



Präventive Wirkung unter der Lupe

Menopausale Hormontherapie und Gefäßgesundheit

Maximilian Franz

Mit der in den letzten Jahren stattgefundenen Renaissance der menopausalen Hormontherapie (MHT) kommt nun auch wieder die Frage einer möglichen kardioprotektiven Wirkung und damit einer eventuellen Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen durch die MHT auf. Der folgende Beitrag soll eine Übersicht über den aktuellen Stand der Literatur geben und die Frage klären, ob diesbezüglich eine präventive Indikation zur MHT besteht.

Kardiovaskuläre Erkrankungen („cardiovascular disease“, CVD) sind mit 1,9 Mio. Todesfällen pro Jahr die führende Todesursache in der Europäischen Union. Die Women at Heart Initiative der European Society of Cardiology zeigt, dass CVD für 55 % aller Todesfälle bei Frauen gegenüber „nur“ 43 % aller Todesfälle bei Männern verantwortlich sind [1]. Damit sind CVD bei Frauen für mehr Todesfälle als alle Tumorerkrankungen zusammen maßgeblich und es zeigt sich zudem ein deutlicher geschlechtsspezifischer Unterschied zu Lasten der Frauen. Wir Frauenärzte sind neben den Allgemeinärzten meist der erste Ansprechpartner unserer Patientinnen und die Krebsvorsorge ist häufig die einzige regelmäßig wahrgenommene Gesunden-

untersuchung. Diese Chance sollten wir nutzen und im Rahmen der Routineuntersuchungen unsere Aufmerksamkeit zunehmend auch auf die Erkennung kardiovaskulärer Risikofaktoren richten.

Bereits in jungen Jahren können geschlechtsspezifische Risikofaktoren wie zum Beispiel das PCO-Syndrom und die oft damit einhergehende Insulinresistenz, Adipositas oder Dyslipidämie identifiziert werden. Darüber hinaus können Ereignisse im Rahmen der Schwangerschaft, vor allem der Gestationsdiabetes und die Präeklampsie, als Risikofaktoren für die spätere Entstehung von CVD erkannt werden. Die Schwangerschaft dient hier sozusagen als Stresstest für den Körper und demaskiert Risiken für spätere Erkrankungen.

In einer eigenen Arbeit konnten wir zeigen, dass eine erhöhte Gefäßsteifigkeit noch Monate nach einer Early-Onset-Präeklampsie persistiert und damit einen unabhängigen Risikofaktor für CVD darstellt [2].

Durch die frühzeitige Erkennung dieser Risikofaktoren, eine frühzeitige Änderung der Lebensgewohnheiten und gegebenenfalls durch den Beginn einer medikamentösen Therapie kann bei diesen Patientinnen substantiell zu einer wirkungsvollen Prävention beigetragen werden. Abgesehen von den oben genannten Risikofaktoren gibt es aber noch einen weiteren sehr wichtigen geschlechtsspezifischen Risikofaktor für die Entstehung von CVD. Bereits 1976 konnte im Rahmen der Framingham-Heart-Studie, einer seit 1948 laufenden

Kohortenstudie, die eine der wichtigsten Untersuchungen für die Identifizierung von Risikofaktoren für CVD ist, die Menopause als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden [3]. Bei Frauen vor dem 45. Lebensjahr war hier das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis bei prämaturer Ovarialinsuffizienz vier- bis siebenmal so hoch wie bei Frauen mit normaler Ovarialfunktion. In der Altersgruppe der über 45-Jährigen war bei postmenopausalen Frauen das Risiko immer noch doppelt so hoch wie bei gleichaltrigen Frauen vor der Menopause. Diese Daten konnten erstmals den Einfluss der Menopause auf das kardiovaskuläre System zeigen, wobei die Mechanismen zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt waren.

