt der Menopause voran, können jedoch auch fehlen.

Vasomotorische Symptome

Diese sind sogenannte Leitsymptome des Klimakteriums und treten bei der Mehrheit von Frauen im Klimakterium in unserem Kulturkreis auf. Östrogenmangel ist wesentlich in die ursächliche Entstehung von Hitzewallungen und damit oft gemeinsam auftretenden (nächtlichen) Schweißausbrüchen eingebunden. Diese Beschwerden können über Wochen bis Jahre in unterschiedlicher, wechselnder Intensität bestehen, jedoch auch fehlen, was aber eher selten vorkommt.

Psychische Symptome

Dazu können gehören: Antriebsarmut, körperliche und geistige Erschöpfung, innere Anspannung, Gefühl der inneren Leere, Beeinträchtigung der Konzentration und der Gedächtnisleistung, Stimmungsschwankungen, Nervosität, Reizbarkeit, depressive Gemüthsstimmungen, Schlafstörungen.

Diese fakultativen Symptome werden auch bei anderen Befindlichkeitsstörungen und Erkrankungen beobachtet, bei Frauen und Männern unterschiedlichen Alters.

Körperliche Veränderungen

- Allmähliche Atrophisierung im Bereich der Haut, Schleimhäute und Unterhautfettgewebe von Scheide, Blase und Harnröhre. Diese Veränderungen sind ebenfalls individuell unterschiedlich ausgeprägt und können zu chronischen Erkrankungen und Funktionsverlust dieser Organe beitragen – Austrocknung der Scheide, Beschwerden bei sexueller Betätigung, Neigung zu Harnwegs-

zündungen, unwillkürlicher Harndrang

- Atrophisierung der Haut im Bereich des ganzen Körpers, Verminderung der Elastizität der Haut und des Unterhaut-(fett)gewebes, analoge Veränderungen im Bereich der Schleimhäute von Mund, Augen und Nase
- Veränderung der Körperbehaarung, fakultativ Haarausfall (Schamhaar, Achseln, Kopfhaut), fakultativ Haarwuchs im Bereich des Gesichts (Oberlippenbehaarung, seitliche Gesichtspartien)
- Diffuse, wechselnde Gelenksbeschwerden und -schmerzen

Diese Symptome finden sich ebenfalls bei Frauen und Männern unterschiedlichen Alters und nehmen bei beiden Geschlechtern altersabhängig zu.

III. METABOLISCHE VERÄNDERUNGEN

Neben der benannten Symptomatik finden Umstellungen zahlreicher Stoffwechselvorgänge im Klimakterium statt. Diese sind nicht auf sogenannte sexualhormonabhängige Organe – Ovarien, Uterus, äußeres Genitale – beschränkt. Ergebnisse präklinischer und klinischer Forschung liegen insbesondere vor für:

Knochenstoffwechsel

Östrogenmangel geht mit beschleunigtem Knochenumsatz einher. Dieser kann über unterschiedlich lange Zeiträume andauern und wird mit der ursächlichen Entstehung der postmenopausalen Osteoporose – Knochen-

entkalkung – in Zusammenhang gebracht. Diese Form der Osteoporose manifestiert sich in erhöhter Knochenbrüchigkeit – vorzugsweise Wirbelkörper, Unterarm – und kann mit erheblichen Schmerzen und chronischer Behinderung einhergehen [1].

Kardiovaskuläres System

Östrogene sind neben anderen Hormonen und Zytokinen in den lokalen Stoffwechsel von Gefäßendothelien und den sie umgebenden Gefäßwänden eingebunden. Östrogene üben systemische Effekte auf Fettstoffwechsel, Hämostase und Fibrinolyse aus. Anhaltender Östrogenmangel ist einer von vielen endogenen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Atherosklerose neben zahlreichen exogenen Faktoren, die in der Lebensführung begründet sind. Genomische und nichtgenomische Effekte von endogenen Östrogenen sind mit zahlreichen metabolischen Prozessen assoziiert; bei Östrogenmangel werden gefäßständige und systemische Veränderungen beschrieben, die für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen relevant sind [2].

IV. INDIKATIONEN EINER ÖSTROGEN-/GESTAGEN-SUBSTITUTION

Vorbemerkung

Jede postmenopausale Hormonsubstitution bedarf einer Indikation und deren gelegentlicher Überprüfung. Die Therapie ist an der individuell bestehenden klimakterischen Symptomatik ausge-

richtet. Die präventive Indikation „Osteoporoseprophylaxe“ sollte in den Entscheidungsfindungsprozess miteinbezogen werden. Regelmäßige gynäkologische Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in mindestens jährlichen Abständen wie bei Frauen ohne Hormonsubstitution sollten durchgeführt werden. Durch regelmäßige klinische Überwachung können sowohl die Wirkung einer Substitution überprüft als auch etwaige Nebenwirkungen und Risiken behoben werden.

