

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

KISSLER S, KATALINIC A, WILDT L, ZEHENTREITER M
*Wird der Menopausenstatus bei Patientinnen mit Mammakarzinom
korrekt bestimmt? Diskrepanz zwischen chronologischem und
biologischem Alter*

Journal für Menopause 1999; 6 (3) (Ausgabe für Schweiz), 21-26

Journal für Menopause 1999; 6 (3) (Ausgabe für Deutschland)

19-24

Journal für Menopause 1999; 6 (3) (Ausgabe für Österreich)

22-27

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



WIRD DER MENOPAUSENSTATUS BEI PATIENTINNEN MIT MAMMAKARZINOM KORREKT BESTIMMT? DISKREPANZ ZWISCHEN CHRONOLOGISCHEM UND BIOLOGISCHEM ALTER

Is the menopausal status correctly estimated in patients with breast cancer? Discrepancy between chronological and biological age

Summary

Since breast cancer is generally believed to be a hormone-dependent tumour, the endocrine status of a patient is of critical importance for further treatment. Despite of the current view of menopause as an endocrine process, the consensus conference (St. Gallen/Switzerland, 1992) has defined menopause only according to the patient's age (50 years). This definition is the basis for treatment recommendations up to this day.

Our data show that there is a discrepancy of up to 30 % between menopause defined by age when compared to menopause defined by elevated FSH-levels

(≥ 15 mIU/ml) in patients with breast cancer. In patients without breast cancer, a discrepancy between age and hormonal status of 21 % ($p < 0,01$) was found.

If the endocrine situation is of importance for the therapy of breast cancer patients, age alone is the least accurate parameter for the definition of postmenopause. Since menopause reflects an endocrine process, menopausal status should be estimated according to endocrine biological and not to chronological criteria.

Key words: breast cancer, menopausal status, premenopause, postmenopause, follicle stimulating hormone (FSH), gonadotropins, hyperprolactinaemia

pause. Da die Menopause als endokriner Vorgang zu betrachten ist, sollte der Menopausenstatus deshalb nach biologisch-endokrinen und nicht nach chronologischen Kriterien erfolgen.

EINLEITUNG

Die Behandlung des Mammakarzinoms stützt sich neben der operativen Sanierung auf die drei Säulen der Chemo-, Radio- und endokrinen Therapie, die in Abhängigkeit von Art und Stadium der Erkrankung miteinander kombiniert werden [1–3].

Therapieerfahrungen über viele Jahre zeigen, daß bei jungen, prämenopausalen Patientinnen die Erkrankung besser auf eine Chemotherapie anspricht als bei älteren, postmenopausalen Patientinnen. Dieses Kollektiv stellte die Domäne der endokrinen Therapie dar [4, 5].

Aufgrund der empirischen Therapieerfahrungen wurde der Menopausenstatus als Entscheidungshilfe für die Wahl einer weiteren systemischen Therapie festgelegt [6–8].

In diesem Zusammenhang wurde, gemäß den Empfehlungen der Konsensus-Konferenz 1992, nur das Alter der Patientin als Kriterium für die Zuordnung des Menopausenstatus verwendet, wobei die Grenze zwischen prä- und postmenopausal bei einem Lebensalter von 50 Jahren gezogen wurde. Diese Definition wurde auch von den späteren Konsensus-Konferenzen in den Jahren

ZUSAMMENFASSUNG

Unter der Vorstellung, daß es sich beim Mammakarzinom um einen hormonabhängigen Tumor handelt, ist der Menopausenstatus der Patientin von entscheidender Bedeutung für die Wahl der Therapie. Obwohl Postmenopause und Menopause endokrinologisch definierte Begriffe darstellen, wurde von der Konsensus-Konferenz (St. Gallen/Schweiz, 1992) für die Therapieempfehlungen der Patientinnen mit Mammakarzinom der Beginn der Postmenopause ohne genaue Definition aufgrund des Lebensalters von 50 Jahren festgelegt.