Wirkung der Sexualhormone auf das Gefäßsystem

Durch den Wegfall der physiologischen Sexualhormone verschlechtert sich nach der Menopause die Stoffwechsellaage. Mit einem geänderten Lipidprofil und einer verminderten Glukosetoleranz erhöhen sich die konventionellen Risikofaktoren für CVD. Östrogene und Gestagene haben aber auch direkte Wirkungen auf die Gefäße und auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System [RAAS]. Estradiol [E2] steigert die Stickstoffmonoxid-Synthetase-Produktion in den Endothelzellen. Das dadurch freigesetzte NO führt zu einer Vasodilatation und einer verminderten Thrombozytenaggregation und wirkt zusätzlich als lokaler Radikalfänger. Progesteron fördert diese Wirkung, wohingegen zum Beispiel das im Rahmen der WHI-Studie [4] eingesetzte Gestagen Medroxyprogesteronacetat [MPA] diesen Effekt hemmt und damit die positive Wirkung des Estradiols aufhebt.

Im RAAS stimulieren Östrogene die Synthese von Angiotensinogen in der Leber, welches im weiteren Verlauf in den Nieren mittels Renin in Angiotensin I und weiter mittels Angiotensin Converting Enzyme (ACE) in Angiotensin II umgewandelt wird. Angiotensin II wiederum hat einerseits eine direkte vasokonstriktorische Wirkung, stimuliert aber auch die Synthese des Mineralkortikoids Aldosteron in den Nebennierenrinden. Aldosteron führt zur Vasokon-

striktion als auch zur vermehrten Wasserretention in den Nieren und erhöht damit das Plasmavolumen. Auf diesem Weg wirken Östrogene teilweise blutdrucksteigernd, was vor allem bei supra-physiologischen Dosen im Rahmen einer oralen MHT mit E2 oder konjugierten equinen Östrogenen [CEE] aufgrund der ersten Leberpassage („first path effect“) zum Tragen kommt. Die einzigen Gestagene, die diesen Effekt durch eine antimineralkortikoide Wirkung hemmen, sind Progesteron, Drospirenon und teilweise Gestoden. Alle anderen Gestagene, wie MPA, verstärken diesen negativen Effekt einer oralen E2- oder CEE-Therapie. Im Rahmen einer MHT sollte daher aus kardiovaskulärer Sicht Progesteron als Gestagen verwendet werden, wobei hinsichtlich Endometriumprotektion unbedingt auf eine ausreichend hohe Dosis zu achten ist.

Einfluss der MHT auf das kardiovaskuläre System

Die im Rahmen einer MHT zugeführten Sexualsteroid greifen wie beschrieben einerseits direkt in die Blutdruckregulation ein, andererseits verbessern sie kardiovaskuläre Risikoparameter wie Insulinresistenz oder Dyslipidämie. Bereits in den 1990er-Jahren hatten viele epidemiologische Studien einen positiven Effekt einer MHT auf kardiovaskuläre Erkrankungen gefunden.

Eine Metaanalyse epidemiologischer Daten aus dem Jahr 1992 zeigte eine 30%ige Senkung der Rate an koronarer Herzkrankung (CHD) [5]. Eine weitere Metaanalyse von 1997 belegte anhand von 25 Studien ebenfalls einen positiven Effekt einer jemals durchgeführten MHT mit einer Hazard Ratio [HR] von 0,70 (95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,65–0,75) verglichen mit Frauen, die niemals eine MHT angewandt hatten [6].

Aufgrund der vielen epidemiologischen Daten galt es zu diesem Zeitpunkt als gesichert, dass die MHT einen kardioprotektiven Effekt hat. Von den meisten Fachverbänden wurde damals empfohlen, eine MHT als kardioprotektive Therapie anzubieten und die Hersteller der Präparate stellten in den USA den Antrag auf Zulassung der Östrogenpräparate zur Prävention von CHD. Aufgrund der Schwächen epidemiologischer

Studien wurden zu diesem Zeitpunkt drei große prospektive randomisierte, placebokontrollierte Studien gestartet: HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) sowie WHI I und II (Women's Health Initiative), deren Ergebnisse bis heute die Empfehlungen dominieren und die weiter unten dargestellt werden.

