

# A változókori utáni nők ösztrogénreceptorra ható kezelésének komplex hatása

Takács István, Lakatos Péter

A menopauzát követő hormonhiányban számos betegség gyakorisága növekszik ugrásszerűen. Logikusnak tűnt a hiányzó hormonok pótlása ezek megelőzésében, kezelésében. A hormonterápia azonban nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket. Az első nagy, prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálat, amelynek végpontja a primer prevenció volt, kimutatta ugyan a csonttörésre és a colorectalis tumorokra gyakorolt előnyös hatást, de az emlőrák és a cardiovascularis események számának növekedését is igazolta.

A kezelés komplex hatását az úgynevezett globális index segítségével objektívizálták. A globális index az ösztrogén-progeszteron kombináció esetén öt éves kezelés után növekedett, azaz a kezelés hátrányait igazolta. Az ösztrogénkezelés önmagában nem befolyásolta a coronariabetegség, a colorectalis tumor gyakoriságát, sőt, az emlőtumor gyakoriságának növekedése sem bizonyult szignifikánsnak. A csonttörést csökkentő és az agyi vascularis események számát növelő hatás – a kombinációban történő adáshoz hasonlóan – megmaradt. Összességében az ösztrogén-monoterápia nem befolyásolta a globális indexet.

A szintén az ösztrogénreceptorokon ható fitoösztrogénekről és a szövetspecifikus hatású tibolonról még nem áll elegendő adat rendelkezésünkre, így komplex hatásukat jelenleg nem tudjuk megítélni. A szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok csoportjába tartozó raloxifen a csigolyatörések számát kifejezetten csökkenti. A teljes vizsgált populációban nem, de a legsúlyosabb csigolyatörésben szenvedők csoportjában mérsékelte a perifériás törések számát. A cardiovascularis szempontból fokozott kockázatnak kitett betegeknek mind a cardiovascularis, mind a cerebrovascularis események számát csökkentette. Az emlőtumorok gyakoriságát az eredeti négy éves vizsgálatban és annak négy éves kiterjesztésében is kifejezetten mérsékelte. A globális index előnyös változása alapján jelenleg a raloxifen ajánlható egyedül a változókori nők komplex kezelésére.

**menopauza, kezelés, ösztrogén, raloxifen**

THE COMPLEX EFFECT OF TREATMENT TARGETING THE OESTROGEN RECEPTORS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Hormone depletion after menopause results in the dramatic increase of the incidence of a number of diseases. It should seem reasonable to substitute female hormones to prevent or treat these disorders. However, hormone replacement therapy has not fulfilled the expectations in its current form. While the first large, prospective, randomized, controlled primary prevention trial showed a beneficial effect of hormone replacement on bone fracture and colorectal cancer, the incidence of cardiovascular diseases and breast cancer increased. The overall effect of treatment was assessed by the so called global index. Based on the global index, the overall health risk exceeded benefits from 5 years use of combined oestrogen plus progestin among healthy postmenopausal women. In another study, oestrogen alone did not affect the incidence of coronary heart disease or colorectal cancer, neither was the increase in breast cancer rate significant. Similarly to combination therapy, the beneficial effect on bone fracture rate and the adverse effect on the incidence of cerebrovascular events have remained. Overall, oestrogen monotherapy had no effect on the global index. There is not enough data available yet to draw a conclusion on the overall effect of fitoestrogens that also target oestrogen receptors and tibolon, a steroid hormone with tissue-specific effects. Raloxifene, a selective oestrogen receptor modulator considerably decreases the rate of vertebral fractures. In a study it also decreased the number of peripheral fractures in a subgroup of patients with severe vertebral fractures. It reduced the rate of cardiovascular and cerebrovascular events in patients at increased cardiovascular risk. The incidence of breast cancer dropped both in the original 4-year study period and in its 4-year extension. Based on the beneficial change of the global index, it is only raloxifen that can currently be recommended for the complex treatment of postmenopausal women.

**menopause, therapy, estrogen, raloxifen**

dr. Takács István (levelező szerző/correspondent), dr. Lakatos Péter: Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University, Faculty of Medicine, 1st Department of Internal Medicine, Budapest; H-1083 Budapest, Korányi S u. 2/A. E-mail: takist@bel1.sote.hu

Érkezett: 2006. március 28. Elfogadva: 2006. április 25.

