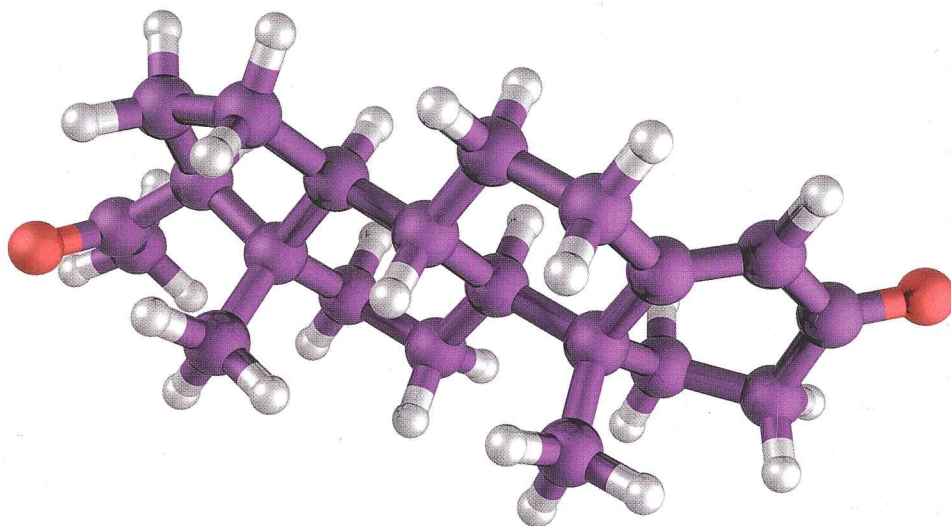




Hormonersatztherapie – Österreichisches Konsensuspapier

Univ.-Prof. DDr. Johannes C. Huber, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Katharina Walch (Schriftführer), Prof. Dr. Martin Birkhäuser, Prim. Dr. Ewald Boschitsch, Dr. Michael Adel Elnekheli, Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl, Univ.-Prof. Dr. Peter Frigo, Univ.-Prof. Dr. Doris Gruber, Univ.-Prof. Dr. Christine Kurz, Univ.-Prof. Dr. Sepp Leodolter, Univ.-Ass. Prof. Dr. Markus Metka, Univ.-Prof. Dr. Friedrich Nagele, Prim. Univ.-Doz. Dr. Walter Neunteufel, Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru, Univ.-Prof. Dr. Heidemarie Pilz, Dr. Bernhard Pötsch, Priv.-Doz. Dr. Alexander Römmler, Dr. Bernhard Svejda, Prof. DDr. Alexander T. Teichmann, Univ.-Prof. Dr. Clemens Tempfer, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Urdl, Univ.-Prof. Dr. Ludwig Wildt

1) Grundsätzliches

a) Terminologie

„Menopause“ bedeutet den Zeitpunkt der letzten Menstruationsblutung mit nachfolgender Amenorrhoe von 12 Monaten, nicht aber das Erlöschen der Produktion der weiblichen Sexualsteroiden. Diese können über den Zeitpunkt der Menopause hinaus in verschiedenen Organen des weiblichen

Körpers weiter gebildet werden, sicherlich mitunter ein Grund, weswegen nicht jede Frau nach Beendigung der Menstruationsblutungen an klimakterischen Beschwerden leidet.

■ Adipozyten, Muskelzellen, Endothelzellen und Keratinozyten verfügen über eine Aromatase-Aktivität und bilden lokal aus C-19-Steroiden (Androgenen) Östrogene (C-18-Steroide) [Harada, Monteiro, Boon, Simpson].

1206016-14062011

IMPRESSUM: consensus ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., A-1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.1, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead. Coverfoto: © Martin McCarthy, istockphoto.com. **Hinweis:** Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung von Abbott Products ermöglicht.

- In den Gliazellen, aber auch in Neuronen werden die gleichen Enzymkaskaden aktiviert, die im Corpus luteum zur Synthese des Progesterons bzw. seiner Derivate führen [Gago, Zwain].
- Die Thekazellen des Ovars, aber auch die Nebennierenrinde sezernieren noch Jahre nach der Menopause Androgene.

