

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Aktuelles: Ultra-Low-Dose - Neue Wege in der Hormontherapie

Stute P

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2012; 6 (3)

(Ausgabe für Schweiz), 20-23

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



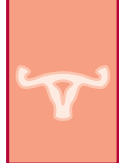
Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

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

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ072687636M · Verlagspostamt: 3002 Puchersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz



cobagin[®]

Suspension

Das Natürliche vollkommene Intimpflege Konzept

Präventiv • Begleitend • Nachsorgend

Treffen Sie eine Entscheidung für das Wohl Ihrer Patientinnen

- » Hormonfrei, ohne Silikone und austrocknender Paraffine
- » Funktionseiwiese bilden eine selektive Barriere und fördern die Regeneration der Epithelien
- » Anhaltend feuchtigkeitsspendend, ohne an der Kleidung zu kleben und ohne unangenehmes Nässeempfinden

Eine einzigartige Komposition aus

- » Natürlich regulierenden Proteinen
- » Entspannendem Orangenschalenöl
- » Sonnenblumen – und Jojobaöl
- » Antibakteriellem Rosmarinöl
- » Regenerierendem Lavendelextrakt
- » Förderndem Lavendelöl

cobagin Suspension ist geeignet bei

- » Unspezifischen Reizungen
- » Wiederkehrenden Irritationen
- » Trockener und rissiger Epithelien
- » Medikamentösen Therapien-
Begleitend als Intimpflege

Von jeder Apotheke über Grosshändler als Dispo-Artikel bestellbar.

Fordern Sie weitere Informationen und Muster an.



 DE-PZN: 7635173

 AT-PZN: 4009417

 Pharmacode: 5082936

Aktuelles: Ultra-Low-Dose – Neue Wege in der Hormontherapie

P. Stute, H.-G. Becker, M. Birkhäuser, J. Bitzer, D. Chatsipirois, F. Luzuy, M. von Wolff, D. Wunder

Trotz steigender Lebenserwartung hat sich der Zeitpunkt der natürlich eintretenden Menopause in den vergangenen Jahrhunderten nicht wesentlich verändert. In den westlichen Ländern tritt die Menopause durchschnittlich im Alter von 51 Jahren ein. Der Bedarf einer adäquaten Therapie akuter sowie die Prävention chronischer Östrogenmangelerscheinungen ist demnach gross. Für die Hormonersatztherapie (HET) in der Postmenopause wurde 2011 in der Schweiz eine orale kontinuierlich-kombinierte Ultra-Low-Dose- (ULD-) Therapie neu zugelassen. Diese ULD-HET wird dem Anspruch der Schweizer Empfehlungen [1] gerecht, die für die Beschwerdefreiheit die niedrigste mögliche Dosierung zur Behandlung von Östrogenmangelerscheinungen fordern.

■ Einleitung

Die Hormonersatztherapie (HET) zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden und zur Prävention chronischer Östrogenmangelerscheinungen wie der postmenopausalen Osteoporose ist nach wie vor ein kontrovers diskutiertes Thema. Die Laienpresse wird in diesem Zusammenhang durch Artikel über eine Risikoerhöhung für Brustkrebserkrankungen und eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität dominiert.

Der Abbruch der Women's Health Initiative Study 2002 (WHI) [2] und die damit verbundenen Berichte in der Presse sorgen noch immer noch für grosse Verunsicherung bei Ärzten und Patientinnen. Dies, obwohl die Probandinnen der WHI bei der Randomisierung im Durchschnitt bereits über 10 Jahre von der Menopause entfernt waren und somit nicht der Population entsprachen, bei der in der Praxis eine HET begonnen wird, und obwohl vorhandene neue Studiendaten und Metaanalysen in der Fachliteratur diese Ängste entkräften.

■ Die Post-WHI-Ära

Die WHI war eine Langzeitstudie, die den Fokus auf die Primärprävention von koronaren Herzkrankheiten, Brustkrebs, Darmkrebs und Osteoporose-Frakturen bei postmenopausalen Frauen legte. Die WHI schloss 161.808 postmenopausale Frauen ein und hat diese während 7–12 Jahren begleitet [2]. Bei den Resultaten der WHI-Studie muss jedoch beachtet werden, dass die meisten Teilnehmerinnen kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Übergewicht, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie aufwiesen und mehr als zwei Drittel > 60 Jahre alt waren. *Per definitionem* handelte es sich somit nicht um eine Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen. Daher sind Rückschlüsse auf die Risiken einer HET bei jüngeren Frauen und Frauen ohne Begleiterkrankungen nur begrenzt möglich.