**A**nőknél kialakuló hormonhiánnyal, a menopauzával együtt számos betegség válik gyakoribbá, így a csontritkulás, a cardiovascularis betegségek és bizonyos tumorok (1). Ezeknek a betegségeknek a megelőzésére, kezelésére alapvetően két megközelítési mód áll rendelkezésünkre:

– Külön-külön foglalkozunk a betegségekkel. A csontritkulás kockázatát életmódbeli tanácsokkal, kalcium- és D-vitamin-pótlással mérsékeljük. A cardiovascularis megbetegedések esélyét a rizikófaktorok csökkentésével próbáljuk elérni. A tumorok előfordulását az ismert karcinogén tényezők kizárásával és gyakori szűrővizsgálatokkal csökkentjük. Erre sokszor szükség is van, ha a beteg valamelyik betegség szempontjából – akár genetikai, akár életmódbeli okból – fokozott kockázatnak van kitéve. Természetesen a már kialakult betegségnél is az adott kórkép kezelése az elsődleges, de mindig törekednünk kell olyan terápia kiválasztására, amely a menopauzában kialakuló többi betegség szempontjából is előnyös.

– „Komplex” kezelést alkalmazunk, amely a közös kórok, az ösztrogénhiány megszüntetésén keresztül hat. Az ideális komplex kezelés csökkenti a hormonhiány állapotában kialakuló kórképek létrejöttének kockázatát, illetve gyógyítja azokat. Természetesen ilyen tökéletes kezelés valójában csak elvben létezik, hiszen a hormonhiány minden betegségben csak egy a sok patofiziológiai faktor közül. Ezenfelül minden hatékony terápia járhat nemkívánatos hatásokkal. A „komplex” terápia bizonyos, hormonhiányban gyakoribbá váló betegségekben kifejezetten előnyös, míg más kórképekben hatástalan vagy kockázattal növelő lehet. Éppen ezért a komplex terápia hatásának felmérése nem egyszerű feladat. Ebben segíthet a WHI vizsgálatban is alkalmazott globális index.

– „Komplex” kezelést alkalmazunk, amely a közös kórok, az ösztrogénhiány megszüntetésén keresztül hat.

Az ideális komplex kezelés csökkenti a hormonhiány állapotában kialakuló kórképek létrejöttének kockázatát, illetve gyógyítja azokat. Természetesen ilyen tökéletes kezelés valójában csak elvben létezik, hiszen a hormonhiány minden betegségben csak egy a sok patofiziológiai faktor közül. Ezenfelül minden hatékony terápia járhat nemkívánatos hatásokkal. A „komplex” terápia bizonyos, hormonhiányban gyakoribbá váló betegségekben kifejezetten előnyös, míg más kórképekben hatástalan vagy kockázattal növelő lehet. Éppen ezért a komplex terápia hatásának felmérése nem egyszerű feladat. Ebben segíthet a WHI vizsgálatban is alkalmazott globális index.

Női hormonpótlás a menopauzát követően maximum öt évig ajánlott, a menopauzával kapcsolatban kialakuló panaszok enyhítésére.

Ennek a terápiás megközelítési módnak elvileg négy, az ösztrogénreceptorokon ható vegyületcsoport felelhet meg: maga az ösztrogén, a szövetspecifikus ösztrogénaktivitású tibolon (STEAR), az ösztrogénszerű hatást kifejtő, növényi eredetű fitoösztrogének és a szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM), e csoport jelenleg egyetlen képviselője a raloxifen.

A következőkben ennek a négy vegyületcsoportnak a változókori utáni betegségek komplex kezelésében való alkalmazásának lehetőségeit tekintjük át.