Das Auftreten von Hormonentzugssymptomen hängt z.T. auch von der Beendigung der lokalen Steroidsynthese ab, die von Frau zu Frau unterschiedlich sein kann und korreliert nicht in jedem Fall mit dem Zeitpunkt der Menopause. Der weibliche Körper produziert also noch lange nach der Menopause Sexualsteroid, sodass der Ausdruck „Hormonersatztherapie“ (hormone replacement therapy [HRT]) gerechtfertigt ist.

Der Terminus „Hormontherapie“ ist dort angebracht, wo es nicht um die Substitution von Hormonen geht, deren Mangel Beschwerden und gesundheitliche Probleme verursacht. In diesem Sinn ist die WHI-Studie als präventive Hormontherapiestudie zu verstehen und auch so konzipiert worden [Chlebowski, Anderson]. Sie kann daher nur mit Einschränkungen mit einer Hormonersatztherapie verglichen werden, die sich an einer durch das Hormondefizit verursachten Beschwerdesymptomatik orientiert.

b) Welche Frauen sollen behandelt werden? Welche Hormone sollen gewählt werden?

Aufgrund der gewebsspezifischen Steroidsynthese richtet sich die HRT nach den Hormonmangelsymptomen. Die grundlegende Frage, die für jede HRT gestellt werden muss, ob nämlich eine Frau prinzipiell einen Hormonersatz benötigt oder nicht, hängt ausschließlich von den körperlichen und psychischen Symptomen und nicht vom Lebensalter der Frau ab. Peri- und postmenopausale Frauen, die keine Ausfallserscheinungen aufweisen, brauchen aus dieser Indikation auch keine HRT. Anders kann die Situation sein,

wenn perimenopausal ein erhöhtes Risiko für Osteoporose vorliegt [Board of the International Menopause Society].

Auch die zweite grundsätzliche Frage, welches Hormon eine Frau benötigt, wird entsprechend der Symptomatik und dem jedem Sexualsteroid eigenen Wirkungsprofil beantwortet.

Leitsymptome des Östrogenmangels sind Hitzewallungen, Schlaflosigkeit, Gelenkschmerzen und Trockenheit von Haut und Schleimhäuten, die des Progesterondefizits Wasserstau, unregelmäßige Zyklen, Mastalgie und depressive Verstimmung. Der Androgenmangel kann mit einem Verlust an Libido, mit Problemen der Vigilanz und dem Chronic-Fatigue-Syndrom einhergehen.

c) Dauer, Zeitpunkt und Dosierung der HRT

Die Einnahmedauer einer differenzierten HRT orientiert sich an der Dauer der Beschwerden. Nach einem ein- bis dreijährigen, individuell anzusetzenden Zeitraum empfiehlt sich eine Einnahmepause der HRT (ggf. nach vorherigem Ausschleichen). Geht es der betroffenen Frau ohne Hormone genauso gut wie unter der Therapie bzw. halten sich die Beschwerden in Grenzen und bestehen keine Risikofaktoren z.B. für Osteoporose, so kann die HRT im Konsens mit der Patientin beendet werden.

Ob bei beschwerdefreien Frauen Sexualsteroid zur Prävention der Osteoporose, kardiovaskulärer Erkrankungen und der Neurodegeneration eingesetzt werden sollen, hängt vom individuellen Risikoprofil, aber auch Lebensalter der Patientin ab. Befindet sich die Frau in der sechsten Lebensdekade, so ist, wie die WHI-Studie zeigte, eine Prävention gegen kardiovaskuläre Erkrankungen und neurodegenerative Erkrankungen, wie z.B. Demenz und Morbus Alzheimer, nicht nur wirkungslos, sondern möglicherweise sogar kontraproduktiv. Anders scheint die Situation in den Jahren unmittelbar nach

der Menopause – also etwa zwischen dem 50. und 55. Lebensjahr (sog. „window of opportunity“) – zu sein. Der in dieser Lebensperiode eventuell auftretende Verlust an Knochenmasse, neu aufgetretene kardiovaskuläre Symptome, wie Hypertonie und Palpitationen, oder auch die ersten Zeichen von Gedächtnisverlust und Neurodegeneration sind anders zu beurteilen als ein bis zwei Lebensdekaden später. Nach entsprechender Aufklärung der Patientin scheint diese Form der präventiven Hormontherapie in gewissen Fällen gerechtfertigt zu sein.