Während der Studie wurden Frauen ohne klimakterische Beschwerden in der späten Postmenopause im Alter zwischen 50 und 79 Jahren (mittleres Alter 63,2 Jahre) mit Östrogen plus

Gestagen (WHI-I) oder nur Östrogen (WHI-II) behandelt und jeweils mit einer Placebogruppe verglichen. Im Jahr 2002 wurde die WHI-I-Studie abgebrochen, da sich in einer ersten Auswertung der Daten ein erhöhtes Brustkrebs-, Lungenembolie- und Schlaganfallrisiko gezeigt hatte. Nach einer etwa 6-jährigen Östrogenbehandlung plus knapp 5 Jahren Nachbeobachtung zeigte sich im Östrogenarm der WHI-Studie (WHI-II) für hysterektomierte postmenopausale Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren bei Behandlungsbeginn als einziger signifikanter Effekt ein vermindertes Brustkrebsrisiko [3]. Da sich insgesamt eine erhöhte Mammakarzinom-Inzidenz unter HET zeigt, könnte dies mit dem Gestagen assoziiert sein. Es gibt durchaus Hinweise, dass Progesteron und Dydrogesteron, im Gegensatz zu anderen Gestagenen, nicht zu einer Erhöhung des Mammakarzinom-Risikos beitragen [4].

Der Abbruch der WHI-Studie hat ein fast panikartiges Umdenken gegenüber dem Einsatz einer HET ausgelöst. Dies hatte einen drastischen Rückgang der Verschreibungen zur Folge und führte zu einer Anpassung der Empfehlungen und Indikationen. Vor Bekanntwerden der WHI-Studiendaten wurde eine HET einerseits zur Linderung vasomotorischer Symptome und andererseits zur Prävention verschiedener chronischer Krankheiten, wie kardiovaskulärer Erkrankungen und Osteoporose, eingesetzt [5]. Heute kommt eine HET in erster Linie bei der Behandlung von vasomotorischen Beschwerden und bei Risikopatientinnen zur Prävention von Osteoporose zur Anwendung.

In den Jahren seit der WHI-Studie hat sich die HET laufend weiterentwickelt. So stehen heute zahlreiche orale oder transdermale Darreichungsformen mit verschiedenen Östrogen-Gestagen-Kombinationen zur Verfügung.

Vasomotorische Störungen, zu denen Hitzewallungen und nächtliche Schweissausbrüche zählen, sind die häufigsten subjektiven Beschwerden in der Peri- und frühen Postmenopause. Schätzungen zufolge treten Hitzewallungen bei etwa 75 % der Frauen > 50 Jahre auf und können einen grossen Einfluss auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität haben. Bei jeder Patientin soll – basierend auf vorbestehenden Erkrankungen, Risikofaktoren und persönlichen Präferenzen – individuell abgewogen werden, welche Präparate und Dosierungen am besten geeignet sind.

■ Ultra-Low-Dose

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass durch eine Östrogen-Monotherapie (EET) oder durch eine HET mit einer Östrogen-Gestagen-Kombination vasomotorische Störungen effizient gelindert werden können. Um die Endometriumsicherheit zu gewährleisten, muss bei Frauen mit Uterus zusätzlich ein Gestagen gegeben werden [6, 7]. Die aktuellen Richtlinien empfehlen eine EET oder HET mit der tiefsten möglichen Hormonmenge, die nötig ist, um die Beschwerdefreiheit zu erreichen [1].

Um die tiefste noch wirksame Dosierung der Hormone zu erreichen, mussten bis anhin Low-Dose- (LD-) Präparate verwendet werden und deren Hormondosis durch Halbieren von Tabletten, Zerschneiden von Pflastern oder Verlängerung der Einnahmefrequenz verringert werden. Diese „off-label“-Verwendung ist in Bezug auf die Galenik und Sicherheit aufgrund fehlender Studiendaten zu der so verabreichten Ultra-Low-Dose (ULD) ungünstig. Mit der Zulassung eines oralen Präparates aus der Klasse der kontinuierlich-kombinierten Ultra-Low-Dose-Dosierungen steht hier nun erstmals eine fixe ULD-Kombination zur Verfügung. Dieses Präparat besteht aus 0,5 mg 17 β -Östradiol und 2,5 mg Dydrogesteron.