## Női hormonpótló kezelés – menopauzális hormonterápia

A hiányzó ösztrogén természetes megoldásnak tűnő, gyógyszeres pótlását a fokozott endometriumtumor kockázata miatt progeszteronszármazék adásával egészítették ki (2). Évtizedeken keresztül születtek pozitív eredmények az equin, majd a szintetikus ösztrogének használatával retrospektív, obszervációs vizsgálatokban (3, 4). Úgy tűnt, hogy a női hormonpótlás ugyan kissé növeli az emlőrák kockázatát, az endometriumtumor, a stroke és a thromboemboliás események számát, de az előnyös tüneti, cardiovascularis és csonthatás ezt ellensúlyozza (4, 5). Ezt az évtizedekig elfogadott álláspontot először a női hormonok szekunder cardiovascularis prevencióban való alkalmazásának hatástalansága ingatta meg (6). A cardiovascularis betegségekben kialakuló, nem várt előnytelen hatásra a WHI vizsgálat nyújtott bizonyítékot (7). Ez volt az első modern, prospektív, randomizált, kettős vak, nagy esetszámú vizsgálat, amelynek tisztázni kellett a női hormonpótlás valódi hatását. Általános megdöbbenést váltott ki, hogy a vizsgálatban az ösztrogént és progeszteront kapó ágat idő előtt, átlag 5,2 év után le kellett állítani, elsősorban a cardiovascularis rizikó fokozódása miatt. A cardiovascularis események száma 29%-kal, a stroke kockázata 41%-kal nőtt, míg a vénás thromboemboliás események száma duplájára emelkedett. Az eredmények – a cardiovascularis rizikó fokozódásán kívül – a korábbi adatokat erősítették meg. Az emlőtumorok száma 26%-kal nőtt, míg a colorectalis tumorok száma 37%-kal csökkent. Az endometriumtumorok, a tüdőtumor és az összes tumor incidenciája nem változott. Habár ebben a populációban a csonttörések száma kicsi volt, a kezelt csoportban mind a csípőtáji törések, mind a klinikai tünetekkel járó csigolyatörések száma harmadával csökkent a placebo csoportban tapasztaltakhoz képest. Az osteoporotikus törések száma 23%-kal volt alacsonyabb (7).

Annak eldöntésére, hogy a betegnek vajon előnye vagy hátránya származik-e a kezeléssel, kiszámították az úgynevezett globális indexet (1. táblá-

Annak eldöntésére, hogy a betegnek vajon előnye vagy hátránya származik-e a kezeléssel, kiszámították az úgynevezett globális indexet (1. táblá-

### 1. TÁBLÁZAT

A globális indexben szereplő betegségek gyakoriságának változása 0,625 mg equin ösztrogén és 2,5 mg medroxiprogesteron-acetát adása mellett

A globális indexben szereplő események	Relatív gyakoriság a placebo csoportéhoz képest	95%-os konfidencia-intervallum
Coronariabetegség*	1,29	1,02–1,63
Agyi vascularis esemény*	1,41	1,07–1,85
Pulmonalis embolia*	2,13	1,39–3,25
Invazív emlőtumor*	1,26	1,00–1,59
Endometriumtumor	1,04	0,71–1,53
Colorectalis tumor*	0,63	0,43–0,92
Csípőtáji törés*	0,66	0,45–0,98
Teljes halálozás	0,98	0,82–1,18
Globális index*	1,15	1,06–1,28

\* $p < 0,05$

zat). Ez a globális kockázati index igazolta, hogy a kezelés ötödik évében a betegek számára a nőihormon-pótlásnak a vizsgálatban alkalmazott formája már előnytelen! A csak ösztrogént kapó betegek kezelését nem állították le. A korábban hysterectomián átesett így ösztrogénnel progeszteronszármazék adása nélkül is biztonságosan kezelhető betegek adatai számos további kérdést felvető eredményt hoztak. A kezelés átlagosan 6,89 éve alatt 5310 beteget kezeltek és 5429 személy kapott placebokezelést. A kezelt csoportban nem nőtt a szívbetegség és

az emlőtumor incidenciája, viszont nem csökkent a colorectalis tumorok előfordulása sem. A stroke és a pulmonalis embolia kockázata fokozott maradt. A csontokra gyakorolt hatást a progeszteronszármazék hiánya nem befolyásolta, csökkent mind a csípőtáji, mind a klinikai tünetekkel járó csigolyatörés kockázata. A teljes halálozás és a globális index nem változott a konjugált equinösztrogén-kezelés hatására (8) (2. táblázat). Az eredmények azt sugallják, hogy az előnytelen tünetek jó részét a progeszteronszármazék adása magyarázhatja.

Döntően ezeknek az eredményeknek a hatására – a jelenlegi ajánlások szerint – nőihormon-pótlás menopauzát követően maximum öt évig ajánlott, a menopauzával kapcsolatban kialakuló panaszok enyhítésére. Természetesen, mint minden vizsgálatnak, így a WHI-nek is megvannak a maga korlátai. Kiseb, a napjainkban szokásos adagban, fiatalabb betegpopuláción, más készítménnyel eltérő eredmények szülehetnek, azonban a jelenlegi adatok alapján a nőihormon-pótlás nem alkalmas a változókor utáni nők komplex kezelésére.

