

C. Gohlke-Bärwolf  
V. Regitz-Zagrosek  
A.O. Mueck  
R.H. Strasser

# Stellenwert der Hormonersatztherapie zur Prävention der Koronaren Herzerkrankung bei Frauen

Herausgegeben vom Vorstand der  
Deutschen Gesellschaft für Kardiologie –  
Herz- und Kreislaufforschung  
und der Nationalen Herz-Kreislauf-Konferenz  
Bearbeitet im Auftrag der Kommission  
für Klinische Kardiologie der DGK  
(R. Dietz, M. Gottwik, B. Levenson,  
T. Meinertz, A. Osterspey, J. Senges,  
R.H. Strasser, K. Werdan, außerdem  
G. Arnold, D. Behrenbeck, E. Fleck, H.J. Trappe)

Dr. Christa Gohlke-Bärwolf (✉)  
Herz-Zentrum Bad Krozingen  
Südring 15  
79189 Bad Krozingen, Germany

Prof. Vera Regitz-Zagrosek  
Deutsches Herzzentrum Berlin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin, Germany

PD Dr. Dr. Alfred Mueck  
Universitäts-Frauenklinik  
Schleicherstr. 4  
72076 Tübingen, Germany

Prof. Dr. Ruth H. Strasser  
Medizinische Klinik II/Kardiologie  
Technische Universität Dresden  
Fetscherstr. 76  
01307 Dresden, Germany

## Einleitung

An die Hormontherapie wurden große Erwartungen gestellt. Diese muss jedoch differenziert betrachtet werden, sowohl für die Primär- als auch die Sekundärprävention.

Kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere die koronare Herzerkrankung (KHK), sind auch bei Frauen die häufigsten Todesursachen. Das seltenere Vorkommen der KHK vor der Menopause und der deutliche Anstieg in der Häufigkeit nach der Menopause ist mit der protektiven Wirkung der weiblichen Hormone (Östrogene) erklärt worden. Die mit Eintritt des Klimakteriums auftretenden Beschwerden, wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche usw. können erfolgreich mit Östrogenen behandelt werden. Auch ist die Prophylaxe der Osteoporose in ihrer Wirksamkeit durch Studien belegt, wobei allerdings hinsichtlich einer Sekundärprävention weiterhin Studien mit Analysen zur Inzidenz von Frakturen fehlen (22).

## Potenziell günstige Wirkungen

Mehr als 40 Beobachtungsstudien (Fall/Kontroll- und Kohortenstudien) geben den Hinweis, dass Östrogene eine kardioprotektive Wirkung in der Primär- und Sekundärprävention der KHK haben und zu einer bis zu 50%igen Reduktion der Morbidität und Letalität der KHK führen können. Die protektive Wirkung der Östrogene auf die KHK wurde auf ihren Einfluss auf die Lipide, den Glukose-Insulin-Metabo-

lismus und direkte Gefäßwirkungen zurückgeführt. Östrogene senken das LDL-Cholesterin im Mittel um 10–20%, erhöhen das HDL im Mittel um 10–20%, senken Lp(a) und Homocystein (21). Darüber hinaus haben sie günstige Effekte auf die Endothelfunktion der Gefäße, einschließlich der Koronararterien, sie wirken vasodilatierend u. a. durch eine Stimulation der endothelialen NO-Produktion (8, 9, 10, 11, 12).