Die Anwendung von Östrogenen bewirkt in aller Regel eine endometriale Stimulation. Dieser physiologische Effekt kann auch bei Östriol als sogenanntes schwach wirksames Östrogen bei chronischer Anwendung beobachtet werden. Zur Vermeidung einer Endometriumhyperplasie ist eine regelmäßige Anwendung eines Gestagens/Progesterons bei geplanter Östrogensubstitution indiziert. Diese Kombinationsbehandlung geht in aller Regel mit der Induktion bzw. Fortführung menstruationsähnlicher Entzugsblutungen einher. Bei Östrogenanwendung kann eine Größenzunahme des Uterus auftreten und das Wachstum von Myomen stimuliert werden; auch dies sind physiologische Effekte.

Unmittelbare therapeutische Indikation

ist die Linderung von Wechseljahrsbeschwerden.

Mittelbare präventive Indikationen

- Vorbeugung von Folgeerkrankungen, die unter Umständen erst mit erheblicher Latenz eintreten

- Vorbeugung einer Atrophisierung des Genitale
- Erhaltung der zur Zeit der Menopause bestehenden Knochenmasse, Verminderung des relativen Risikos für Knochenbrüche

V. KONTRAINDIKATIONEN

Vorbemerkung

Die Beurteilung von Kontraindikationen ist einem steten Wandel in Abhängigkeit vom jeweiligen wissenschaftlichen Kenntnisstand unterworfen. Die Trennung in absolute und relative Kontraindikationen ist letztendlich willkürlich, da sie sich nicht stringent auf epidemiologische Daten und oder kontrollierte Langzeitstudien stützen kann. Im folgenden werden Kontraindikationen aufgeführt, bei denen ein weitgehender Konsens von nationalen und anderen europäischen Fachgesellschaften erkennbar ist:

- Bestehende thromboembolische Erkrankungen
- Bestehende östrogenabhängige Karzinome: Mammakarzinom, Endometriumkarzinom
- Schwere, chronische Beeinträchtigung der Leberfunktion

Zur etwaigen Behandlung von postmenopausalen Frauen nach Thrombose/Lungenembolie besteht kein Konsens. Gesicherte Erkenntnisse liegen nicht vor.

Zur etwaigen Behandlung mit Östrogenen/Gestagenen bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden und Status nach abgeschlossener Therapie eines Mammakarzinoms besteht kein Konsens. Kleinere Beobachtungs-

studien legen nahe, daß eine Hormonsubstitution die Prognose eines Mammakarzinoms offenbar nicht negativ beeinflusst. Sowohl gesicherte als auch allgemein anerkannte Erkenntnisse liegen nicht vor. Eine amerikanische Konsensusempfehlung lautet, auf systemisch wirksame Östrogene in dieser Situation bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden zu verzichten [3]. Ergebnisse europäischer und amerikanischer Studien zur Hormonsubstitution bei postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinomanamnese liegen noch nicht vor [4].

Zur etwaigen Therapie mit Östrogenen/Gestagenen bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden und Status nach abgeschlossener Therapie eines Endometriumkarzinoms besteht ebenfalls kein Konsens. Weitere Ergebnisse amerikanischer Studien zur Hormonsubstitution bei postmenopausalen Frauen nach abgeschlossener Therapie eines Endometriumkarzinoms liegen noch nicht vor [4].

VI. THERAPEUTIKA

Östrogene zur postmenopausalen Hormonsubstitution

Östradiol in verschiedenen oralen und parenteralen Anwendungsformen, Östradiolvalerat, konjugierte equine Östrogene, veresterte Östrogene, Östriol oral und vaginal.

Die Linderung/Beseitigung von vasomotorischen Symptomen ist möglich mit Tagesdosen (Auswahl, Berücksichtigung derzeit zugelassener Präparate) von:

- ≥ 1 mg Östradiol(valerat) oral
- ≥ 0,5 mg Östradiol-Gel
- ≥ 25 µg Östradiol transdermal (Pflaster)
- ≥ 0,3 mg konjugierte equine Östrogene

Zur Osteoporoseprophylaxe geeignete Östrogen-Tagesdosen mit maximalen Effekten auf die Knochendichte; vergleichende klinische Studien zeigen Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen Östrogendosis und Knochendichte bei:

- 2 mg Östradiol(valerat) oral
- 50 µg Östradiol transdermal (Pflaster)
- 0,625 mg konjugierten equinen Östrogenen

Gestagene

Gestagene in verschiedenen, überwiegend oralen Anwendungsformen: Progesteronderivate, Nor-testosteronderivate einschließlich Tibolon, Progesteron oral und vaginal.

Die Anwendung eines Gestagens dient der Induktion einer Entzugsblutung nach Stimulation des Endometriums durch exogene Östrogene. Die regelmäßige Anwendung eines Gestagens ist bei Frauen mit intaktem Uterus zur Vermeidung eines mit der alleinigen Östrogen-therapie assoziierten erhöhten Risikos einer Endometriumhyperplasie und eines Endometriumkarzinoms essentiell. Bei Hysterektomie ist keine Gestagenanwendung erforderlich.