Die Frage, ob das Risiko für CHD nun durch die Gabe von Sexualsteroiden in der Menopause sinkt, wird derzeit zwar häufig als geklärt kommuniziert und eine Prävention mittels MHT in der frühen Menopause oft befürwortet [7]. Dies ist aber nicht unumstritten und nicht immer so einfach zu beantworten, wie wir es uns wünschen würden. Und keine internationale Leitlinie empfiehlt derzeit die MHT zur Prävention der CHD.

Vor allem zwei Faktoren scheinen den Effekt der MHT auf das kardiovaskuläre System zu beeinflussen: das Window of Opportunity und die Unterscheidung zwischen oraler und transdermaler Gabe des Östrogens.

Window of Opportunity

Das Konzept des Window of Opportunity beschreibt die Hypothese, dass eine frühzeitig nach der Menopause begonnene MHT einen protektiven Effekt auf CHD haben kann, eine spät begonnene MHT jedoch einen entgegengesetzt negativen Einfluss hat [8]. Eine Ursache hierfür dürfte die Anzahl an Östrogenrezeptoren an den Gefäßen und die Gefäßgesundheit zum Beginn der Östrogen-therapie sein, die darüber entscheidet, ob die Arterienwand positiv auf die Hormontherapie reagiert [9, 10, 11, 12].

Eine Cochrane-Analyse von 2015 hat sich mit dem Thema Window of Opportunity auseinandergesetzt und dazu Studien mit oralem E2 oder CEE alleine oder in Kombination mit einem Gestagen untersucht [13]. Insgesamt wurden 19 Studien mit 40.410 Teilnehmerinnen ausgewertet, wobei die drei großen Studien etwa 75% der Teilnehmerinnen ausmachten (HERS I 1998, WHI I 2002 und WHI II 2004). Die Studienteilnehmerinnen waren alle postmenopausal, mit oder ohne vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen. Die Studien wurden in zwei Gruppen unterteilt: In der ersten Gruppe wurde die MHT we-

niger als zehn Jahre nach der Menopause begonnen oder die Studienteilnehmerinnen waren unter 60 Jahre alt, in der zweiten Gruppe wurde die MHT mehr als zehn Jahre nach der Menopause begonnen oder die Teilnehmerinnen waren älter als 60 Jahre. Die Auswertung der Gesamtdaten (alle Altersgruppen zusammen) zeigte, dass eine MHT keinen positiven Effekt auf die Gesamtmortalität, koronare Herzkrankheit, Todesfälle aufgrund Myokardinfarkt oder die Rate an Koronar-Interventionen (Stent, Bypass) hatte, jedoch zu einer erhöhten Rate an Insulten (HR 1,24, 95 %-KI 1,10–1,41), thromboembolischen Ereignissen (HR 1,92, 95 %-KI 1,36–2,69) und Lungenembolien (HR 1,81, 95 %-KI 1,32–2,48) führte.

In der Gruppe der Teilnehmerinnen, die weniger als zehn Jahre nach der Menopause mit einer MHT begonnen hatten, zeigte sich eine niedrigere Gesamtmortalität (HR 0,70, 95 %-KI 0,52–0,95) und eine niedrigere Rate an CHD (HR 0,52, 95 %-KI 0,29–0,96). Es kam jedoch weiterhin zu einer erhöhten Anzahl an thromboembolischen Ereignissen. Keinen Einfluss hatte die MHT in dieser Gruppe auf die Insultrate.

In der Gruppe der Frauen, die eine MHT erst später als zehn Jahre nach der Menopause begonnen hatten, zeigte sich kein Effekt auf die Gesamtmortalität oder CHD, die Rate von Insulten (HR 1,21, 95 %-KI 1,06–1,38) und Thromboembolien (EE 1,96, 95 %-KI 1,37–2,80) war jedoch erhöht.