### **Potenziell ungünstige Wirkungen**

Andererseits besteht die Möglichkeit einer frühen oder initialen Erhöhung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse durch Hormonersatztherapie. Dies kann bedingt sein durch eine östrogeninduzierte Aktivierung von Gerinnungsmechanismen, wie Anstieg des Faktors VII, der Prothrombinfragmente 1 und 2 und des Fibrinpeptids A, sowie durch einen Anstieg des C-reaktiven Proteins. Da zusammen mit dem Östrogen in der Regel auch ein Gestagen (sequenziell oder kontinuierlich zum endometrialen Schutz) verabreicht werden muss, sind auch die gestagenbedingten Nebenwirkungen zu beachten. Diesbezüglich waren bisher v. a. die ungünstigen Wirkungen im metabolischen Stoffwechsel (wie Senkung des HDL-Cholesterins) bekannt, die bei Gestagenen mit androgener Partialkomponente stärker ausgeprägt sind. In jüngster Zeit sind jedoch eine Reihe von weiteren als kardiovaskulär negativ zu beurteilenden Wirkmechanismen nachgewiesen worden, die pharmakologisch anderen Gestageneigenschaften zuzuschreiben sind. Dazu gehören insbesondere direkte Gefäßwirkungen wie vasokonstriktorische Mechanismen, die v. a. eine initiale Risikoerhöhung bei Patientinnen mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen bedingen können. Nahezu alle diese negativen Hormoneffekte sind dosisabhängig. Alle bisherigen Untersuchungen wurden mit pharmakologischen Dosen in der Mehrzahl mit equinen Östrogenen durchgeführt.

### **Datenlage**

Prospektive randomisierte Studien liegen derzeit nur für die Sekundärprophylaxe vor, wobei bisher ausschließlich konjugierte equine Östrogene kontinuierlich kombiniert mit dem Gestagen Medroxyprogesteronacetat geprüft wurden. Die diesbezüglich bisher einzige prospektive Studie mit klinischen Endpunkten ist die HERS-Studie (9). Nach vierjähriger Beobachtung fand sich kein Unterschied in der Häufigkeit von Myokardinfarkten, kardialen Todesfällen, der Notwendigkeit für Revaskularisationen, instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz oder Gesamtlebali-

tät zwischen den mit Hormonen behandelten Patientinnen und der mit Placebo behandelten Gruppe. Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse war innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der Studie erhöht und nahm im dritten und vierten Jahr der Nachbeobachtung in dieser Population von Patientinnen ab (9, 10). In einer weiteren neuen Studie konnten bei instabiler Angina keine günstigen Effekte durch die Hormonersatztherapie (20) festgestellt werden. Die sekundären Endpunkte der HERS-Studie waren Beinvenenthrombosen, Lungenembolien und Thromboembolien insgesamt. Durch die Hormonbehandlung war das Risiko für venöse Thromboembolien um das Dreifache erhöht (5, 9). Eine weitere, randomisierte, angiographische Studie (ERA-Studie) zeigte ebenfalls keinen Effekt, festgestellt in dieser Studie hinsichtlich der angiographischen Progression der KHK (8). Diese fehlenden protektiven Wirkungen bezüglich der kardiovaskulären Ereignisse und der angiographischen Progression kamen – wie auch bereits in der HERS-Studie – trotz einer Abnahme des LDL-Cholesterins von 11% und eines Anstiegs des HDL-Cholesterins um 10% zustande (19).

### **Schlussfolgerung bezüglich der Wirkungen auf die KHK**

Aus diesen Ergebnissen ist abzuleiten, dass die Hormonersatztherapie das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei bereits bestehender KHK nicht reduziert, wobei bisher nur die Ergebnisse für ein Östrogen/Gestagen-Präparat vorliegen. In der Frühphase nach einem akuten Infarkt ist das Risiko unter HRT sogar erhöht.

Primärprophylaxe: Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien zur Primärprophylaxe haben gerade erst begonnen. Erste Ergebnisse werden in der großen „Women’s Health Initiative“ in den USA 2005 und in der „Women’s International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause“ 2012 erwartet (11).

### **Schlussfolgerung bezüglich der extrakardialen Wirkungen**

#### **■ Positive Wirkungen**

Neben der unsicheren Wirkung der Hormonersatztherapie auf die KHK stehen die günstigen Wirkungen hinsichtlich klimakterischer und postmenopausaler Symptome (Hitzewallungen, urogenitale Beschwerden) und der Osteoporose mit Folgeerscheinungen. Als weitere günstige Wirkung wurde anhand von 20 Fall-/Kontroll- und Kohortenstudien

der Hinweis gewonnen, dass das Risiko für ein Kolonkarzinom um ca. 30% reduziert wird (6, 14).