Unsere Arbeit zeigt, daß bei der Festlegung des Menopausenstatus allein durch das Lebensalter bei Patientinnen mit Mammakarzinom eine Fehleinschätzung von bis zu 30 % gegenüber der Festlegung des Beginns der Postmenopause durch erhöhte FSH-Spiegel vorliegen kann. In der Gruppe der Patientinnen ohne Mammakarzinom kommt es zu einer Abweichung von Lebensalter und Postmenopausenstatus von 21 % ($p < 0,01$).

Wenn die endokrine Situation in der Behandlung des Mammakarzinoms eine Rolle spielt, ist das Lebensalter der ungenaueste Parameter für die exakte Festlegung des Beginns der Postmeno-

1995 und 1998 übernommen und dient weiterhin als Grundlage für die Zuordnung in Therapiestudien [2, 9, 10].

Ziel dieser Arbeit war es, festzustellen, in welchem Umfang die Definition der Postmenopause nach dem Lebensalter von der biologischen Definition einer primären Ovarialinsuffizienz, die durch erhöhte FSH-Spiegel charakterisiert wird, abweicht [5, 11, 12].

MATERIAL UND METHODE

Patientinnen

In den Jahren 1988–1993 wurde bei 1908 Patientinnen, die wegen des Verdachts auf ein Mammakarzinom in die Universitäts-Frauenklinik Erlangen kamen, Blut zur radioimmunologischen Bestimmung von FSH, LH und Prolaktin abgenommen. Ein FSH-Wert von ≥ 15 mIU/ml wurde als Hinweis auf eine primäre Ovarialinsuffizienz angesehen, die Patientin wurde als postmenopausal eingestuft.

Es wurden entsprechend der Definition des Menopausenstatus nach dem Lebensalter (≤ 49 Jahre, ≥ 50 Jahre), dem Ergebnis des histologischen Befundes (Mammakarzinom – ja oder nein) und dem FSH-Wert (< 15 mIU/ml, ≥ 15 mIU/ml) Gruppen gebildet.

Hormonbestimmungen

Im Serum der Patientinnen wurden LH, FSH und Prolaktin mit Hilfe kommerziell erhältlicher, spezifischer Radioimmuno-Assays

(Serono®, Freiburg, BRD) quantitativ bestimmt. Die Meßbereiche für die FSH- und LH-Bestimmung lagen zwischen 0,5 und 150 mIU/ml, und für die Prolaktinbestimmung zwischen 0,5 und 400 ng/ml.

Die Blutentnahme erfolgte ohne Berücksichtigung der Zyklusphase, wenn die Patientin mit dem Verdacht auf ein Mammakarzinom stationär aufgenommen wurde. Zu diesem Zeitpunkt waren die Patientinnen nicht chemotherapeutisch vorbehandelt.

Histologie

Bei allen Patientinnen mit einem Mammakarzinom wurden von allen OP-Präparaten Stufenschnitte angefertigt, die zur histologischen Beurteilung mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt wurden. Die Klassifizierung der Tumoren war für die Fragestellung nicht entscheidend.

Statistik

Die Daten wurden in Häufigkeitstabellen aufgelistet. Um den Zusammenhang qualitativer Variablen zu untersuchen, wurden Kontingenztafeln erstellt und diese mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft. Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden mit dem Kaplan-Meier-Test berechnet. Als Auswertungssoftware wurde SPSS 6.1.3 (SPSS® Corporation, Chicago, USA) verwendet.

Um bei den Unterschieden der Gonadotropinwerte der miteinander verglichenen Gruppen eine inhomogene Altersverteilung auszuschließen, wurde eine

graphische Darstellung mittels Box-Plots gewählt.

ERGEBNISSE

Bei der Aufteilung nach Altersgruppen waren 866 von den 1908 Patientinnen jünger als 50 Jahre, 1042 Patientinnen waren 50 Jahre oder älter.