Wie bei anderen Hormonmangelerkrankungen (z.B. Hypothyreose, Diabetes mellitus) soll nur jene Dosis, die zum Freisein von Beschwerden führt, gewählt werden. In einer rezenten Studie konnte gezeigt werden, dass eine sog. „ultra-low-dose“ HRT (mit nur 0,5mg E2 und 2,5mg Dydrogesteron) durchaus effektiv in Bezug auf eine Reduktion vasomotorischer Beschwerden und eine Verbesserung der Lebensqualität bei gleichzeitig hoher Amenorrhoe-Rate und guter Verträglichkeit ist [Stevenson]. Aus diesem Grund sollte jede HRT mit einer niedrigen Dosis begonnen und die Dosis entsprechend der Symptomenintensität titriert werden.

2) Das Dilemma der Studienlage

Zwar ist der Einfluss von Sexualsteroiden bzw. von deren Metaboliten auf zahlreiche extragenitale Systeme des weiblichen Körpers experimentell belegt, allerdings fehlen große prospektiv randomisierte Untersuchungen, die dieses theoretische Wissen auch klinisch überprüft haben. Aus dem Fehlen solcher Untersuchungen darf aber nicht zwingend auf das Fehlen der physiologischen und therapeutisch verwertbaren Wirkung der Sexualsteroid geschlossen werden.

So ist seit langem bekannt, dass der GABA-Rezeptor in seinen multiformen Phänotypen von Progesteron bzw. durch Progesteronme-

taboliten besetzt wird, die über eine Induktion der Chloridionenkanalerweiterung ähnliche Wirkungen haben wie selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs). Die klinische Relevanz dieses physiologischen Zusammenhanges wird durch Analysen der Verschreibungszahlen von Psychopharmaka unterstrichen, die einen starken Anstieg unmittelbar nach Beginn der Menopause zeigen. Bedauerlicherweise fehlen größere Studien zur antidepressiven Wirksamkeit von Progesteron in der Peri- und Postmenopause. Der behandelnde Arzt steht also mitunter vor der Situation, dass betroffene Patientinnen an schweren, in der zweiten Lebenshälfte auftretenden Beschwerden leiden, deren endokrine Behandlung noch nicht ausreichend in größeren Placebo-kontrollierten Untersuchungen evaluiert wurde. Es liegt deshalb in seiner Verantwortung und Kompetenz, dass er aufgrund seines persönlichen Wissens und unter Einhaltung des „nil-nocere-Prinzips“ die durch Hormonmangel verursachten Beschwerden endokrinologisch behandelt. Können damit die Beschwerden der Frau eliminiert werden, so spricht dies im individuellen Fall für einen derartigen Behandlungsweg.

„Evidenzbasierte Medizin und deren Kriterien sind nur ein Element in der Entwicklung von Leitlinien und damit in der Betreuung der sich anvertrauenden Patientinnen“ (Schoenbaum). In diesem Sinne stellte auch einer der Autoren der deutschen S3-Leitlinie zur HRT, Prof. Beckmann, fest, dass die Beurteilung von Studienergebnissen in Bezug auf deren Relevanz für die ärztliche Entscheidungsfindung im Einzelfall problematisch sein kann. Die schematischen Anwendungen von Tabellen mit Evidenzgrad und Empfehlungsgraden lösen dieses Problem häufig nicht [Frauenarzt, 51. Jahrgang, Dez. 2010]. Deswegen ist auch bei der Verschreibung einer HRT die Beurteilung der persönlichen Patientenkonstellation durch den kundigen und ethisch agierenden Mediziner die letzte Instanz.

3) Zusatzuntersuchungen vor/unter HRT

Obwohl die subjektive Befindlichkeit der beste Parameter für die richtige Therapie ist, können – wie in anderen medizinischen Bereichen auch – biochemische Parameter und bildgebende Verfahren (sonographische Darstellung der Ovarien und der endometrialen Dicke, mammographische Bestimmung der Brustdicke, Osteodensitometrie) herangezogen werden, um eine HRT objektiv zu begleiten.