Tagesdosen einer Sequenztherapie unter Berücksichtigung derzeit zugelassener Östrogen-Gestagen-Kombinations-Präparate sind:

Progesteronderivate:

- 1 mg Cyproteronacetat oral
- 5 mg Medrogeston oral
- 5 mg Medroxyprogesteronacetat oral

Nortestosteron-Derivate:

- 75 µg Levonorgestrel oral
- 1 mg Norethisteronacetat oral
- 0,25 mg Norethisteronacetat transdermal
- 0,5 mg Norgestrel oral

Tagesdosen einer kombiniert-kontinuierlichen Therapie unter Berücksichtigung derzeit zugelassener Östrogen-Gestagen-Kombinations-Präparate sind:

- 2,5 mg–5 mg Medroxyprogesteronacetat bei Tagesdosis von konjugierten equinen Östrogenen 0,625 mg
- 0,5 mg Norethisteronacetat bei Tagesdosis von Östradiol 1 mg
- 0,7–1 mg Norethisteronacetat bei Tagesdosis von Östradiol 2 mg

Weitere Gestagene einschließlich Progesteron zur Kombination mit Östrogenen sind:

Progesteron und Progesteronderivate:

- 2 mg Chlormadinonacetat oral
- 10 mg Cyproteronacetat oral
- 10 mg Dydrogesteron oral
- 2,5 und 10 mg Medroxyprogesteronacetat oral
- 200–300 mg Progesteron oral

Nortestosteronderivate

- 5 mg Lynestrenol
- 5 und 10 mg Norethisteronacetat oral

Gestagen ohne Kombination mit einem Östrogen:

- 2,5 mg Tibolon

Kombinationen von Östrogenen und Gestagenen

Es sind verschiedene Kombinationen verfügbar, die sich durch Länge der Therapiephase und/oder des behandlungsfreien Östrogenintervalls, Dosis, orale und parenterale Anwendungsformen der beiden Komponenten unterscheiden

Parenterale Kombinationen von Östrogen und androgen aktiven Substanzen

- Östradiolvalerat und Prasteronenantat
- Östradiolvalerat und Testosteronenantat

VII. NEBENWIRKUNGEN UND RISIKEN

Vorbemerkung

Die den zugelassenen Präparaten beigefügten Arzneimittelinformationen in Deutschland zu „Nebenwirkungen“ und „Risiken“ sind nicht konsistent im Hinblick auf Erwähnung und gelegentlich angegebener Bewertung – Häufigkeit/Schweregrad – eines Symptoms/einer Erkrankung bei Östrogenpräparaten mit der gleichen Tagesdosis; analoge Ausführungen gelten für Gestagene.

Die nachfolgende Benennung von Nebenwirkungen und Risiken kann keine vollständige Auflistung sein; sie berücksichtigt v. a.

Ergebnisse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit mindestens 1jähriger Laufzeit. Die Zuordnung zu eher östrogen- oder gestagenbedingten Nebenwirkungen schließt nicht aus, daß angegebene Wirkungen auch durch die jeweils andere Substanzklasse verursacht werden oder auch ohne Hormonanwendung auftreten können.

Neben den zu erwartenden Entzugsblutungen bei Östrogen-Gestagen-Anwendung können irreguläre Blutungen auftreten, die einer Ursachenklärung zum Ausschluß einer Endometriumhyperplasie/Endometriumkarzinom zugeführt werden sollten.

Zeichen einer relativen Östrogenüberdosierung

Brustspannungen, Übelkeit und Gewichtszunahme

Kommentar:

Brustspannungen können auch ohne Hormonanwendung auftreten, aber auch unter Hormonsubstitution verschwinden.

Mit zunehmendem Lebensalter findet sich bei postmenopausalen Frauen ein Gewichtsanstieg; eine aktuelle Meta-Analyse zeigt, daß eine Östrogensubstitution nicht mit einem *zusätzlichen* Gewichtsanstieg verbunden ist [5]. Der etwaige langfristige Einfluß einer Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-Substitution auf die Körperfettverteilung konnte in dieser Analyse aufgrund der Datenlage nicht beurteilt werden.

Kopfschmerzen und Migräne

Kommentar:

Eine 3jährige klinische Studie zeigt, daß Kopfschmerzen unter Substitution sowohl gebessert werden, gleich bleiben oder vermehrt auftreten können [6]. Bevölkerungsbezogene Beobachtungsstudien zu Migräne und HRT fehlen.

Blutdruckanstieg

Kommentar:

Mehrere kontrollierte klinische Studien zeigen, daß der systolische und diastolische Blutdruck bei Substitution unverändert bleibt oder gesenkt wird, u. a. die bereits erwähnte Studie [7].

Zeichen einer möglichen Gestagenintoleranz

Dazu zählen subjektive Beschwerden, die einem prämenstruellen Syndrom (PMS) ähneln: zyklisch auftretende Symptome wie Stimmungsschwankungen, Ödemneigung und Gewichtszunahme.

Kommentar:

Diese in zeitlicher Beziehung zur Gestagentherapie auftretenden Beschwerden sind bei Frauen mit anamnestischer PMS-Symptomatik unter Hormonsubstitution häufiger als bei Frauen ohne diese Vorgeschichte.

- Stimmungsschwankungen (ohne Östrogenanwendung) können im Vordergrund klimakterischer Beschwerden stehen.
- Stimmungsveränderungen können durch Östrogene und/oder Gestagene subjektiv sowohl positiv als auch negativ beeinflusst werden.