838 Patientinnen waren an einem Mammakarzinom erkrankt, bei 1070 Patientinnen bestätigte sich der Verdacht nicht (Tabelle 1).

Wegen eines *Carcinoma in situ* behandelte Patientinnen wurden der Gruppe der Patientinnen mit einem Mammakarzinom zugeordnet. Von den 838 Patientinnen mit einem Mammakarzinom waren 86 Patientinnen (29,7 %) 49 Jahre oder jünger und hatten einen FSH-Wert von ≥ 15 mIU/ml. Sie waren demnach trotz ihres Lebensalters durch ihre Ovarialfunktion bereits als postmenopausal einzustufen.

In der Gruppe der Patientinnen mit einem Mammakarzinom, die 50 Jahre oder älter waren, wurden bei 54 Patientinnen (9,9 %) FSH-Werte von < 15 mIU/ml festgestellt.

Tabelle 1: Aufteilung der Gesamtheit aller Patientinnen in Patientinnen mit Mammakarzinom und ohne Mammakarzinom (n = 1908)

	≤ 49 Jahre	≥ 50 Jahre	Σ
Mamma-Ca	290	548	838
Kein Mamma-Ca	576	494	1070
Gesamt	866	1042	1908

In der Gruppe der Patientinnen ohne den Nachweis eines Mammakarzinoms (1070 Patientinnen) wurden bei 120 Patientinnen (20,8 %), die 49 Jahre oder jünger waren, FSH-Werte von ≥ 15 mIU/ml gemessen.

Bei den Patientinnen ohne Mammakarzinom, die 50 Jahre oder älter waren, lagen bei 75 Patientinnen (15,2 %) die FSH-Werte unter 15 mIU/ml.

In der Gruppe der Patientinnen, die 49 Jahre oder jünger waren, fanden wir bei 29,7 % der Frauen mit Mammakarzinom einen vom Lebensalter abweichenden Gonadotropinwert, bei den Patientinnen ohne Karzinom in der gleichen Altersgruppe bei 20,8 %.

Tabelle 2: Abweichung von Gonadotropinwert und Lebensalter

Alter		FSH < 15 mIU/ml	FSH \geq 15 mIU/ml	Gesamt	
≤ 49	Mamma-Ca	204 (70,3 %)	86 (29,7 %)	290 (100 %)	P < 0,01
	Kein Mamma-Ca	456 (79,2 %)	120 (20,8 %)	576 (100 %)	
≥ 50	Mamma-Ca	54 (9,9 %)	449 (90,1 %)	548 (100 %)	P < 0,01
	Kein Mamma-Ca	75 (15,2 %)	419 (84,8 %)	494 (100 %)	

In der Gruppe der Patientinnen, die 50 Jahre oder älter waren, fanden wir in 9,9 % der Fälle der Patientinnen mit einem Karzinom einen vom Lebensalter abweichenden Gonadotropinwert, bei den Patientinnen ohne Karzinom in der gleichen Altersgruppe bei 15,2 %.

Diese Unterschiede (29,7 % zu 20,8 %, 9,9 % zu 15,2 %) erwiesen sich nach Überprüfung mit

dem Chi-Quadrat-Test als statistisch signifikant ($p < 0,01$) (Tabelle 2).