Stevenson et al. konnten zeigen, dass im Durchschnitt mit dieser oral eingenommenen ULD-HET mittelschwere bis schwere vasomotorische Beschwerden in vergleichbarer Weise wie mit der entsprechenden oralen LD-HET bestehend aus 1 mg 17 β -Östradiol und 5 mg Dydrogesteron gelindert werden können. Durch die kontinuierliche Kombination der Östrogenkomponente mit Dydrogesteron wurde das Auftreten von Blutungen auf ein Minimum reduziert. Die Amenorrhö-Rate war sehr hoch (81 %). Gesamthaft war die ULD-HET gut verträglich. Die seltenen Nebenwirkungen beschränkten sich auf Uterusblutungen, Mastopathie und Brustbeschwerden [8].

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass bei der ULD-HET die Endometriumsicherheit gewährleistet ist. Da die Östrogenmenge im Vergleich zu einer LD-HET deutlich geringer war, konnte auch die Gestagendosis ohne negative Auswirkungen auf das Endometrium verringert werden [9]. Auch in dieser Studie war die Amenorrhö-Rate hoch (83 %) und die ULD-HET gut verträglich.

Neben der Linderung von vasomotorischen Störungen kann eine HET unter bestimmten Umständen auch zur Prävention von Osteoporose-assoziierten Frakturen eingesetzt werden (z. B. bei Osteoporoserisikofaktoren bei gleichzeitig auftretenden akuten Östrogenmangelsymptomen, vorzeitiger Menopause [< 40 Jahre] und früher Menopause [< 45 Jahre]). Gambacciani et al. konnten zeigen, dass durch eine ULD-HET in der Regel eine Osteoporose-Prävention erreicht werden konnte, die mit einer LD-HET vergleichbar ist [10]. Allerdings empfiehlt sich eine individuelle Überwachung der angestrebten präventiven Wirkung, um rechtzeitig diejenigen Frauen zu erfassen, die eine Therapieadaptation benötigen.

Durch die niedrige Hormondosis der oralen kontinuierlich-kombinierten ULD-Therapie werden die klimakterischen Symptome gelindert. Ausserdem deuten erste Studiendaten auf ein verringertes Risiko für Thrombose und Schlaganfall hin [6, 11]. Das reduzierte Auftreten von Nebenwirkungen unter einer ULD-HET trägt auch massgeblich zur Therapieadhärenz bei. Basierend auf den vorhandenen Daten kann davon ausgegangen werden, dass eine ULD-HET mit tendenziell weniger Risiken verbunden ist als eine LD-HET, obwohl dies noch nicht abschliessend belegt ist.

■ Vorteile und Grenzen der ULD-HET

Aus Metaanalysen vorhandener Studien kann die grundlegende Erkenntnis gezogen werden, dass die HET eine stark indivi-

dualisierte Therapie ist. Das Nutzen-Risiko-Profil einer Hormongabe nach der Menopause muss für jede Frau individuell beurteilt werden. Die Einnahmedauer einer gezielten HET orientiert sich an den Beschwerden der Patientin und soll in Absprache mit ihr festgelegt werden. Der behandelnde Arzt legt nach Evaluation zusätzlicher Risikofaktoren (u. a. kardiovaskuläres Risiko, Thromboembolie-, Karzinom-, Osteoporoserisikofaktoren, Migräne) gemeinsam mit der Patientin eine Behandlungsstrategie fest [1]. Die Verantwortung für Zusammensetzung, Dosierung, Kontrolle und Zeitrahmen jeder individuell angepassten HET obliegt jedoch letztendlich immer dem behandelnden Arzt.

■ Wann kommt die ULD-HET zum Zug? – „Window of Opportunity“

Im Hinblick auf den idealen Zeitpunkt für den Beginn einer HET wird in der Literatur und den Behandlungsempfehlungen auf das so genannte günstige Zeitfenster („window of opportunity“) verwiesen [12]. Damit ist der Zeitpunkt beschrieben, der für den initialen Einsatz der Östrogenkomponente wesentlich ist. Es gibt Hinweise, dass sich eine HET mit Beginn innerhalb der ersten 10 Jahre nach Einsetzen der Menopause für die Prävention von kardiovaskulären [13] – sowie bestimmten Demenzerkrankungen [14] – als vorteilhaft erweist. In einer Metaanalyse wurde gezeigt, dass besonders Frauen < 60 Jahre oder Frauen, die eine HET innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause begannen, am meisten von einer HET profitierten. In dieser Gruppe wurde eine signifikante Reduktion in der Gesamtmortalität festgestellt [15].