Még mielőtt a komplex kezelés lehetőségét elvetnénk, át kell tekintenünk az ösztrogénszerű anyagok, a fitoösztrogének, az ösztrogén metabolitjain keresztül ösztrogénszerűen viselkedő tibolon és az ösztrogénreceptorokon részben gátló, részben serkentő hatású raloxifen vizsgálati eredményeit.

## Ösztrogénszerű anyagok – fitoösztrogének

Számos növény tartalmaz ösztrogénszerű hatást kifejtő természetes vegyületeket (9), úgynevezett fitoösztrogéneket. Ezek részben az ösztrogénreceptorokon hatva fejtik ki hatásukat (10, 11), amely messze elmarad a terápiás céllal adott szintetikus vagy equin vegyületekétől (12). Az ösztrogénreceptor mellett az androgén- és progeszteronreceptorokon is hatást fejt ki (13, 14). Alkalmazásukat a változókor után fellépő tünetek csökkentésében, illetve a gyakoribbá váló betegségek megelőzésében az az epidemiológiai megfi-

## 2. TÁBLÁZAT

*A globális indexben szereplő betegségek gyakoriságának változása 0,625 mg equin ösztrogén adása mellett*

A globális indexben szereplő események	Relatív gyakoriság a placebo-csoporthoz képest	95%-os konfidencia-intervallum
Coronariabetegség	0,91	0,75–1,12
Agyi vascularis esemény*	1,39	1,10–1,77
Pulmonalis embolia	1,34	0,87–2,06
Invazív emlőtumor	0,77	0,59–1,01
Colorectalis tumor	1,08	0,75–1,55
Csípőtáji törés*	0,61	0,41–0,91
Teljes halálozás	1,04	0,88–1,22
<i>Globális index</i>	1,01	0,91–1,12

\* $p < 0,05$

gyelés magyarázza, amely szerint az ázsiai populációkban az időskori emlőrák, endometriumtumor és a cardiovascularis betegségek gyakorisága lényegesen kisebb (15). Ezt a terápia támogatói a nagy fitoösztrogéntartalmú szója gyakori fogyasztásával magyarázzák. Az összefüggést azonban nem támasztják alá tudományos adatok, sőt, az egyik fitoösztrogén (genstein) állatkísérletekben karcinogénnek bizonyult (16). Jelenlegi tudásunk alapján az ázsiai és a nyugati populációk közötti epidemiológiai különbségeket sokkal inkább genetikai okok magyarázzák, mint egyetlen környezeti tényező változása.

A fitoösztrogének szív- és érrendszeri hatását randomizált kontrollált vizsgálattal nem mérték. A cardiovascularis rizikófaktorkra gyakorolt hatás is elmentmondásosnak bizonyult, szérumszintet csökkentő hatása nem egyértelmű (17). Míg csontreszorpciót mérséklő hatását kevés adat támasztja

alá (18, 19), törésre vonatkozó vizsgálatot egyáltalán nem végeztek. Néhány BMD-végpontú vizsgálat a denzitásértékek növekedéséről számolt be (20, 21).

Napjainkban a fitoösztrogénterápiában szója-, vöröshere- és indiángyökér-kivonatokat alkalmaznak. Ezekkel készült kevés és kis betegszámú klinikai vizsgálat alapján adagolásuk csupán a menopauzaszindróma tüneteinek enyhítésére korlátozódhat (22). Előnyös cardiovascularis vagy csonthatásukat nem támasztják alá megfelelő adatok. Használatuk komplex kezelési formaként tudományosan nem alátámasztott.

## Szövetspecifikus ösztrogénaktivitású vegyületek

A szövetspecifikus ösztrogénaktivitású vegyületek [selective tissue estrogenic activity regulator (STEAR)] je-

Ázsiában az időskori tumorok, cardiovascularis betegségek ritkább előfordulása hátterében nem igazolódott a nagy fitoösztrogéntartalmú szója gyakori fogyasztása.

lenlegi egyetlen képviselője a tibolon. A tibolon szintetikus szteroidmolekula, hagyományos értelemben véve nem hormon. Különleges farmakodinámiájának alapja, hogy csak bizonyos szövetekben fokozza az ösztrogén hatásait, máshol gátolja azt. Szöveti szelektivitását három különböző aktív metabolitjának köszönheti (23).