Um die Möglichkeit auszuschließen, daß diese Unterschiede durch eine inhomogene Altersverteilung innerhalb der Gruppen zustande gekommen waren, verglichen wir die Altersverteilung der einzelnen Gruppen miteinander. Dies ist in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt. Weiterhin wurde untersucht, ob

Abbildung 1: Altersverteilung der Patientinnen, die 49 Jahre oder jünger sind, auf Patientinnen mit oder ohne Mammakarzinom bzw. hohen oder niedrigen FSH-Werten

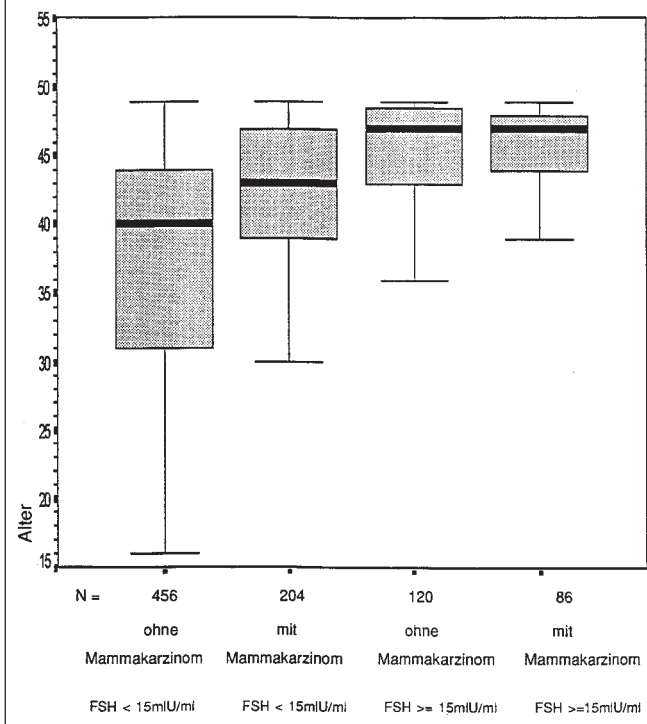
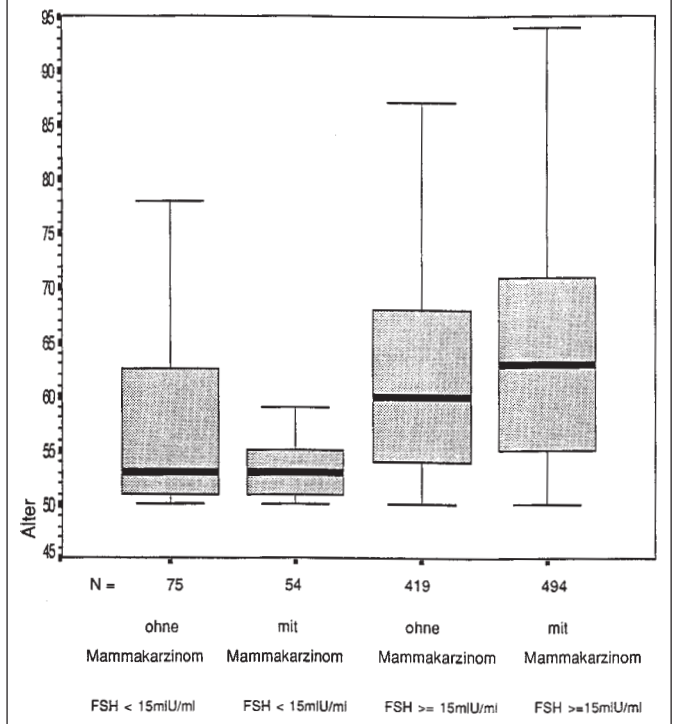


Abbildung 2: Altersverteilung der Patientinnen, die 50 Jahre und älter sind, auf Patientinnen mit oder ohne Mammakarzinom bzw. hohen oder niedrigen FSH-Werten



es innerhalb der Gruppen mit einem vom Lebensalter abweichenden Gonadotropinwert mit unterschiedlicher Häufigkeit zur Ausbildung von Rezidiven oder zu Metastasierung kam.

Hierzu konnten 655 der 838 Mammakarzinompatientinnen bis Anfang 1995 weiterverfolgt werden, wobei die Nachbeobachtungsdauer minimal 2 und maximal 7 Jahre betrug. Die Ergebnisse sind tabellarisch in Abhängigkeit von Lebensalter und Gonadotropinspiegel in Tabelle 3 dargestellt.