Unsichere Daten liegen bisher zur Verbesserung der kognitiven Funktion vor (4, 7, 23). Hinsichtlich der Primärprävention des M. Alzheimer haben jedoch wenigstens 12 Beobachtungsstudien positive Effekte gezeigt und zahlreiche experimentelle Befunde weisen auf diesbezüglich protektive Östrogeneffekte hin; es fehlen jedoch auch hierzu randomisierte Studien (15, 23).

## ■ Nachteilige Wirkungen

Als ungünstige Wirkungen der Hormonersatztherapie wurde ein erhöhtes Risiko für venöse Thrombembolien und Thrombosen, sowie für das Endometriumkarzinom gezeigt, wobei letzteres Risiko allerdings durch eine adäquate Kombination mit einem Gestagen vermieden werden kann (5, 11, 12). Die Frage des erhöhten Risikos eines Mamma-Karzinoms wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Die Metaanalyse von 51 Beobachtungsstudien deutet auf ein ca. 35% erhöhtes Risiko bei einer Hormonersatztherapie von länger als 5 Jahren hin (3). Es gibt Hinweise aus Kohorten- und Fall/Kontroll-Studien, dass die kombinierte Östrogen-Gestagen-Gabe möglicherweise zu einer weiteren Erhöhung des Brustkrebsrisikos im Vergleich zur alleinigen Östrogentherapie führen könnte (2, 4, 17, 18). Das Risiko für Gallenblaserkrankungen wird durch eine orale Östrogentherapie erhöht (9, 10). Unsichere Daten liegen bisher zum erhöhten Risiko eines Ovarialkarzinoms vor (4).

## Kontraindikationen

Als Kontraindikationen gegen eine Hormonersatztherapie gelten schwere Lebererkrankungen, cholestatischer Ikterus, Lebertumore, hormonabhängige Tumore, schwer einstellbare arterielle Hypertonie, thrombembolische Erkrankungen bei Störungen des Gerinnungsstatus mit Thromboseneigung, ungeklärte uterine Blutungen und Sichelzellanämie.

## Heute verfügbare Präparate

Die für die Hormonersatztherapie in Deutschland/Europa verfügbaren Östrogene und Östrogenanaloga sowie auch die Gestagene sind in den beiden folgenden Tabellen 1 und 2 gelistet. Der derzeitige Kenntnisstand zum Nutzen und Risiko der Hormonersatztherapie ist in Tabelle 3 und 4 zusammengefasst. Die Dosierungen

für die Östrogenkomponente orientieren sich an den zu behandelnden Beschwerden, die der Gestagenkomponente an der endometrialen Effektivität. Dabei sind in jüngster Zeit v.a. niedrig dosierte orale und transdermale Präparationen eingeführt worden (4). Orientierend sind in der Tabelle Dosierungen und Präparate aufgeführt. Dies sind die Empfehlungen der Postmenopausen Gesellschaft, die von den Gynäkologen orientierend an der Symptomatik verabreicht werden.

Vor diesem Hintergrund wird derzeit eine Vielzahl von Studien zur Primär- und Sekundärprävention der KHK bei Frauen mit Hormonersatztherapie

Tab. 1

| Östrogene und Östrogenanalog |   |               |
|------------------------------|---|---------------|
|                              | Tagesdosis z. B. für klimakterische Beschwerden * |               |
| Östrogene oral               | Östradiol mikronisiert                            | 1–2 mg        |
|                              | Östradiolvalerat                                  | 1–2 mg        |
|                              | Östradiolvalerat Tropfen                          | 1–2 mg/0,5 ml |
|                              | Equine Östrogene                                  | 0,6–1,25 mg   |
|                              | Östriol/Östriolsuccinat                           | 1–4 mg        |
| Östradiol perkutan           | Membranpflaster                                   | 0,25–0,5 mg   |
|                              | Matrixpflaster                                    | 0,25–0,5 mg   |
|                              | Gel   | 0,5–1 mg      |
| Östrogenanaloga              | Tibolon   | 2,5 mg        |
|                              | Raloxifen   | 60 mg         |