Risiken

Venöse Thromboembolie, Lungenembolie

Kommentar:

Das relative Risiko einer venösen Thrombose einschließlich Lungenembolie bei Hormonsubstitution beträgt etwa 2–3, das absolute Risiko beziffert sich auf 1–2 *zusätzliche* Diagnosen pro 10.000 Frauen, die pro Jahr eine Östrogensubstitution anwenden, die Hintergrundinzidenz bei Frauen vergleichbaren Alters *ohne* Hormonsubstitution ist etwa 1:10.000/Jahr [8–12]. Das relative Risiko einer venösen Thromboembolie scheint im ersten Behandlungsjahr größer zu sein als danach. Eine kontrollierte Studie zur sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei spätpostmenopausalen Frauen mit kardialen Vorerkrankungen und anderen zu Thrombose prädisponierenden anamnestischen Faktoren zeigte ein relatives Risiko von 3 in der Gruppe mit Hormonsubstitution im Vergleich zu Placebo [13]. Eine andere kontrollierte Studie bei kardiovaskulär als gesund eingestuften frühpostmenopausalen Frauen zeigte keine Unterschied in der Inzidenz von Thromboembolien im Vergleich zur Placebogruppe [7].

Derzeit besteht kein Konsens hinsichtlich eines Thrombophilie-Screenings bei anamnestischer, familiärer Thrombose.

Cholelithiasis

Kommentar:

Die Häufigkeit einer Cholelithiasis war in einer Langzeitstudie im Vergleich zu Placebo nicht verschieden [7] und bei wesentlich älteren Frauen in einer Langzeitstudie erhöht [13].

Östrogenabhängige Tumoren: siehe VIII

VIII. DERZEITIGER STAND DER NUTZEN-RISIKO-ABWÄGUNG UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER ERGEBNISSE EPIDEMIOLOGISCHER UNTERSUCHUNGEN UND KONTROLLIERTER KLINISCHER STUDIEN

Vasomotorische Symptome

Eine Östrogentherapie kann diese Beschwerden anhaltend beseitigen oder zumindest deutlich bessern. Die Länge der Therapie ist individuell zu entscheiden und wird maßgeblich von der subjektiven Symptomatik der Patientin bestimmt.

Psychische Symptome

Gerade die mit vasomotorischen Symptomen einhergehenden Beschwerden können auf eine Östrogentherapie ansprechen. Die differentialdiagnostische Abgrenzung von Stimmungsschwankungen und endogenen Depressionen ist eher seltener erforderlich. Die Diagnosestellung „endogene Depression“ ist nicht häufiger bei Frauen im Klimakterium.

Körperliche Veränderungen

Eine anhaltende Östrogentherapie kann eine Atrophisierung der Scheide verhindern [14]. Eine Harninkontinenz kann subjektiv gebessert werden [15, 16]. Die Neigung zu Harnwegsinfekten auf dem Boden eines Östrogenman-

gels kann positiv beeinflusst werden [17].

Knochenstoffwechsel

Kontrollierte, klinische 1- und 2-Jahres-Studien bei Frauen in den ersten Jahren nach der Menopause zeigen, daß die Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelkörper und des Unterarms, weniger im Bereich des Schenkelhalses, bei Anwendung verschiedener Hormonsubstitutionen zumindest erhalten bleibt, meistens leicht ansteigt. Eigenständige Effekte von Gestagenen in Kombination mit Östrogenen auf die Knochendichte konnten nicht nachgewiesen werden [18]. Östrogene können den bei postmenopausalen Frauen erhöhten Knochenumsatz, reflektiert durch Bestimmung von biochemischen Markern der Resorption und Formation, auf das Niveau des Knochenumsatzes bei prämenopausalen Frauen zurückführen.

Eine Meta-Analyse epidemiologischer Studien kommt zu dem Schluß, daß die Anwendung von Östrogenen das relative Risiko einer nichttraumatisch bedingten Oberschenkelhalsfraktur um 25 % senkt, verglichen mit Frauen, die nie Östrogene nach der Menopause angewendet haben [19]. Designierte kontrollierte, klinische Studien zur Beurteilung der durch Östrogen-therapie vermeidbaren Frakturen bei Frauen mit und ohne prävalente Frakturen liegen nicht vor. Die optimale Länge der Östrogenbehandlung zur Osteoporoseprophylaxe ist nicht gut charakterisiert, eine Behandlungsdauer von 5–10 Jahren wurde empfohlen [1]. Mit zunehmendem zeitlichen Abstand nach Beendigung einer Östrogen-Substi-

tution [20] erhöht sich das relative Risiko für Frakturen.