Die Patientinnen, die 49 Jahre oder jünger waren, wurden aufgrund des niedrigen Lebensalters als Risikofaktor überwiegend chemotherapeutisch behandelt. Die aufgrund niedriger FSH-Spiegel als prämenopausal eingestuft Patientinnen zeigten ein höheres Maß an Rezidiven, der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,22$). Die fünf Patientinnen, die 50 Jahre oder älter waren und aufgrund ihres niedrigen FSH-Spiegels als prämenopausal eingestuft waren, wurden chemotherapeutisch behandelt. Der Unterschied der Rezidivraten war ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,09$).

Die durchschnittliche Überlebenszeit der Patientinnen mit einem Mammakarzinom und einem vom Lebensalter abweichenden Menopausenstatus unterschied sich weder bei den Patientinnen mit einem Alter von 50 oder mehr Jahren noch bei den Patientinnen, die 49 Jahre oder jünger waren, von den Patientinnen, bei denen Lebensalter und Menopausenstatus übereinstimmten.

Tabelle 3: Rezidive und Metastasierung im Nachbeobachtungszeitraum von 7 Jahren in Abhängigkeit von Lebensalter und hormonellem Status

	Rezidiv/Metastasierung	Kein Rezidiv/Metastasierung
Alter ≤ 49		
FSH < 15mlU/ml (n = 163)	n = 50 (30,7 %)	n = 113 (69,3 %)
FSH ≥ 15mlU/ml (n = 62)	n = 14 (22,6 %)	n = 48 (77,4 %)
	p = 0,22	
Alter ≥ 50		
FSH < 15 mlU/ml (n = 39)	n = 5 (12,8 %)	n = 34 (87,2 %)
FSH ≥ 15 mlU/ml (n = 391)	n = 96 (24,6 %)	n = 295 (75,4 %)
	p = 0,09	

Eine Hyperprolaktinämie mit Prolaktinwerten ≥ 25 ng/ml wurde bei insgesamt 104 Patientinnen festgestellt (5,45 % aller Patientinnen). Hiervon waren 60 Patientinnen (3,1 %) an einem Mammakarzinom erkrankt, bei 44 Patientinnen (2,3 %) fand sich kein Hinweis auf ein Mammakarzinom. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Insgesamt 22 Patientinnen (21,2 %) in der Gruppe der Patientinnen mit einer Hyperprolaktinämie boten vom Lebensalter abweichende FSH-Werte: 11 Patientinnen (10,1 %), die 49 Jahre oder jünger waren, hatten FSH-Werte über 15 mlU/ml, und 11 Patientinnen (10,1 %), die 50 Jahre oder älter waren, hatten FSH-Werte unter 15 mlU/ml. Bezüglich der LH-Werte zeigten sich innerhalb der verglichenen Gruppen keine spezifischen Verteilungsmuster.

Zusammenfassend werten wir als wichtigstes Ergebnis dieser Studie, daß bei Patientinnen, die 49 Jahre oder jünger waren, ein vom Lebensalter abweichender Gonadotropinwert von bis zu 30 % nachgewiesen werden konnte.

DISKUSSION

Unter der Vorstellung, daß es sich beim Mammakarzinom um einen hormonabhängigen Tumor handelt, besitzt der Menopausenstatus einer Patientin eine entscheidende Bedeutung für die Therapiewahl. Während eine nodal positive postmenopausale Patientin bei rezeptorpositivem Tumorgewebe adjuvant mit einer endokrinen Therapie behandelt werden würde, käme für eine prämenopausale nodal positive Patientin in der gleichen Situation nach allgemeiner Einschätzung nur eine aggressivere Form der Chemotherapie in Frage [6, 8]. Dabei wird von der Voraussetzung ausgegangen, daß der Menopausenstatus die endogene Östrogenaktivität widerspiegelt und die Menopause, biologisch definiert, den Zeitpunkt darstellt, an dem die Östrogenproduktion unter einen bestimmten Schwellenwert abfällt. Unter diesem Gesichtspunkt gilt das Mammakarzinom in der Onkologie als der klassische hormonabhängige Tumor, weshalb auf der einen Seite der individuelle Menopausenstatus für die Festlegung einer Therapie gefordert wird. Auf der