\* Östradiol vaginal: 1 mg Östriol/Woche; 0,05 mg Östradiol/Woche  
Östradiolvalerat i. m.: 4–10 mg/Monat

Tab. 2

| Gestagene zur Hormonsubstitution |  |            |
|----------------------------------|--|------------|
|                                  | Tagesdosis zur endometrialen Protektion bei sequenzieller Kombination mit Östrogenen   |            |
| Gestagene oral (C21)             | Progesteron  | 200 mg     |
|                                  | Medroxyprogesteronacetat   | 10 mg      |
|                                  | Medrogeston  | 5 mg       |
|                                  | Dydrogesteron  | 10 mg      |
|                                  | Cyproteronacetat   | 2 mg       |
| Gestagene oral (C19)             | Norethisteronacetat  | 1,0 mg     |
|                                  | Norethisteron  | 0,7 mg     |
|                                  | Levonorgestrel   | 0,15 mg    |
|                                  | Norgestrel   | 0,3 mg     |
|                                  | Desogestrel  | 0,15 mg    |
|                                  | Dienogest  | 2,0 mg (?) |
| Gestagen transdermal             | Norethisteronacetat  | 0,25 mg    |
| Gestagene vaginal                | Progesteron, Kapseln   | 200 mg     |
|                                  | Progesteron, Gel   | 90 mg      |
|                                  | Tagesdosis zur endometrialen Protektion bei kontinuierlicher Kombination mit Östrogenen<br>ca. 50% der Dosis bei sequenzieller Kombination (soweit bisher geprüft) |            |
| Gestagen intrauterin             | Levonorgestrel   | 0,02 mg    |

**Tab. 3** Nutzen und Risiko der Hormonersatztherapie in der Menopause (Stand 2002)

| Hormonwirkungen                             | Effekt/Risiko  | Datenquellen   |
|---|--|--|
| Venöse Thrombosen und Thromboembolie        | 2–3fache Zunahme des Risikos   | HERS randomisierte Studie<br>5 Beobachtungsstudien   |
| Symptome der Menopause Hitzewallungen u. a. | > 70–80% Reduktion   | Beobachtungsstudien<br>Randomisierte Studien         |
| Osteoporose                                 | 2–5% Zunahme der Knochendichte<br>25–50% Reduktion der Frakturen<br>(Primärprävention) fehlender Wirkungsnachweis mittels Frakturinzidenz-Studien für Sekundärprävention | Randomisierte Studien<br>Beobachtungsstudien         |
| M. Alzheimer                                | Fragliche Primärprävention: Risikosenkung um ca. 30%;<br>kein Effekt hinsichtlich Sekundärprävention   | ca. 10 Beobachtungsstudien<br>1 randomisierte Studie |
| Kolon-Karzinom                              | Risikosenkung um ca. 30%   | ca. 20 Beobachtungsstudien                           |
| Endometriumcarcinom                         | 8–10fache Zunahme des Risikos bei alleiniger Östrogen-<br>therapie >10 Jahre<br>Kein erhöhtes Risiko bei adäquater Kombination mit Gestagenen                            | Beobachtungsstudien<br>Randomisierte Studien         |
| Mammacarcinom                               | 1,35fach erhöhtes Risiko bei einer Therapiedauer ≥5 Jahre  | Metaanalyse von 51 Beobachtungsstudien               |
| Gallenblasenerkrankungen                    | 1–2fach erhöhtes Risiko mit oralen Östrogenen  | Randomisierte Studien<br>Beobachtungsstudien         |