Bei Beschwerden, die außerhalb des gynäkologischen Spektrums liegen (z.B. Hypertonie), ist eine interdisziplinäre Betreuung der Patientin sinnvoll.

Weiters ist anzuführen, dass genetische Variationen unterschiedliche Reaktionen auf exogen zugeführtes Östrogen bewirken können. Außerdem sind sie in die individuelle Metabolisierung von Sexualsteroiden involviert. Klinische Endpunktstudien zum Einsatz von Genvarianten zur Individualisierung der HRT stehen allerdings noch aus.

a) Follikelstimulierendes Hormon (FSH):

Für viele perimenopausale und postmenopausale Patientinnen ist es eine grundlegende Frage, ob noch eine Schwangerschaft eintreten kann, also ob noch kontrazeptive Maßnahmen erforderlich sind oder nicht. Die Kenntnis des FSH-Wertes, korrelierend mit der Amenorrhoe-Dauer, ist für die Beantwortung dieser Frage eine wertvolle Hilfe. Ein FSH-Wert über 35mU/ml spricht für eine bereits eingetretene Menopause.

b) Prolaktin:

Eine milde Hyperprolaktinämie ist ein Indikator für eine in der zweiten Lebenshälfte häufiger auftretende Hypothyreose. Gleichzeitig ist entsprechend der Literatur die postmenopausale Hyperprolaktinämie ein Risikofaktor für die Entstehung des Mammakarzinoms [Faupel-Badger, Rasmussen].

c) Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH):

Hypothyreosen kommen bei Frauen häufiger vor als bei Männern. Da die damit verbundenen subjektiven Beschwerden den klimakterischen Symptomen ähnlich sind (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Depression etc.), ist für die Frauengesundheit die Evaluierung der Schilddrüsenfunktion hilfreich, wenn entsprechende Symptome vorliegen.

d) Androgene:

Klagen Frauen über Libidoprobleme, Müdigkeit, Chronic-Fatigue-Syndrome und sarkopenische Beschwerden (klassische Zeichen einer Hypoandrogenämie), so kann eine Testosteron/DHEA-S-Bestimmung ergänzend Aufschluss bringen und die Wahl des Hormonpräparates beeinflussen. Umgekehrt können klassische Symptome einer hyperandrogenämischen Störung, wie postmenopausale Akne, Alopezie oder Hirsutismus, durch eine HRT mit anti-androgenem Gestagen positiv beeinflusst werden.

e) Sexualhormone-bindendes Globulin (SHBG):

Aus dem Verhältnis SHBG/Testosteron kann auf die Höhe des freien, bioverfügbaren Testosterons geschlossen werden, was eine genauere Aussage ermöglicht als der Gesamt-Testosteronwert.

f) 17-Beta-Östradiol:

Treten unter einer HRT Beschwerden auf, die auf eine Hyperöstrogenämie deuten, wie z.B. Wasserstau, Brustspannen, Venalgie, so kann die Kenntnis des 17-Beta-Östradiolwertes eine Therapieanpassung ermöglichen.

g) Vitamin-D-25:

Bei einem Teil der kaukasischen Bevölkerung besteht trotz Vitamin-D-Einnahme ein Vitamin-D-Mangel. Da eine Vitamin-D-Defizienz nicht nur dem Knochen schadet, sondern auch mit einem erhöhten Auftreten hormonabhängiger Malignome einhergeht,

ist die Kenntnis des Vitamin-D-Spiegels der peri- und postmenopausalen Frau sinnvoll.