Die Bestrebung jeder HET sollte es sein, mit einer möglichst geringen Hormondosis zur Beschwerdefreiheit zu gelangen. Bei etwa 50 % der Frauen reicht eine ULD-Therapie von Beginn an aus, um dieses Ziel zu erreichen [11]. Bei den anderen Patientinnen ist anfänglich zuerst eine höhere Hormondosierung nötig. Ausserdem muss bei Frauen mit Uterus entschieden werden, ob eine kontinuierlich-kombinierte oder eine sequenzielle HET angewendet werden soll. Bei einer kontinuierlich-kombinierten HET wird zur täglichen Östrogendosis dazugehend eine tägliche Gestagendosis dazugegeben. Durch das Gestagen wird der endometriale Östrogeneffekt antagonisiert, die Gebärmutter-schleimhaut baut sich nicht mehr auf und es kommt mit der Zeit zu einem Ausbleiben der Monatsblutungen. Bei einer sequenziellen HET wird nur in der 2. Zyklushälfte während 12–14 Tagen zusätzlich zum Östrogen ein Gestagen eingenommen. Dadurch wird der Aufbau der Gebärmutter-schleimhaut nicht unterbunden und es kommt in der gestagen-freien Zeit zu einer Abbruchblutung. Der Einsatz der sequenziellen Therapie beschränkt sich in der Regel auf die Peri- und die frühe Postmenopause.

■ Umstellung auf eine ULD-HET

In der Regel wird eine HET mit einer sequenziellen Behandlungsstrategie in der Peri- und frühen Postmenopause initiiert. Bei einer HET mit dem Ziel der Linderung vasomotorischer Beschwerden kann nach initiiertem Therapie mit einer sequenziellen LD-HET der Wechsel zu einer kontinuierlich-kombinierten

ULD angezeigt sein, um die exogene Hormonexposition auf ein noch tieferes Niveau zu reduzieren. Etwa 2–3 Jahre nach der Menopause kann eine Umstellung auf eine kontinuierlich-kombinierte ULD-Therapie in Betracht gezogen werden (Abb. 1).

Für den Wechsel von einer sequenziellen HET auf eine kontinuierlich-kombinierte ULD-HET gibt es keine universell gültigen Kriterien und Vorgehensweisen. Auch hier zeigt sich die starke Individualität jeder HET. Das ausführliche Beratungsgespräch mit der Patientin über mögliche Blutungsstörungen, die in den ersten 6 Monaten nach einem Wechsel auftreten können, ist unerlässlich. Kommt es nach der Hormonreduktion zu regelmässigen Hitzewallungen, die nicht innerhalb der ersten 14 Tage nach der Umstellung abklingen, muss davon ausgegangen werden, dass diese bestehen bleiben, und eine erneute Dosisanhebung ist zu diskutieren.

Ist eine ULD-HET durch die niedrigere Hormondosis sicherer?

Gemäss Studienresultaten scheint es, dass durch die sehr niedrige Dosierung der Hormone einer ULD-HET das Risiko für Hirnschlag oder Venenthrombosen reduziert ist und Nebenwirkungen wie Brustspannen oder Blutungen weniger häufig auftreten als bei höher dosierten Therapien [8].

Zurzeit liegt jedoch keine Studie vor, welche die Sicherheit von LD und ULD im direkten Vergleich untersucht hat. Die Aussage, dass eine niedrigere Dosis auch deutlich weniger Sicherheits-

risiken mit sich bringt, ist naheliegend, wurde jedoch noch nicht abschliessend belegt. In puncto Sicherheit ist eine ULD-HET einer LD-HET jedoch in keiner Weise unterlegen.

Durch die kontinuierlich-kombinierte orale ULD können jegliche Dosisschwankungen und Veränderungen der Galenik, die durch das bis jetzt übliche Halbieren von Tabletten oder Zerschneiden von Pflastern vorkommen konnten, ausgeschlossen werden.

Transdermale oder orale Formulierung?

Im Gegensatz zur oralen HET gelangen transdermal aufgenommene Hormone nur begrenzt in den Leberkreislauf und haben durch den verminderten so genannten „First-Pass-Effekt“ einen geringeren Einfluss auf die Blutgerinnungsfaktoren. Dadurch ist das mit einer transdermalen Therapie verbundene Thromboserisiko geringer [16]. Zum kardiovaskulären Risiko, das mit einer transdermalen Östrogentherapie verbunden ist, gibt es nur wenige Studiendaten. Basierend auf diesen Daten scheint das Risiko bei beiden Darreichungsformen (oral oder transdermal) vergleichbar zu sein. In diesem Fall spielt wahrscheinlich die Hormondosierung eine grössere Rolle als die Darreichungsform [17]. Bei der transdermalen Östrogentherapie muss jedoch wie bei einer oralen Therapie bei Frauen mit Uterus der HET ein Gestagen (oral) dazu gegeben werden.