Kardiovaskuläres System

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die mit Abstand relativ häufigste Todesursache postmenopausaler Frauen in Deutschland. Zahlreiche präklinische und klinische Studien untersuchen sogenannte Surrogatmarker, denen im Zusammenhang mit der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen nach der Menopause eine Bedeutung beigemessen wird. Forschungsschwerpunkte sind derzeit die Aufklärung von lokalen und systemischen Mechanismen und Interaktionen, die zur Entstehung atherosklerotischer Veränderungen führen. Dazu gehören u. a. Marker der lokalen Inflammation, Mechanismen der Hämostase und Fibrinolyse, Veränderungen des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels und des Renin-Angiotensin-Systems. Verschiedene Anwendungsformen und Dosen definierter, exogener Östrogene und Gestagene üben in dieser Hinsicht unterschiedliche metabolische Effekte aus, deren differentielle Bedeutung bei Langzeitanwendung derzeit unklar ist.

Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen

Beobachtungsstudien wie die amerikanische Nurses Health Study sowie viele Fall-Kontroll-Studien haben ganz überwiegend eine Verminderung des relativen Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen sowohl bei Östrogen- als auch bei Östrogen-Gestagen-Substitution gezeigt [21]. Hierbei ist zu beachten, daß diese Studien bei Frauen durchgeführt wurde,

bei denen keine Diagnose einer Herzerkrankung vor Beginn einer Substitution bekannt war. Ergebnisse kontrollierter Interventionsstudien zur Beurteilung der spezifischen Effekte einer langfristigen Östrogen-Substitution auf die Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei als kardiovaskulär gesund anzusehenden Frauen zu Beginn der Postmenopause liegen derzeit nicht vor. Diese werden vom Interventionsarm der Women's Health Initiative erwartet, einer laufenden amerikanischen Studie mit geplanter 10-jähriger Dauer zur Beurteilung einer bestimmten Form der Hormon-Substitution – konjugierte Östrogene 0,625 mg/Tag mit und ohne Gestagengabe (Medroxyprogesteronacetat 2,5 mg/Tag kontinuierlich) – bei etwa 27.500 Frauen im Hinblick auf die Inzidenz von Herzerkrankungen im Vergleich zu Placebo [22].

Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen

Zwei kontrollierte amerikanische 3- und 4-Jahres-Studien können derzeit zur weiteren Beurteilung herangezogen werden. In der „Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study“, einer prospektiven, randomisierten, doppel-blind durchgeführten, placebokontrollierten Studie zur Evaluierung einer kombiniert-kontinuierlichen Substitution (konjugierte equine Östrogene 0,625 mg und Medroxyprogesteronacetat 2,5 mg/Tag), wurde die Häufigkeit definierter kardiovaskulärer Erkrankungen bei Frauen mit schon bestehenden kardiovaskulären Vorerkrankungen untersucht. Die Studienteilnehmerinnen (n = 2.763) waren wesentlich älter als die in Beobachtungsstudien zur Primär-

prävention erfassten Frauen. Nach 4 Jahren ergab sich global kein Unterschied in der Anzahl von kardiovaskulären Erkrankungen mit fatalem Ausgang in beiden Gruppen. Die Ergebnisse zeigten, daß die fatalen kardiovaskulären Neuerkrankungen in der Hormongruppe vermehrt zu Beginn der Studie auftraten und sich mit zunehmender Dauer der Behandlung verringerten, dieser Trend war im Vergleich zur Placebogruppe signifikant. Die Hormonsubstitution senkte die LDL- und erhöhte die HDL-Cholesterinkonzentration im Verlauf der Behandlung [13].

Eine vergleichsweise kleine klinische Studie bei spätpostmenopausalen Frauen mit angiographisch verifizierter Atherosklerose (n = 309; Estrogen Replacement and Arteriosclerosis Trial), ebenfalls prospektiv, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, untersuchte die Auswirkung von konjugierten equinen Östrogenen 0,625 mg/Tag, mit oder ohne Medroxyprogesteronacetat 2,5 mg/Tag auf die Größe atherosklerotischer Plaques. Diese Studie fand nach gut drei Jahren keine Veränderung des Durchmessers verschiedener Koronargefäßabschnitte in den beiden Gruppen mit Hormonsubstitution verglichen mit der Placebogruppe. Die Anzahl neuer kardiovaskulärer Erkrankungen war in allen drei Gruppen vergleichbar [23].

Somit gibt es derzeit keine hinreichenden Daten aus kontrollierten prospektiven Studien, die das vorgeschlagene Konzept einer Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung mit Östrogenen unterstützen würden.

Mammakarzinom

Eine umfassende Re-Analyse und Bewertung weltweit durchgeführter epidemiologischer Studien kommt zu dem Schluß, daß eine langfristige Östrogen- und Östrogen-Gestagensubstitution mit einer Erhöhung der Diagnosewahrscheinlichkeit von Mammakarzinomen assoziiert ist. Diese Analyse basiert auf 53.865 postmenopausalen Frauen mit bekanntem Menopausealter; 33 % dieses Kollektivs hatten zu unterschiedlichen Zeitpunkten Hormonsubstitutionen angewendet. Bei einer Minderheit von 39 % der Studienpopulation war die Zusammensetzung der Hormonpräparate bekannt. Spezifische Informationen zu definierten Präparaten/Kombinationen waren spärlich. 80 % der postmenopausalen Frauen waren mit Östrogen-Monopräparaten, meistens verschiedenen Dosen konjugierter equiner Östrogene, behandelt worden. 12 % der Frauen waren mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen behandelt worden.