**Tab. 4**

|  |   |   |
|--|---|---|
| Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen       | Unsichere Wirkung   | ca. 40 Beobachtungsstudien (fragl. Reduktion 35–50%)<br>Randomisierte Studien (kein Effekt) |
| Sekundärprävention der kardiovaskulären Erkrankungen | initiale Risikoerhöhung, langfristig ungesicherte Wirkung | Beobachtungsstudien<br>Randomisierte Studien  |

durchgeführt. Diese Studien erfolgen vorwiegend in den USA mit equinen Östrogenen und mit dem Gestagen Medroxyprogesteronacetat, da andere Präparate bis vor kurzem dort nicht verfügbar waren. Deren Ergebnisse sind im Laufe der nächsten 5–10 Jahren zu erwarten (HERS-II-Studie, WHI-Studie, Wisdom, Well-Hart, EAGAR, WAVE, EWA u. a.). Eine größere, prospektive, randomisierte Studie wird zur Verwendung mit Östrogenanaloga, z. B. Raloxifen durchgeführt (RUTH-Studie). So entfernt man sich zunehmend von den equinen Präparaten und wendet sich Studien mit Östrogenrezeptormodulation zu (z. B. SERM).

Da für Patientinnen mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen die Verwendung des in der

HERS- und ERA-Studie geprüften Hormonpräparates aufgrund offensichtlich erhöhter Risiken auch nicht empfohlen werden kann, wenn aus anderen Gründen eine Hormonersatztherapie durchgeführt werden soll (1), erscheint es dringend wünschenswert, dass auch die hierzulande üblichen Hormonregime geprüft werden. Dies gilt vor allem für die neuen besonders niedrig dosierten oralen und transdermalen Östrogen/Gestagen-Präparate, da sich nahezu alle erkannten Nebenwirkungen und Risiken als stark dosisabhängig erwiesen. Nur durch prospektiv-randomisierte, plazebovergleichende Studien lässt sich die Frage einer möglichen kardiovaskulären Protektion einerseits oder/und die Veränderung des Risikospektrums andererseits sicher beantworten.

## Zusammenfassung

Auf dem Boden des derzeitigen Erkenntnisstandes sind folgende Schlussfolgerungen zu ziehen:

1. In der Regel wird die Therapie von dem Gynäkologen in Absprache mit dem Kardiologen neu begonnen. Bei Neubeginn sollte eine ausführliche Nutzen-Risiko-Analyse mit jeder Patientin individuell durchgeführt und besprochen werden.
2. Der Neubeginn einer Hormonersatztherapie zur Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse bei Patientinnen mit koronarer Herzerkrankung (*Sekundärprävention*) kann derzeit nicht empfohlen werden (Evidence level A)\*.
3. Der Neubeginn einer Hormonersatztherapie ausschließlich mit dem Ziel einer Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse in der *Primärprävention* kann derzeit ebenfalls nicht empfohlen werden (Evidence level A)\*.
4. Frauen, die bisher eine Hormonersatztherapie gut vertragen haben, können diese unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Profiles bei stabiler KHK auch weiterhin fortführen (Evidence level B)\*.
5. Nach einem Hirninsult sollten nach den Ergebnissen der WEST-STUDIE (24) zunächst keine oralen Östrogene verabreicht werden.
6. Ob und wann nach einem Myokardinfarkt oder Hirninsult (wieder) mit einer Hormonersatztherapie zur Therapie von Menopausenbeschwerden und Osteoporose begonnen werden kann, ist aufgrund der derzeitigen Studienlage nicht zu entscheiden. Auf Basis der HERS-Studie kann dies frühestens nach 12 Monaten empfohlen werden (Evidence level B)\*, wobei die Frage zur Zeit nicht beantwortet werden kann, ob eine HERT ab dem 2. Jahr nach MI tatsächlich mit einer Senkung des CV-Risikos verbunden ist, oder ob dieser Effekt nur durch die Selektionierung des Patientengutes (höhere Mortalität im 1. Jahr und MI) entsteht. Beim Myokardinfarkt liegen bisher keine ausreichenden Daten vor, die die Frage, ob eine Hormonersatztherapie sogar abgesetzt werden muss, beantworten. Allerdings ist das Morbiditätsrisiko erhöht (Evidence level A)\*.
7. Bei hysterektomierten Frauen sollten Östrogene gegeben werden (Evidence level A)\*.
8. Bei nichthysterektomierten Frauen sollte Östrogen plus Gestagen kombiniert verabreicht werden (Evidence level A)\*.
9. Bei kardiovaskulären Erkrankungen sollte die Dosis des Gestagens minimiert werden. Die Verwendung von equinen Östrogenen kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat ist nicht zu empfehlen.