Die Autoren der Studie kamen zu einem ähnlichen Schluss wie die Autoren der WHI-Studie [14] oder auch die aktuelle Empfehlung der DGGG [15]: Eine Anwendung der MHT zur Behandlung klimakterischer Beschwerden ist sinnvoll und kann nach Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden, die Risiken einer MHT und die Unsicherheiten aufgrund der teilweise unzureichenden Datenlage erlauben aber keine Empfehlung als präventive Maßnahme, um kardiovaskuläre Erkrankungen zu vermeiden.

In der WHI-I- und II-Studie sowie auch in der HERS-I-Studie, die wie oben beschrieben einen überwiegenden Teil dieser Analyse und der daraus abgeleiteten Empfehlungen ausmachen, kam ein

Protokoll mit CEE und MPA sowie bei hysterektomierten Frauen ein Protokoll mit CEE alleine zum Einsatz. Obwohl diese Form der MHT bei uns schon lange nicht mehr angewandt wird, werden diese Daten aber nach wie vor als „Goldstandard“ zur Diskussion unterschiedlicher Risiken der MHT herangezogen. Es erscheint daher sinnvoll, auch die Ergebnisse anderer Studien mit kleineren Fallzahlen zu beachten und auch epidemiologische Studien zu erwähnen, die zu anderen Schlussfolgerungen kommen.

Eine aktuelle epidemiologische Studie aus Finnland untersuchte den Effekt der MHT anhand Estradiol-basierter Regime ohne CEE [16]. Insgesamt wurden Daten von 489.105 Frauen zwischen 1994 und 2009 (3,3 Mio. Therapiejahre) ausgewertet. Es zeigte sich eine Risikosenkung für CHD von 18–54 % mit einer positiven Korrelation zum Alter bei Beginn der MHT sowie einer Reduktion der Insultrate um 18–39 %, allerdings ohne Korrelation zum Alter bei Beginn der MHT.

Eine aktuelle Auswertung von Daten der ELITE-Studie (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol), die sich als eine der wenigen Studien prospektiv randomisiert und placebokontrolliert mit dem Window of Opportunity befasst, zeigte einen positiven Effekt einer frühen Estradiol-Therapie auf die Intima-Media-Dicke der A. Carotis (CIMT) [17]. Diese gilt als Parameter für subklinische Arteriosklerose. Insgesamt wurden 643 Frauen untersucht, die entweder weniger als sechs Jahre oder länger als zehn Jahre postmenopausal waren und entweder 17β-Estradiol in Kombination mit Progesteron oder Placebo erhielten. In der Gruppe der Frauen, die früh mit der MHT begonnen hatten, zeigt sich ein positiver Effekt: Nach fünf Jahren kam es zu einer signifikant geringeren Zunahme der CIMT (0,0044 vs. 0,0078 mm, $p = 0,008$). In der Gruppe der Frauen, die spät mit der MHT begonnen hatten, zeigte sich kein Unterschied zur Placebogruppe.

Es fand sich allerdings auch in der frühen Gruppe kein Unterschied im Grad der Arteriosklerose oder der Koronarplaques im Angio-CT der Koronarien. Die Studie konnte keinen Unterschied zwischen MHT und Placebo in Bezug

auf Mammakarzinom, Myokardinfarkt, Thrombosen oder Pulmonalembolie nachweisen, wobei hierfür die Teilnehmerzahl zu gering sein dürfte.

Oral versus transdermal

Der Vorteil der transdermalen Gabe des Estradiols ist bereits seit Langem bekannt und umfassend belegt. Durch den First-Pass-Effekt kommt es bei oral aufgenommenen Östrogenen, ähnlich wie bei der Pille mit Ethinylestradiol, zu einer Leberenzyminduktion und dadurch zu einem Anstieg thrombophiler Faktoren. Dieses Problem kann bei einer transdermalen Verabreichung vermieden werden und es gibt eine große Anzahl von Studien, die eine Überlegenheit der transdermalen Gabe in Bezug auf CHD und Thromboembolien belegen.