Nicht zuletzt spielen die individuellen Präferenzen der Patientin bei der Entscheidung, ob eine transdermale oder eine orale

Darreichungsform des Östrogens zur Anwendung kommt, eine wichtige Rolle. Ausserdem muss beachtet werden, dass sich die Resorptionsfähigkeit durch die Haut mit zunehmendem Alter meist verschlechtert oder eine generelle Resorptionsstörung vorliegen kann.

Fazit

Eine HET hat zum Ziel, mit einer möglichst geringen Hormondosis die Beschwerdefreiheit zu erreichen. Wie dieses Ziel erreicht wird, hängt von der Patientin und ihren Risikofaktoren (Übergewicht, Thromboserisiko, kardiovaskuläre Erkrankung, Familienanamnese) ab. Anhand der Symptome und der Risikoabschätzung wird die HET individuell an die Patientin angepasst.

Eine ULD ist bei Frauen, die vorgängig erfolglos alternative Therapien ausprobiert haben (Akupunktur, Phytotherapie

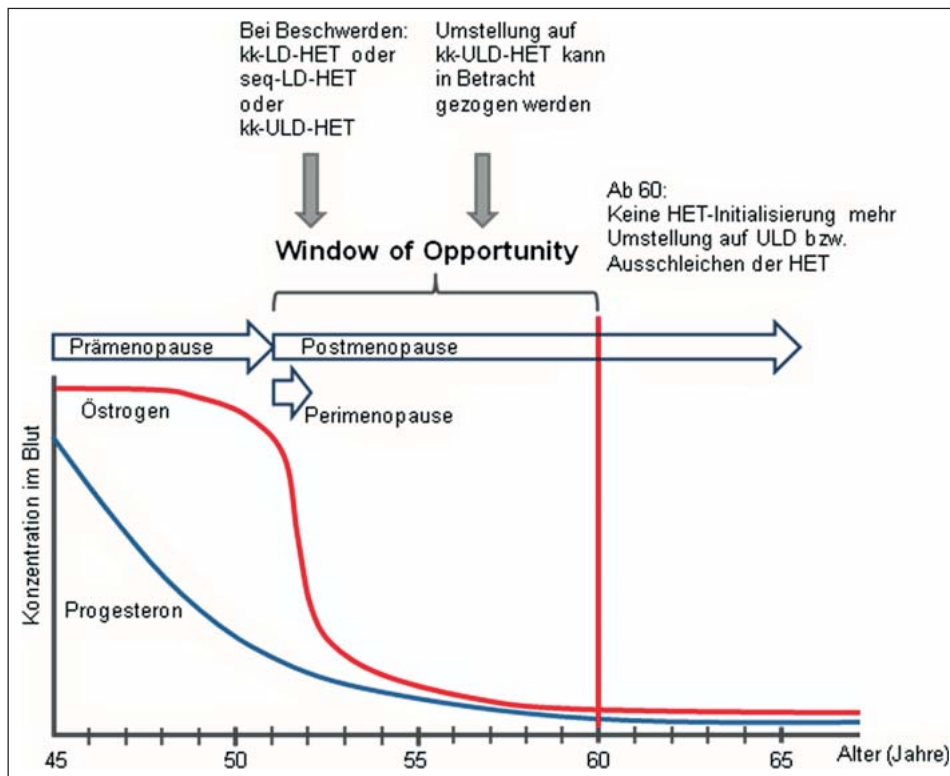


Abbildung 1: Behandlungsschritte einer Hormonersatztherapie. Jede Therapie soll individuell an die Patientin angepasst werden. Das Schema dient daher lediglich der Übersicht und als Beispiel. Um die Endometriumsicherheit zu gewährleisten, ist bei Frauen mit Uterus zusätzlich zur Östrogenkomponente immer ein Gestagen Teil der HET. Wird eine kk-ULD zu Beginn einer Behandlung in Betracht gezogen, können anfänglich Blutungsstörungen auftreten. ULD: ultra-low-dose (oral); LD: low-dose; HET: Hormonersatztherapie; kk: kontinuierlich-kombiniert; Seq.: sequenzielle Gabe von Gestagen.