4) Wirkung der Hormone auf verschiedene Organsysteme

a) Das Herz-Kreislauf-System

Östrogene haben einen gerinnungsfördernden Effekt, weshalb es während der Schwangerschaft, aber auch unter Pilleneinnahme, gehäuft zu Thrombosen kommt. Gleiches gilt auch für die HRT, vor allem dann, wenn zusätzliche Risikofaktoren, wie Adipositas, Nikotinabusus oder thrombophile Gen-Varianten (Faktor V Leiden-Mutation, Faktor II G20210A-Mutation) gegeben sind. Ob die HRT das kardiovaskuläre Risiko generell erhöht oder erniedrigt, hängt vom Zeitpunkt der HRT ab („window of opportunity“). Wird sie unmittelbar nach der Menopause begonnen, so führt das Östradiol zu einer Erhöhung der Stickmonoxyd-Synthese, damit zur Vasodilatation und zur Senkung des Blutdrucks. Gleichzeitig werden durch Östradiol inflammatorische Prozesse supprimiert. Beides wirkt sich günstig auf die Herz-Kreislauf-Situation aus.

Beginnt eine HRT allerdings erst mehrere Jahre nach der Menopause, wie es bei der WHI-Studie der Fall war und nimmt dadurch eine Frau mit bereits etablierter Atherosklerose erneut Sexualsteroid ein, so ist mit einer Aktivierung der vasalen inflammatorischen Vorgänge, mit einer Zunahme der Plaque-Instabilität und mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos zu rechnen [Clarkson, Shifren, Chlebowski, Anderson]. Vor Verordnung einer HRT empfiehlt sich daher ein interdisziplinäres kardiovaskuläres Risikoscreening.

Ob Sexualsteroid einen günstigen Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System haben, wie es durch die Nurses' Health Study bestätigt wurde, oder ob durch eine HRT kardiovaskuläre Komplikationen hervorgerufen werden,

hängt präferenziell vom Lebensalter der Patientin ab, zu dem eine HRT begonnen wird [Merz, Grodstein].

Insbesondere für ältere und/oder kardiovaskulär vorbelastete Frauen sowie für die in der Bevölkerung stetig wachsende Gruppe der übergewichtigen Patientinnen, bei denen gehäuft Erkrankungen wie Hypertonie, Dyslipidämie oder Diabetes mellitus bestehen, gilt daher, dass eine systemische HRT nur nach strenger individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und in der niedrigstmöglichen Dosierung (z.B. konjugierte Östrogene 0,3-0,4mg, mikronisiertes E2 oder E2-Valerat 0,5-1mg tgl. oral oder 25-50µg E2 transdermal) zur Behandlung klimakterischer Symptome (und nicht zur Primär- oder Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen!) eingesetzt werden soll [Farquhar, EMAS position statement, Collins, Panay].

In der sog. ESTHER-Studie konnte gezeigt werden, dass das unter HRT erhöhte Risiko für thromboembolische Ereignisse, neben Patientinnen-bezogenen Parametern und Hormondosierung, auch vom Applikationsmodus der Östrogenkomponente sowie von der Art des Gestagens abhängt. Da hauptsächlich der hepatische First-Pass-Effekt für das relevante HRT-assoziierte Risiko in Bezug auf Thrombosen, Lungenembolie, Schlaganfall und Blutdruckanstieg verantwortlich ist, sollte bei entsprechender Vorbelastung (Alter, Adipositas etc.) einerseits der transdermalen Applikation gegenüber einer oralen Medikation der Vorzug gegeben und andererseits ein möglichst natürliches, stoffwechselneutrales Gestagen („natürliches“ Progesteron, mikronisiertes Progesteron, Dydrogesteron) gewählt werden [Canonico, Bechlioulis].

b) Der Knochen

Sexualhormone spielen eine zentrale Rolle für die Knochengesundheit. Neben einer starken anti-inflammatorischen Wirkung hemmen Östrogene die Expression des

RANKL (Receptor Activator of NF – kappa B Ligand) und fördern die Osteoprotegerinexpression (OPG) der Osteoblasten. Physiologisch wird so der Pool aktiver Osteoklasten reduziert und die Knochenresorption gehemmt. Progesteron fördert die Knochenformierung durch verschiedene Mechanismen, wie die Aktivierung osteoblastischer Stammzellen [Seifert-Klauss, Pei].