A szelektív ösztrogénreceptor-modulátor raloxifen a menopauzát követően bizonyítottan előnyös a betegek komplex ellátásában.

Ennek a biokémiai hatásnak a klinikai jelentőségét még kevés adat támasztja alá. A jelenleg folyamatban lévő, megfelelő felépítésű klinikai vizsgálatok sok kérdésre adnak majd választ a közeljövőben. Az eddig elemzett adatok alapján tudjuk, hogy az ösztrogénekhez hasonló mértékben növeli a csontdenzitást (24), az endometrium szempontjából biztonságos, nem fokozza sem az endometrium-hyperplasia, sem az endometriumtumor kockázatát (25). A hatásmechanizmus ismeretében és az előzetes tanulmányok alapján feltételezett, emlőtumor-kockázatot csökkentő hatását (26) a sok szempontból bírált Million Women

vizsgálat nem erősítette meg (27). Perdöntő eredményt a várhatóan jövőre záródó, az emlőrákon átesett betegeken végzett LIBERATE és az osteoporosisban szenvedő betegek körében több mint 4500 osteoporosisos beteg bevonásával zajló LIFT vizsgálat hozhat. A 2005 októberében megjelent adatok szerint a napi 1,25 mg tibolon adása valamelyest fokozza a stroke kockázatát, de a vizsgálat biztonságát felügyelő bizottság ekkor még a vizsgálat folytatása mellett döntött. Végül azonban a stroke-kockázat növekedése miatt 2006 februárjában lezárták a tanulmányt. Részletes adatok 2006 nyarán várhatóak; az előzetes eredmények alapján a tibolonkezelés megközelítőleg 50%-kal csökkentette a csigolyatörések kockázatát.

A tibolonnak a cardiovascularis betegségekkel kapcsolatos, az emlőrák kialakulását és a csonttörést gátló hatásáról még nem állnak rendelkezésre egyértelmű adatok. Mindezek alapján a tibolon jelenleg a fent em-

lített nagy vizsgálatok eredményének ismerete nélkül nem javasolható a változókoron túli hölgyek komplex kezelésére.

## Szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok

A szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok csoportjának (SERM) egyetlen forgalomban lévő képviselője a raloxifen. Hatásmechanizmusára jellemző, hogy a csontszövetben és a cardiovascularis rendszerben ösztrogénagonista, míg az emlőben és a reproduktív szövetekben antagonistá hatást fejt ki (28). Csonttörékenységre gyakorolt hatását a Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) vizsgálatban igazolták. Hétezer-hétszázöt postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőt választottak be, akik a kalcium és D-vitamin mellett vagy placebo-, vagy napi 60 mg, illetve napi 120 mg raloxifenkezelésben részesültek. A hároméves, de négy évre meghosszabbított vizsgálat elsődleges végpontja a csonttörékenység volt, emellett azonban az emlőrák gyakoriságát, a nőgyógyászati hatásokat és a cardiovascularis rizikóra gyakorolt hatást is mérték (29).

A vertebrealis törések gyakorisága három év alatt 30%-kal, négy év alatt 34%-kal csökkent a korábban már csigolyatörést szenvedett betegeknél, a korábban nem csigolyatörött betegeknél pedig három év alatt 55%, négy év alatt 49% volt a relatív kockázat csökkenésének mértéke. A nem vertebrealis törések száma az egész vizsgált populációt figyelembe véve nem mérséklődött szignifikáns módon sem a harmadik, sem a negyedik év végére (29, 30).

Azonban a legsúlyosabb, 3-as fokozatú (grade 3) csigolyakompresszióban szenvedő betegeknél – náluk a legnagyobb az ismételt törés veszélye – a típusos osteoporoticus törések számának szignifikáns, 47%-os csökkenését figyelték meg (31). A raloxifen töréscsökkentő hatását csak kizrészt magyarázza a csont mennyiségének növekedése (32), nagyrészt minőségi változások állnak a háttérben (33, 34).