etc.), oder als Kompromiss bei Frauen, die einer Hormontherapie kritisch gegenüberstehen, einsetzbar, da oft mit einer sehr geringen Hormondosis bereits die gewünschte Linderung vasomotorischer Beschwerden erreicht werden kann. Unter einer ULD-HET kann es zu Blutungsstörungen kommen, die dann eine individuelle Dosisanpassung erfordern. Bei Frauen, die initial mit einer höher dosierten HET behandelt wurden, ist die Umstellung auf eine ULD ein guter Weg, die Hormondosis zu verringern, ohne dass die Beschwerden wieder zunehmen.

Idealerweise wird eine HET in der Perimenopause initiiert. In der Postmenopause wird die Hormondosis reduziert (ULD) und kann schliesslich bei den meisten Frauen ausgeschlichen werden. Generell kann die erstmalige Initiierung einer HET nach dem 60. Lebensjahr nicht empfohlen werden, da zu diesem Zeitpunkt bereits atherosklerotische Veränderungen wahrscheinlich sind und eine dann initiierte HET das Risiko für z. B. einen ischämischen zerebrovaskulären Insult erhöht. Auch hier sind jedoch die individuellen Bedürfnisse und Risikofaktoren jeder Patientin eine wichtige Entscheidungsgrundlage.

Mit der Einführung der ersten kontinuierlich-kombinierten oralen ULD-Therapie wird die individuelle Behandlung von Frauen in der Postmenopause unterstützt. Bei der Behandlung von klimakterischen Beschwerden führen verschiedene Wege zum Ziel. Die ideale Behandlung muss für jede Frau unter Berücksichtigung der gegebenen Risiken eruiert werden.

Diese Publikation wurde im Rahmen eines Experten-Boards erarbeitet und durch die Firma Abbott ohne Einflussnahme auf den Inhalt finanziell unterstützt.

Literatur:

1. Bodmer C, Steimann S, Schiessl K, et al. Hormonersatztherapie (HET) – Guidelines für die Schweiz. J Gynäkol Endokrinol 2009 (Schweiz); 12 (2): 26–30.
2. Woman's Health Initiative (WHI). <http://www.nhlbi.nih.gov/whi/>
3. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al.; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. JAMA 2011; 305: 1305–14.
4. Campagnoli C, Ambroggio S, Lotano MR, et al. Progestogen use in women approaching the menopause and breast cancer risk. Maturitas 2009; 62: 338–42.

5. Taylor HS, Manson JE. Update in hormone therapy use in menopause. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 255–64.
6. Ettinger B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. Maturitas 2007; 57: 81–4.
7. Johansen OE, Qvigstad E. Rationale for low-dose systemic hormone replacement therapy and review of estradiol 0.5 mg/NETA 0.1 mg. Adv Ther 2008; 25: 525–51.
8. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. Maturitas 2010; 67: 227–32.
9. Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T, et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate. Maturitas 2010; 66: 201–5.
10. Gambacciani M, Cappagli B, Ciapponi M, et al. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. Maturitas 2008; 59: 2–6.
11. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. Climacteric 2007; 10: 120–31.
12. Stute P. Ultra-low dose. Eine neue Risikobewertung. gynäkologie + geburts-hilfe 2011; 2: 16–9.
13. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al.; Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2001; 135: 939–53.
14. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al.; Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. JAMA 2002; 288: 2123–9.
15. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. J Gen Intern Med 2004; 19: 791–804.
16. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestagens: the ESTHER study. Circulation 2007; 115: 840–5.
17. Stevenson JC. Type and route of estrogen administration. Climacteric 2009; 12 (Suppl 1): 86–90.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Petra Stute

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Inselspital Bern

CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102

E-Mail: petra.stute@insel.ch

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](#)

Fachzeitschriften zu ähnlichen Themen:

- ➔ [Journal für Gynäkologische Endokrinologie](#)
- ➔ [Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie](#)
- ➔ [Journal für Urologie und Urogynäkologie](#)
- ➔ [Speculum](#)

Besuchen Sie unsere Rubrik ☒ [Medizintechnik-Produkte](#)



CTE2200-Einfriersystem
MTG Medical Technology
Vertriebs-GmbH



C200 und C60 CO₂-Inkubatoren
Labotect GmbH



Hot Plate 062 und Hot Plate A3
Labotect GmbH



OCTAX Ferti Proof-Konzept
MTG Medical Technology
Vertriebs-GmbH