Eine bestehende Östrogenanwendung erhöhte das relative Risiko der Diagnosewahrscheinlichkeit von Brustkrebs um den Faktor 1.023 pro Jahr Anwendung. Bei Frauen, die Östrogene mindestens 5 Jahre, im Durchschnitt 11 Jahre anwendeten, betrug dieses relative Risiko 1,35. Zur Berechnung der kumulativen Mammakarzinominzidenz bei postmenopausalen Frauen im Alter zwischen 50 und 75 Jahren wurden die Inzidenzen aus Großbritannien und den USA aus der Mitte der 80er Jahre herangezogen. Aufgrund dieses biostatistischen Modells wurde ein altersabhängiger Anstieg der kumulati-

ven Inzidenz des Mammakarzinoms bei Frauen ohne und mit Hormonanwendung errechnet. Zwischen dem 50. und dem 70. Lebensjahr kommt es zu einem Anstieg der Inzidenz von 18 pro 1.000 Frauen auf 63 pro 1.000. In diesem Modell kommt es bei angenommenem Substitutionsbeginn im 50. Lebensjahr nach 5jähriger Hormonanwendung zu einem Anstieg der Inzidenz auf 65 pro 1.000 Frauen; die entsprechenden Zahlen betragen nach 10 und 15 Jahren 69 pro 1.000 und 75 pro 1.000 Frauen. Damit ergibt sich ein *zusätzlicher* Anstieg der Inzidenzen um 2, 6 beziehungsweise 12 Mammakarzinome pro jeweils 1.000 Frauen nach 5-, 10- und 15jähriger Substitution. Nach Beendigung einer Hormonsubstitution mit einer Latenz von mindestens 5 Jahren war kein erhöhtes relatives Risiko nachweisbar. Das relative Risiko schien bei Frauen mit geringerem Body Mass Index (BMI) höher als bei denen mit größerem BMI zu sein [24].

Möglicherweise beeinflusst eine Östrogen-Gestagen-Therapie im Vergleich zu Östrogen-Monotherapien diese Diagnosewahrscheinlichkeit in größerem Maß [25–27]. Ob, und wenn ja, warum offenbar verschiedene Diagnosewahrscheinlichkeiten bei histologisch unterschiedlichen Mammakarzinomen in Zusammenhang mit einer Hormonsubstitution bestehen, ist Gegenstand einer aktuellen Diskussion [28, 29]. Aus diesen Fall-Kontroll- und Kohortenstudien liegen keine Daten vor, ob mammographisch erkennbare, quantitativ unterschiedliche Dichtezunahmen des Brustdrüsengewebes der unterschiedlichen Diagnosewahrschein-

lichkeit von Brustkrebs zugrunde liegen könnten, wie andere Studien nahe legen [30–33]. Derzeit gibt es keine ausreichenden Hinweise, ob quantitative Unterschiede in der Diagnosewahrscheinlichkeit für Brustkrebs zwischen verschiedenen Gestagenen, insbesondere zwischen Progesteron- und Nortestosteronderivaten, bestehen [34].

Mehrere Beobachtungsstudien [35–43] mit Ausnahme zweier Untersuchungen [44, 45] zeigen, daß die Gesamtmortalität von Frauen mit Brustkrebs bei bestehender Hormonsubstitution eher geringer ist verglichen mit nicht hormonell behandelten postmenopausalen Frauen.

Im Rahmen des Interventionsarms der Women's Health Initiative, primär geplant zur Beurteilung der Neuinzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Frauen mit und ohne Substitution, wird die Inzidenz von östrogenabhängigen Karzinomen einschließlich der des Mammakarzinoms prospektiv erfaßt. Ergebnisse werden nicht vor 2007 erwartet.

Derzeit gibt es keine verlässlichen, systematisch erfassten und allgemein akzeptierten Daten, wieviele der etwa 47.000 Frauen, die pro Jahr in der Bundesrepublik Deutschland an einem Mammakarzinom erkranken, eine Hormonsubstitution zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durchführen oder in der Vergangenheit durchgeführt hatten.

Endometriumkarzinom

Die regelmäßige Anwendung eines Gestagens ist bei Frauen mit intaktem Uterus zur Vermeidung

eines mit der alleinigen Östrogen-therapie assoziierten erhöhten Risikos einer Endometriumhyperplasie und eines Endometriumkarzinoms essentiell. Die Wahrscheinlichkeit, eine mögliche Endometriumhyperplasie bei alleiniger Östrogentherapie zu verhindern, ist am größten bei Anwendung einer sequentiellen, monatlichen Gestagenanwendung für ≥ 12 Tage, wie eine Meta-Analyse kontrollierter klinischer Studien zeigt. Die tägliche, kombiniert-kontinuierlich Anwendung eines Östrogens und eines Gestagens ist dieser Behandlungsform mindestens ebenbürtig. Die Anwendung eines Gestagens in dreimonatigen Abständen scheint zu einer höheren Inzidenz von Hyperplasien verglichen mit der monatlichen, sequentiellen Gestagen-gabe zu führen. Studien zu Tibolon sind in dieser Meta-Analyse nicht enthalten [46]. Die Anwendung oralen Östriols ohne Gestagenanwendung scheint auch mit einer Erhöhung des relativen Risikos eines Endometriumkarzinoms einherzugehen [47].