A cardiovascularis kockázati tényezők szignifikáns csökkenését igazolták az LDL-koleszterin-szint változásában, miközben a CRP-szint nem emelkedett (35, 36). A cardiovascularis események és a cerebrovascularis események száma nem szignifikáns módon csökkent a vizsgálatban. Ha azonban fokozott cardiovascularis kockázatnak kitett egyéneket vizsgáltak (37), akkor mind a cardiovascularis (40%), mind a cerebrovascularis kockázat (62%) szignifikáns csökkenését igazolták.

A lényegesen ritkább vénás thromboemboliák száma növekedett (29). A Raloxifen Use for The Heart

### 3. TÁBLÁZAT

*A globális indexben szereplő betegségek gyakoriságának változása raloxifenkezelés mellett*

A globális indexben szereplő események	Relatív gyakoriság a placebo-csoporthoz képest	95%-os konfidencia-intervallum
Coronariabetegség	0,88	0,56–1,4
Agyi vascularis esemény	0,68	0,43–1,07
Pulmonalis embolia	3,97	0,91–17,3
Invazív emlőtumor*	0,24	0,13–0,43
Endometriumtumor	0,69	0,22–2,18
Colorectalis tumor	0,85	0,45–1,61
Csípőtáji törés	0,94	0,60–1,47
Teljes halálozás	0,85	0,56–1,28
Globális index*	0,75	0,62–0,92

\* $p < 0,05$

(RUTH) study 2006. április 12-én közzé tett, de cikk formájában, teljes terjedelmében még nem publikált eredményei alapján több mint 10 000 szívbetegségben szenvedő vagy fokozott cardiovascularis kockázatnak kitett nő hét éven át tartó raloxifenkezelése nem mérsékelte a szívrohamok és a coronariabetegség miatti kórházi kezelések számát, de csökkentette az invazív emlőtumorok előfordulását (<http://newsroom.lilly.com/ReleaseDetail.cfm?ReleaseID=192692>).

Az emlőtumor kockázatára gyakorolt hatást a négy évre kiterjesztett MORE vizsgálat után, ugyanazon a betegpopuláción újabb négy évig mérték a Continuing Outcomes Relevant to EVISTA (CORE) studyban. A vizsgálatba, amelynek végpontja az emlőrák rizikójának analízise volt, 4011 beteg került. A MORE vizsgálatban az invazív emlőtumort 84%-ban csökkentő hatását mutatták ki, s ez további négy évig megmaradt (38), azaz nyolc év alatt 66%-kal csökkent az invazív emlőtumorok száma (39). Ezeket az előnyöket tükrözi a globális index is. A raloxifenkezelés a jelenleg rendelkezésünkre álló kezelési formák között egyedülálló módon csökkentette a globális indexet (40) (3. táblá-

zat), vagyis a raloxifenkezelés összességében előnyös a menopauzát követően gyakoribbá váló betegségek megelőzésében, kezelésében.

## Összegzés

Változókor utáni nők komplex kezelésében a női hormon adása sem kombinált, sem ösztrogén-monoterápia formájában nem ajánlott öt évnél hosszabb ideig, mivel a kezelés előnyeit és hátrányait komplexen tükröző globális indexet nem csökkentik, sőt, a kombinált kezelés öt év után növeli azt.

A tibolonról és a fitoösztrogénekről jelenleg nem áll elegendő adat rendelkezésünkre, ezért – megfelelő bizonyíték híján – a változókor utáni nők komplex terápiájában alkalmazásuk nem indokolt.

A szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok közé tartozó raloxifen az egyetlen olyan készítmény, amely a globális indexet csökkentette, vagyis a menopauzát követően bizonyítottan előnyös a betegek komplex el látásában.