anderen Seite wurde über empirische Therapieerfahrungen das Lebensalter als Kriterium für die Therapiewahl festgelegt [4, 5]. Sollte diese nach unserer Ansicht ungenaue Einteilung als aus onkologischer Sicht ausreichend betrachtet werden, wird nach unserer Einschätzung dem Mammakarzinom als hormonabhängigem Tumor nicht ausreichend Rechnung getragen.

In unserer Arbeit haben wir eine Erhöhung des FSH-Wertes ≥ 15 mIU/ml für die Festlegung des Beginns der Postmenopause definiert, weil in dem von uns verwendeten Assay eine prämenopausale Frau im menstruellen Zyklus in der Regel FSH-Konzentrationen unterhalb dieses Wertes aufweist.

Unsere Arbeit zeigt, daß bei der Festlegung des Beginns der Postmenopause allein durch das Lebensalter, wie es bei der Konsensus-Konferenz (St. Gallen, Schweiz, 1992) als Grundlage für Therapiestudien festgelegt wurde [2, 9, 10], bei Patientinnen mit Mammakarzinom eine Fehleinschätzung von bis zu 30 % der Fälle gegenüber der Festlegung des Beginns der Postmenopause durch erhöhte FSH-Spiegel vorliegen kann. Eine möglicherweise durchgeführte Hormonsubstitutionstherapie kann diese Befunde nicht erklären, da durch die bei der Substitutionsbehandlung üblichen Dosierungen der FSH-Wert nicht unter 15 mIU/ml gesenkt wird [13].

In der Gruppe der Patientinnen ohne Mammakarzinom kommt es zu einer Abweichung von 21 %. Der statistisch signifikante Unter-

schied der Abweichung des Lebensalters vom Postmenopausenstatus zwischen den Patientinnen mit und ohne Mammakarzinom war nicht durch eine inhomogene Alterszusammensetzung der miteinander verglichenen Gruppen bedingt.

Unter der Prämisse, daß es sich beim Mammakarzinom um einen hormonabhängigen Tumor handelt, wäre zu erwarten, daß wir ein erhöhtes Maß an Rezidiven und Metastasierungen bei den Patientinnen sehen, die 50 Jahre oder älter waren, aber aufgrund ihrer hormonellen Situation als prämenopausal anzusehen waren. Unsere Ergebnisse lassen tendenziell einen solchen Unterschied erkennen, der sich allerdings statistisch nicht sichern ließ.

Bei unseren Ergebnissen zeigt sich im gleichen Maße eine Verteilung der Patientinnen mit Hyperprolaktinämie bei den Patientinnen, die 49 Jahre oder jünger mit erhöhtem FSH-Wert waren, und bei den Patientinnen, die 50 Jahre oder älter mit niedrigem FSH-Wert waren. Dies bestätigt die Erwartung, daß eine Hyperprolaktinämie den FSH-Wert nicht beeinflusst.

Aus den Resultaten unserer Untersuchungen ziehen wir den Schluß, daß die Definition des Menopausenstatus allein über das Lebensalter zu einer erheblichen Fehlklassifikation der Patientinnen mit Mammakarzinom führt. Unter der Voraussetzung, daß die endokrine Situation für die weitere Therapie des Mammakarzinoms von Bedeutung ist, die Menopause einen biologisch definierten Zeitpunkt darstellt, an

dem die Östrogenproduktion unter einen bestimmten Schwellenwert abfällt, und in Anbetracht der Tatsache, daß sich der Menopausenstatus durch einfache hormonanalytische Verfahren erfassen läßt, sollte die Festlegung des Menopausenstatus nach biologisch-endokrinen und nicht nach chronologischen Kriterien erfolgen.