Bei transdormaler Gabe von Estradiol erhöht sich das Thromboserisiko offensichtlich nicht – auch nicht in Risikogruppen, wohingegen es bei oraler Gabe auf das bis zu 4,5-fache ansteigt [7, 18]. Aber auch das Risiko eines Insultes ist bei transdormaler Gabe laut Studiendaten nicht signifikant erhöht verglichen mit Placebo [19].

Kann man eine MHT zur Prophylaxe empfehlen?

Aufgrund der vorliegenden Datenlage scheint es wahrscheinlich, dass eine früh begonnene MHT mittels transdermalem Estradiol (in Kombination mit einer ausreichend hohen Dosis Progesteron) einen positiven Effekt auf das kardiovaskuläre System, nicht aber auf die Rate an Schlaganfällen hat. Es erscheint zum heutigen Zeitpunkt aber ebenso klar, dass von einer spät begonnenen MHT bei Patientinnen, die älter als 60 Jahre sind oder deren Menopause länger als zehn Jahre zurückliegt aufgrund der kardiovaskulären Risiken abgesehen werden sollte oder eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen muss.

Trotz der optimistischen Aussagen in Bezug auf eine kardiale Prävention durch die MHT sind die Leitlinien der Fachgesellschaften und auch die Kommentare in wissenschaftlichen Publikationen derzeit eindeutig und raten durchwegs von einer MHT aus einer präventiven Indikation ab. Da die uns

vorliegenden Daten, die diese Empfehlungen begründen, aber überwiegend mittels einer MHT mit CEE und MPA untersucht wurden, müssen wir endgültige Ergebnisse aus ausreichend großen, prospektiv randomisierten, placebokontrollierten Studien zum Beispiel mit transdermalemem Estradiol und Progesteron abwarten.

Abgesehen davon sind die präventiven Effekte einer MHT aus heutiger Sicht als eher gering einzustufen. Nimmt man zum Beispiel die Daten der oft zitierten Nachauswertungen der WHI-Studie [20, 21], so zeigt sich in den Absolutzahlen in der Gruppe der 50–59-Jährigen gemessen jeweils an 10.000 (!) Anwender-Jahren, dass bei einer MHT:

- zwei Herzinfarkte und kardiale Todesfälle weniger vorkamen,
- sieben Hirninsulte mehr auftraten und
- insgesamt 26 Todesfälle weniger verzeichnet wurden.

Alle diese Daten erreichten keine statistische Signifikanz über beide Studienarme, CEE + MPA und CEE alleine. Im Studienarm mit CEE alleine konnte eine statistische Signifikanz für die verminderte Anzahl an CHD und Myokardinfarkten erreicht werden (Risiko CHD: HR 0,65; 95 %-KI 0,44–0,96; Risiko eines Myokardinfarkts: HR 0,60; 95 %-KI 0,39–0,91). Dieser Unterschied erklärt sich eventuell durch den eingangs beschriebenen negativen Effekt des MPA auf die Wirkungen des Estradiols am Endothel und einen verstärkenden Effekt im RAAS. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen ist aber die Absolutzahl der verhinderten Ereignisse auch im CEE-Arm gering.

Auch in der oben angeführten ELITE-Studie [17], die ja auf den präventiven Effekt bei früher Anwendung ausgerichtet war, zeigte sich lediglich ein präventiver Effekt auf die Veränderung der Intima-Media-Dicke der A. Carotis, nicht aber eine Verbesserung in Bezug auf koronare Arteriosklerose oder Plaques.