## IRODALOM

- Nananda FC. The impact of risk status, preexisting morbidity, and polypharmacy on treatment decisions concerning menopausal symptoms. *The American Journal of Medicine* 2005;118:155-62.
- Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131-7.
- Grodstein F, Stampfer MJ. The epidemiology of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease. In: Goldhaber SZ, Ridker PM (eds.). *Thrombosis and thromboembolism*. New York, NY: Marcel Dekker Inc.; 2002.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-37.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-41.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. 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* 1998;280:605-13.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
- Liggins J, Bluck LJ, Runswick S, Atkinson C, Coward WA, Bingham SA. Bingham, Daidzein and genistein content of fruits and nuts. *J Nutr Biochem* 2000;11:326-31.
- Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998;139:4252-63.
- Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4258-65.
- Beck V, Unterrieder E, Krenn L, Kubelka W, Jungbauer A. Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen and progestin) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacement therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;84:259-68.
- Lund TD, Munson DJ, Adlercreutz H, Handa RJ, Lephart ED. Androgen receptor expression in the rat prostate is down-regulated by dietary phytoestrogens. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:5.
- Zava DT, Dollbaum CM, Blen M. Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs, and spices. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:369-78.
- Morton MS, Arisaka O, Miyake N, Morgan LD, Evans BA. Phytoestrogen concentrations in serum from Japanese men and women over 40 years of age. *J Nutr* 2002;132:3168-71.
- Newbold RR, Banks EP, Bullock B, Jefferson WN. Uterine adenocarcinoma in mice treated neonatally with genistein. *Cancer Res* 2001;61:4325-8.
- Nestel PJ, Pomeroy S, Kay S, Komesaroff P, Behrsing J, Cameron JD, et al. Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:895-8.
- Olsson HL, Ingvar C, Bladstrom A. Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 2003;97:1387-92.
- Warren MP, Shortle B, Dominguez JE. Use of alternative therapies in menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:411-48.
- Atkinson C, Compston JE, Day NE, Dowsett M, Bingham SA. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2004;79:326-33.
- Chen YM, Ho SC, Lam SS, Ho SS, Woo JL. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4740-47.
- Geller SE. Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: What works, what does not. *Journal of Women's Health* 2005;14:634-49.
- Helmond F. The 4th World Congress on Contraception in Obstet, Gyn and Infertil. Berlin: 2003. April 24-27.
- Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, Loiseau-Peres S, Benhamou CL. Randomized, double-masked, 2-year comparison of tibolone with 17beta-estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 2002;13:241-8.
- Bruce D, Robinson J, Rymer J. Long-term effects of tibolone on the endometrium as assessed by bleeding episodes, transvaginal scan and endometrial biopsy. *Climacteric* 2004;7:261-6.
- Speroff L. The Million Women Study and breast cancer. *Maturitas* 2003;46:1-6.
- Garton M. Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:1328.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Millak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density,

- serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7.
29. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;383:637-45.
  30. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-17.
  31. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003;33:522-32.
  32. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17:1-10.
  33. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17:11-4.
  34. Boivin G, Lips P, Ott SM, Harper KD, Sarkar S, Pinette KV, et al. Contribution of raloxifene and calcium and vitamin D<sub>3</sub> supplementation to the increase of the degree of mineralization of bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4199-05.
  35. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279:1445-51.
  36. Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA, et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:214-8.
  37. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK, Collins P, Grady D, Kornitzer M, et al. Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. *Am J Cardiol* 2001;88:392-5.
  38. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125-34.
  39. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al; CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-61.
  40. Barrett-Connor A, Cauley AJ, Kulkarni MP, Sashegyi A, Cox AD, Geiger JM. Risk-benefit profile for raloxifene: 4 year data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) randomized trial. *JBM* 2004;19:1270-75.



## NYÁRI TÁBOR KRÓNIKUS BETEG GYERMEKEKNEK

A Bátor Tábort Alapítvány nyári táboraiba rehabilitációban, gyermekgyógyászatban, onkológiában, diabetológiában illetve juvenilis idiopathiás arthritis (krónikus ízületi gyulladás) ellátásában tapasztalattal rendelkező orvos (szakorvosok, szakvizsga előtt állók, rezidensek), nővér (ápolók, gyermekszakápolók), dietetikus és gyógytornász munkatársakat keres. A tábori munka önkéntes alapon, de felajánlott tiszteletdíj ellenében történik (nettó 30 000 Ft/turnus).

*A turnusok időpontjai:*

Onkológiai turnusok: 2006. június 30–július 9. és július 13–23.

Diabetesturnusok: 2006. július 27–augusztus 6. és augusztus 10–19.

Juvenilis idiopathiás arthritis turnus: 2006. augusztus 23–szeptember 1.

Minden, vidám társaságban nyaralni és dolgozni vágyó kolléga jelentkezését szeretettel várjuk!

*További információ és jelentkezés:* Füzesy Tamás ügyvezető, e-mail: tfuzesy@batortabor.hu, telefon: (1) 457-3848; honlap: www.batortabor.hu.