DANK

Wir danken Frau Elke Stockhausen und Frau Ursula Toborek für die sorgfältige Durchführung der radioimmunologischen Bestimmungen und den Schwestern der operativen Stationen der Universitäts-Frauenklinik für die Durchführung der Blutentnahmen.

Literatur:

1. Bohmert H, Bubb CF, Drzezga W, Eiermann W, Gabka C, Jänicke F, Jauch KW, Thomssen C, Untch M, von Hesler FW. Interdisziplinäres Vorgehen in der Primärtherapie des Mammakarzinoms. In: Tumorzentrum München (ed). Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Mammakarzinome – Tumorzentrum München. 6. Auflage. München, 1996; 35–46.
2. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. Lancet 1992; 339: 1–15; 71–89.
3. Lonning PE, Johannessen DC, Lien EA, Ekse D, Adlercreutz H. Influence of tamoxifen on sex hormones, gonadotropins and sex hormone binding globulin in postmenopausal breast cancer patients. J Steroid Biochem Med Biol 1995; 52: 491–6.
4. Jänicke F. Endocrine therapy of breast cancer. Status and perspectives. Geburtshilfe Frauenheilkd 1988; 48: 677–86.

5. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi GN. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J Clin Oncol* 1995; 13: 513–29.

6. Borner MM, Bacchi M, Castiglione M. Possible deleterious effect of tamoxifen in premenopausal women with loco-regional recurrence of breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 2173–6.

7. Gelber RD, Cole BF, Goldhirsch A, Rose C, Fisher B, Osborne CK, Boccardo F, Gray R, Gordon NH, Bengtsson N, Sevela P. Adjuvant chemotherapy plus tamoxifen compared with tamoxifen alone for postmenopausal breast cancer: meta-analysis of quality-adjusted survival. *Lancet* 1996; 347: 1066–71.

8. Gundersen S, Hannisdal E, Soreide JA, Skarstein A, Varhaug JE. Adjuvant tamoxifen for pre- and postmenopausal women with estrogen receptor positive, node positive breast cancer: a randomized study. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36: 49–53.

9. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: Overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348: 1189–96.

10. Goldhirsch A, Wood CW, Senn HJ, Glick HJ, Gelber RD. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1441–5.



Dr. med. Stefan Kissler

Geboren 1966 in Darmstadt. 1986–1993 Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. 1994 Promotion. Seit 1993 wissenschaftlicher Assistent an der Universitäts-Frauenklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. N. Lang).

Forschungsschwerpunkt in der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin (Leiter der Abteilung: Prof. Dr. L. Wildt) ist die Untersuchung der gerichteten Peristaltik der utero-tubalen Funktionseinheit unter Verwendung der Hysterosalpingoszintigraphie und intrauteriner Druckaufzeichnungen.

1995: Vortragspreis zu dem Thema „Hysterosalpingoszintigraphie – ein unilateraler, selektiver Transportmechanismus“ beim Weltkongreß der IFFS in Montpellier.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Stefan Kissler
Universitäts-Frauenklinik Erlangen
D-91054 Erlangen, Universitätsstr. 21/23*

11. Chompootweep S, Tankeyoon M, Yamarat K, Poomsuwan P, Dustsin N. The menopausal age and climacteric complaints in Thai women in Bangkok. *Maturitas* 1993; 17: 63–71.

12. Hill K. The demography of menopause. *Maturitas* 1996; 23: 113–7.

13. Kamel EM, Maurer SA, Hochler MG, Hoffman DI, Rebar RW. Gonadotropin dynamics in women receiving immediate or delayed transdermal estradiol after oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 98–102.

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](#)