\* Grade der Evidence:

A: Empfehlung abgeleitet aus Daten von mehreren, randomisierten Studien oder Metanalysen

B: Empfehlung abgeleitet aus Daten von einer einzelnen randomisierten Studie oder von nicht-randomisierten Studien

C: Konsensusmeinung von Experten

## Literatur

1. AHA/ACC Scientific Statement: Consensus Panel Statement (1999) Guide to preventive Cardiology for women. *Circulation* 99:2480–2484
2. Clemons M, Goss P (2000) Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 344(4):271–285
3. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997) Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 350:1047–1059
4. Dören M, von Holst T, Distler W, Felsenberg D, Schultz-Zehden B, Wolf A, Römer T (2000) Stellungnahme der Deutschen Menopause Gesellschaft e. V.: Hormonsubstitution im Klimakterium und Postmenopause. Gegenwärtiger Erkenntnisstand, November 2000. *J Menopause* 7(1):2–11
5. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S (2000) Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 132(9):689–696
6. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ (1999) Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 106:574–582
7. Grodstein F, Chen J, Pollen DA, Albert MS, Wilson RS, Folstein MF, Evans DA, Stampfer MJ (2000) Postmenopausal hormone therapy and cognitive function in healthy older women. *J Am Geriatr Soc* 48(7):746–752

8. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D (2000) Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 343(8):522–529
9. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E (1998) Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 280(7):605–613
10. Hulley S (2000) Estrogens should not be initiated for the secondary prevention of coronary artery disease: a debate. *Can J Cardiol* 16(Suppl)E10E–12E:–12E
11. Manson JE, Martin KA (2001) Postmenopausal hormone replacement therapy. *Clinical Practice*. *N Engl J Med* 345(1):34–40
12. Mendelsohn ME, Karas RH (1999) The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 340(23):1801–1811
13. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, Koss E, Pfeiffer E, Jin S, Gamst A, Grundman M, Thomas R, Thal LJ (2000) Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *JAMA* 283(8):1007–1015
14. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL (1999) Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 93:880–888
15. Paganini-Hill A (1997) Does estrogen replacement therapy protect against Alzheimer's disease? *Osteoporosis Int (Suppl 1)*:S12–17
16. Rosano GM, Simon T, Mercurio G, Sans S, Schenck-Gustaffson K, Stevenson JC, Swahn E, Jaillon P (2001) Hormone replacement therapy: where we stand in Europe. *Eur Heart J* 22(6):439–441
17. Santen RJ, Petroni GR (1999) Relative versus attributable risk of breast cancer from estrogen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 84(6):1875–1881
18. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R (2000) Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 283(4):485–491
19. Schenck-Gustaffson K, Swahn E (2000) Guidelines for the European cardiologist concerning hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur Heart J* 2(Suppl G):G15–G16
20. Schulman SP, Thieman DR, Ouyang P, Chandra NC, Schlman DS, Reis SE, Terrin M, Forman S, de Albuquerque CP, Bahr RD, Townsend SN, Cosgriff R, Gerstenblith G (2002) Effects of acute hormone therapy on recurrent ischemia in postmenopausal women with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 39:231–237
21. The Writing Group for the PEPI Trial (1995) Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 273(3):199–208
22. Torgerson DJ, Bell-Syer SEM (2001) Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 285:2891–2897
23. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D (1998) Estrogen therapy in postmenopausal women. Effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 279:688–695
24. Viscoli CM, Brass LM, Kernan Sarech PM, Suissa S, Horwitz RJ (2001) A Clinical Trial of Estrogen-Replacement Therapy after Ischemic stroke. *NEJM* 345:1243–1249