Hält man dem nun die Daten aus großen epidemiologischen Studien wie der oben zitierten finnischen Studie [16] zum Beweis einer doch vorhandenen präventiven Wirkung entgegen, so macht man den gleichen Fehler wieder wie bereits in den 1990er-Jahren: Ret-

rospektive epidemiologische Studien können nicht als Indikation für eine breit angewandte präventive Therapie herangezogen werden. Aus diesen Studien geht nicht hervor, warum eine MHT begonnen wurde und auch Daten zu Risikofaktoren fehlen meist. Es ist nicht sicher nachvollziehbar, warum die Nicht-Anwendergruppe keine MHT erhalten hat und ob in dieser Gruppe gegebenenfalls bereits ein höheres CHD- und CVD-Risiko vorliegt. Insbesondere epidemiologische Daten, die nach Veröffentlichung der WHI-I-Studie 2002 gewonnen wurden, müssen mit besonderer Vorsicht betrachtet werden, da ja aufgrund der ursprünglich (und fälschlich) alarmierenden Zahlen die Indikation zur MHT radikal verändert wurde und bei vorhandenen Risikofaktoren sicherlich seltener MHT verschrieben wurden als zuvor. Dies führt aber im Umkehrschluss dazu, dass in einer solcher Studie in der (Kontroll-)Gruppe, die keine MHT erhält, bereits mehr Risikofaktoren vorhanden waren und damit ein höheres Risiko vorlag an einer CHD oder CVD zu erkranken. All dies führt auch bei den besten epidemiologischen Studien zu einer denkbaren Abweichung der Ergebnisse und betont ein weiteres Mal die Wichtigkeit prospektiv randomisierter placebokontrollierter Studien zu diesem Thema.

Die MHT ist bei klimakterischen Beschwerden die Therapie der ersten Wahl. Die optimistischen Daten, die sich aus den oben genannten Daten bezüglich einer möglichen kardialen Prävention ergeben, können im Rahmen der Aufklärung als denkbarer Zusatznutzen dargestellt werden und sollten in die Gesamtbeurteilung der individuellen Situation der jeweiligen Patientin miteinfließen. Es steht auch außer Frage, dass es in bestimmten Situationen eine evidenzbasierte präventive Indikation zur Hormontherapie mit Östrogen (und Progesteron) gibt, so zum Beispiel bei jungen Patientinnen mit prämaturer Ovarialinsuffizienz [22]. Ebenso sind sicherlich auch andere Indikationen einer MHT bei asymptomatischen Patientinnen vorstellbar, so zum Beispiel bei Frauen mit niedriger Knochendichte die bereits am Beginn der 5. Lebensdekade in die Me-

nopause kommen und bei denen eine Familienanamnese für Osteoporose besteht.

Eine Indikation zur Anwendung einer MHT als Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen besteht aber derzeit nicht. Es ist auch nicht zielführend, Patientinnen mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Übergewicht, Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2 oder einer Dyslipidämie eine MHT als präventive Maßnahme anzubieten, da eine MHT sicherlich nicht diese Risikofaktoren ausgleichen kann sondern ganz im Gegenteil ein erhöhtes Risiko bei der Anwendung besteht. Vielmehr sollten solche Patientinnen ausreichend über den Einfluss ihrer Risikofaktoren aufgeklärt werden und zu einer gesunden Ernährung, Gewichtsabnahme, Nikotinkarenz und ausreichend Bewegung ermuntert werden. Bleibt noch die beschwerdefreie, schlanke, gefäßgesunde Patientin ohne Risikofaktoren zwischen 50–55 Lebensjahren, die nun in die Menopause gekommen ist und nach einer kardialen Prävention mittels MHT fragt. Hier erscheint der Beginn einer MHT aus kardiovaskulärer Sicht nicht sinnvoll, denn die Wahrscheinlichkeit einer CHD oder eines Myokardinfarkts in diesem Patientenkollektiv ist so gering, dass – wenn überhaupt – nur eine minimale Verbesserung der Prognose durch eine präventive MHT möglich sein wird.