Kolorektale Karzinome

Epidemiologische Studien legen nahe, daß die Anwendung einer Hormonsubstitution mit einer Verminderung des relativen Risikos verbunden ist [48, 49]. Kolonkarzinome stellen die zweithäufigste Ursache in der Statistik der Sterbefälle in der Gruppe bösartiger Neubildungen der Bevölkerungsstatistik der Bundesrepublik Deutschland dar.

Ovarialkarzinom

Das Risiko der Entwicklung eines im Vergleich zu Mamma-, Endometrium- und Kolonkarzi-

nom relativ seltenen Ovarialkarzinoms bei Hormonsubstitution ist unverändert oder möglicherweise erhöht [50–52]; erheblich kleinere Fallzahlen im Vergleich zu den verfügbaren epidemiologischen Studien bei Mammakarzinom und Kolonkarzinom sollten bei der Bewertung der vorliegenden inkonsistenten Daten berücksichtigt werden.

IX. FORSCHUNGSBEDARF ZU INDIKATIONEN EINER HORMONSUBSTITUTION

Knochenstoffwechsel

Eine Frakturstudie zur Ermittlung der Inzidenz neuer Frakturen bei Frauen mit bestehender Osteopenie und/oder prävalenten Frakturen scheint sinnvoll, um die Wertigkeit der Östrogentherapie im Vergleich mit anderen anti-resorptiv wirkenden Substanzklassen wie Bisphosphonaten und selektiven Östrogenrezeptormodulatoren wie Raloxifen vergleichend beurteilen zu können [53].

Ausreichende Daten zur Beurteilung etwaiger Zusammenhänge zwischen Hormonsubstitution und Osteoarthritis beziehungsweise rheumatoider Arthritis liegen derzeit nicht vor [54].

Optimierung der Substitution bei Frauen mit primärer Ovarialinsuffizienz und vollständigem Verlust der Ovarien

Bei Frauen mit primärer Ovarialinsuffizienz wie bei Turner Syndrom besteht auch eine relativer Androgenmangel. Spezielle Konzepte zur Behandlung dieser

Gruppe von Patientinnen, bei denen in aller Regel keine endogene, zyklische Ovarialfunktion jemals bestanden hat, fehlen.

Bei Frauen mit bilateraler Ovariectomie und Frauen mit frühzeitiger Menopause nach Chemotherapie und/oder Radiatio gelten analoge Überlegungen.

Zusätzlicher Forschungsbedarf zu nicht indikationsbezogenen Vorteilen, Nebenwirkungen und Risiken einer Hormonsubstitution

Zentrales Nervensystem –
M. Alzheimer

Epidemiologische Daten zeigen eine Reduktion des relativen Risikos an der Demenz vom Typ M. Alzheimer zu erkranken [55]; erste kontrollierte klinische Studien mit 3monatiger bzw. 12monatiger Laufzeit bei postmenopausalen Frauen mit leichten bis mittelgradigen Symptomen dieser Erkrankung konnten keinen positiven Effekt einer Östrogen-therapie auf die kognitive Funktion zeigen [56, 57]. Die Häufigkeit des M. Alzheimer wird auch im Rahmen der Women's Health Initiative evaluiert.

Kognitive Leistungsfähigkeit

Hier besteht ebenfalls eine Diskrepanz zwischen epidemiologischen Daten und kontrollierten klinischen Studien [55, 58, 59]. Weiterführende kontrollierte klinische Studien sollten u. a. validierte Testinstrumentarien benutzen sowie die Existenz depressiver Symptomatik und/oder vasomotorischer klimakterischer Beschwerden bei postmenopausalen Frauen bei der Analyse der definierten Studienziele berücksichtigen.

Sexualität

Eine kausale Beziehung zwischen der Einstellung der zyklischen Östradiolsynthese und der sexuellen Aktivität und Erlebnisfähigkeit postmenopausaler Frauen mit natürlicher Menopause wird im allgemeinen verneint. Allerdings sind Effekte des menopausalen Östrogenentzugs und die etwaigen Wirkungen definierter Hormonsubstitutionen kaum systematisch untersucht. Der bei bilateral ovariectomierten Frauen akut eintretende Entzug der ovariellen Östrogen- und Androgensekretion scheint verglichen mit Frauen mit natürlicher Menopause eher zu Libidoverlust und Einschränkung der sexuellen Betätigung zu führen. Das Problem der Konstruktvalidität zur Beschreibung und Erfassung von (Veränderungen der) Sexualität stellt ein nicht hinreichend gelöstes methodisches Problem dar, neben der bisherigen weitgehenden Tabuisierung dieses Lebensbereichs als anerkanntes Gebiet humanmedizinischer, klinischer Forschung.