Literatur

www.springermedizin.de/gyn-und-geburtshilfe

Dr. med. Maximilian Franz
Facharzt für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
fakultative Weiterbildung: Gynäkologische
Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Menzelstr. 4a
81679 München
E-Mail: mf@gyn-bogenhausen.de
www.gyn-bogenhausen.de/

Literatur

1. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology . Stramba-Badiale M, Fox K M, Priori S G, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M. Eur Heart J 2006;27:994-1005
2. Augmentation index and pulse wave velocity in normotensive and pre-eclamptic pregnancies. Franz MB, Burgmann M, Neubauer A, Zeisler H, Sanani R, Gottsauner-Wolf M, Schiessl B, Andreas M. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013 Aug;92(8):960-6
3. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T: Menopause and risk of cardiovascular disease: The Framingham Study. Ann Intern Med 1976; 85(4):447-452.
4. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.. JAMA. 2002 Jul 17;288(3):321-33.
5. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. . Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women, Ann Intern Med , 1992, vol. 117 (pg. 1016-37)
6. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations, Annu Rev Public Health , 1998, vol. 19 (pg. 55-72)
7. Kardiovaskuläre Prävention bei Frauen. Botschitsch EP, Frauenarzt 58(2017)108-110
8. Hormones and Heart Disease in Women: The Timing Hypothesis. Elizabeth Barrett-Connor Am J Epidemiol (2007) 166 (5): 506-510.
9. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2001; 135:939-53.
10. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in post-menopausal women. N Engl J Med 2003; 349:535-45.
11. Herrington DM, Espeland MA, Crouse JR III, et al. Estrogen replacement and brachial artery flow-mediated vasodilation in older women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1955-61.
12. Losordo DW, Kearney M, Kim EA, Jekanowski J, Isner JM. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. Circulation 1994; 89:1501-10.
13. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;(2):CD002229.
14. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA 2013; 310(13):1353-68.
15. Aktualisierte gemeinsame Empfehlungen: Anwendungsempfehlungen zur Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause. Frauenarzt 56(2015) 657-660
16. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. Mikkola TS1, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O. Menopause. 2015 Sep;22(9):976-83. doi: 10.1097/GME
17. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol Howard N. Hodis, M.D., Wendy J. Mack, Ph.D., Victor W. Henderson, M.D., Donna Shoupe, M.D., Matthew J. Budoff, M.D., Juliana Hwang-Levine, Pharm.D., Yanjie Li, M.D., Mei Feng, M.D., Laurie Dustin, M.S., Naoko Kono, M.P.H., Frank Z. Stanczyk, Ph.D., Robert H. Selzer, M.S., and Stanley P. Azen, Ph.D., for the ELITE Research Group* N Engl J Med 2016;374:1221-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1505241
18. Current recommendations: what is the clinician to do? Manson JE1. Fertil Steril. 2014 Apr;101(4):916-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.043.
19. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke: Impact of the Route of Estrogen Administration and Type of Progestogen. Canonico M1, Carcaillon L2, Plu-Bureau G2, Oger E2, Singh-Manoux A2, Tubert-Bitter P2, Elbaz A2, Scarabin PY2. Stroke. 2016 Jul;47(7):1734-41. doi: 10.1161/STROKE-AHA.116.013052. Epub 2016 Jun 2.
20. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. Jacques E. Rossouw, MD; Ross L. Prentice, PhD; JoAnn E. Manson, MD, DrPH; et al. JAMA. 2007;297(13):1465-1477. doi:10.1001/jama.297.13.1465
21. Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease The Women's Health Initiative. Judith Hsia, MD; Robert D. Langer, MD, MPH; JoAnn E. Manson, MD, DrPH; et al Arch Intern Med. 2006;166(3):357-365. doi:10.1001/archinte.166.3.357
22. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. Clarkson, Thomas B. DVM; Meléndez, Giselle C. MD; Appt, Susan E. DVM Menopause: March 2013 - Volume 20 - Issue 3 - p 342-353