Allgemein anerkannte, für deutsche Frauen der entsprechenden Altersgruppe hinreichend validierte Instrumentarien fehlen. Kontrollierte klinische Studien deren präspezifizierte Endpunkte die Erfassung des sexuellen Verhaltens und Erlebens sind, dürften sehr schwierig zu planen und durchzuführen sein. Interventionsstudien zunächst bei Frauen mit vollständigem Ausfall der ovariellen Östrogen- und Androgensekretion könnten hier sinnvoll sein.

Postmenopausale Frauen mit chronischen Erkrankungen

Die Vorteile und Risiken einer Hormonsubstitution sind u. a. nicht hinreichend charakterisiert bei postmenopausalen Frauen mit Diabetes mellitus oder Hypertonie.

*Prof. Dr. med. Martina Dören
für den Vorstand der Deutschen
Menopause Gesellschaft*

*Prof. Dr. med. Thomas von Holst/
Heidelberg; Präsident
Prof. Dr. med. Wolfgang Distler/
Dresden; Vizepräsident
Prof. Dr. med. Martina Dören/
Berlin; Sekretär
Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg/
Berlin; Schatzmeister
Dr. phil. Beate Schultz-Zehden/
Berlin;
Prof. Dr. med. Alfred Wolf/Ulm;
Prof. Dr. med. Thomas Römer/
Köln*

Literatur:

1. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 1994; 843, Geneva (Anmerkung: derzeit in Überarbeitung)
2. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *New Engl J Med* 1999; 340: 1801–11.
3. Consensus Statement. Treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1993–2000.
4. Creasman WT. HRT and women who have had breast cancer or endometrial cancer. *J Epidemiol Biostat* 1999; 4: 217–20.
5. Norman RJ, Flight IHK, Rees MCP. Estrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* 2000, issue 2, Oxford, Update Software. www.update-software.com/abstracts/ab001018.htm

6. Reboussin BA, Greendale G, Espeland MA. Effect of hormone replacement therapy on self-reported cognitive symptoms: results from the Postmenopausal Estrogen / Progestin Interventions (PEPI) trial. *Climacteric* 1998; 1: 172–9.
7. 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. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
8. 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.
9. Jick H, Derby L, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981–3.
10. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson J, Colditz G, Speier FE, Willett WC, Hennekens CH. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983–7.
11. Pérez-Gutthann S, García-Rodríguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997; 314: 796–800.
12. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Perez-Gutthann S. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population-based study in Southern Europe. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 387–90.
13. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, 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.
14. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: Second Report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92 :722–7.
15. Fantl JA, Cardozo LA, McClish DK, and the Hormones and the Urogenital Therapy Committee. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 112–8.
16. Sultana CJ, Walters MD. Estrogen and urinary incontinence. *Maturitas* 1994; 20: 129–38.
17. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *New Engl J Med* 1993; 329: 753–6.
18. O'Connell D, Robertson J, Henry D, Gillespie W. A systematic review of the skeletal effects of estrogen therapy in postmenopausal women. II. An assessment of treatment effects. *Climacteric* 1998; 1: 112–23.
19. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black DL, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Int Med* 1992; 117: 1016–37.
20. Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, Johnell O, Magnusson C, Persson PG, Persson I, Ljunghall S, on behalf of the Swedish Hip Fracture Study Group. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. *BMJ* 1998; 16: 1858–63.
21. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998; 189: 55–72.
22. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Controlled Clin Trials* 1998; 19: 61–109.
23. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Furberg CD, Kowalchuk GG, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *New Engl J Med* 2000; 343: 522–9.
24. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.
25. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485–91.
26. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 328–32.
27. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergström R, Adami H-O, Persson I. Breast cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999; 339–44.
28. Li CI, Anderson BO, Porter P, Holt SK, Daling JR, Moe RE. Changing incidence rate of invasive lobular breast carcinoma among older women. *Cancer* 2000; 88: 2561–9.
29. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favourable histology. *JAMA* 1999; 281: 2091–7.
30. Persson I, Thurfjell E, Holmberg L. Effect of estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on mammographic breast parenchymal density. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3201–7.
31. Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z, Söderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 348–52.
32. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000; 355: 270–4.
33. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Ann Int Med* 1999; 130: 262–9.
34. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Menopause Gesellschaft, der European Menopause and Andropause Society, der Kommission Hormontoxikologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, der Deutschen Gesellschaft für Senologie, der Deutschen Krebsgesellschaft, der Schweizer Menopause-Gesellschaft und der Österreichischen Menopause-Gesellschaft. Unterscheiden sich Gestagene hinsichtlich ihres Risikopotenzials? *J Menopause* 2000; 2: 32–7.
35. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Bergström R, Krusemo UB. Prognosis after breast-cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 221–8.
36. Schairer C, Gail M, Byrne C, Rosenberg PS, Sturgeon SR, Brinton LA, Hoover RN. Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 264–70.
37. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy; long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996; 67: 327–32.
38. Schairer C, Adami HO, Hoover R, Persson I. Cause-specific mortality in women receiving hormone replacement therapy. *Epidemiol* 1997; 8: 59–65.
39. Hunt K, Vessey M, McPherson M. Mortality in a cohort of long-term users of hormone replacement therapy: an updated analysis. *Brit J Obstet Gynecol* 1990; 97: 1080–6.
40. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen-replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 75–8.

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](#)