In den ersten Jahren nach der Menopause kommt es durch die nachlassende Östrogen- und Progesteronproduktion zu einem verstärkten Knochenverlust [Resch]. In diesem Zeitraum wird durch den gesteigerten Knochenabbau die Osteoporose mit den konsekutiven Frakturen im höheren Alter präjudiziert. Daher sollte die Sorge um die Knochengesundheit der Frau gerade in diesem sensiblen Lebensabschnitt einen besonders hohen Stellenwert einnehmen.

Eine Osteoporoseprävention, die erst ab dem 65. Lebensjahr beginnt, entspricht nicht der Physiologie des weiblichen Knochens und ist nicht zielführend.

Für Frauen, die im Klimakterium an Östrogen-Mangelerkrankungen leiden und bei denen gleichzeitig Risikofaktoren für eine Knochenbrucherkrankung vorliegen, ist eine HRT das Mittel der Wahl. Sie stellt eine evidenzbasierte, wirksame Primärprävention (oder Sekundär- je nach Definition) der Osteoporose und osteoporosebedingter Frakturen, einschließlich Hüftfrakturen dar (LoE 1a). Zudem kommt es zur gewünschten Linderung klimakterischer Beschwerden und damit verbesserter Lebensqualität [Santen, 2010 Position Statement of The North American Menopause Society].

Für Frauen, die unmittelbar nach der Menopause nur geringe klimakterische Beschwerden aufweisen, bei denen aber ein hohes Frakturrisiko vorliegt, ist individuell – nach entsprechender Aufklärung, Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und Einbeziehen der betroffenen Patientin in den Ent-

scheidungsprozess – ebenfalls eine HRT möglich. (In einem solchen Gespräch soll darauf hingewiesen werden, dass HRT-Präparate derzeit nur in der Indikation „bei schwerem klimakterischem Syndrom“ zugelassen sind).

Der Zeitrahmen der HRT sollte sich auf wenige, aber entscheidende Jahre beschränken. Im Sinne eines Therapiekontinuums müssen später dann andere zur Osteoporosetherapie empfohlene Medikamente verwendet werden.

c) Der Urogenitaltrakt

Stellen Beschwerden im Zusammenhang mit symptomatischer vulvovaginaler Atrophie die einzige Therapieindikation dar, so ist eine lokale vaginale Applikation mit Östrial Therapie der Wahl [AWMF-Leitlinie, Sturdee]. Des Weiteren konnte in einigen kleineren Studien gezeigt werden, dass eine vaginale Östrogenbehandlung zu einer signifikanten Reduktion von rezidivierenden Harnwegsinfekten führt und daher auch in dieser Indikation empfohlen werden kann.

Im Gegensatz dazu scheint eine HRT entgegen früheren Annahmen – unabhängig von der Applikationsweise – nicht effektiv in der Behandlung der Harninkontinenz zu sein und soll daher in dieser Indikation – bei Fehlen sonstiger klimakterischer Beschwerden – nicht verordnet werden.

d) Das Gehirn

Angeichts der Tatsache, dass in Deutschland jährlich etwa 900.000 Menschen an Morbus Alzheimer erkranken und in Frankreich bereits die Millionen-Grenze überschritten wurde, müssen alle Hinweise auf Strategien, die das Erkrankungsrisiko mindern, ernst genommen und weiterverfolgt werden. Die Tatsache, dass Frauen häufiger an Morbus Alzheimer erkranken als Männer, macht einen Genderunterschied deutlich, der möglicherweise auch endokrinologisch bedingt ist. Neue Untersuchungen aus neurologisch bildgebenden Studien zeigen, dass bei jüngeren Frauen und Frauen in der mitt-

leren Lebensphase die Gehirnfunktion durch die normale Variation der ovariellen Funktion beeinflusst wird und ein akuter Verlust ovarieller Hormone den Untergang neuronaler Membranen steigern kann. Des Weiteren wurde beschrieben, dass eine akute Suppression der Ovarialfunktion zu einer reduzierten Aktivierung Gedächtnis-assoziierter Gehirnfunktionen führt [Pluchino]. Obwohl langfristige Effekte einer während des menopausalen Übergangs bzw. in der frühen Perimenopause begonnenen HRT nur in kleinen Studien evaluiert wurden, zeigten diese – im Unterschied zur Hormontherapie bei älteren Frauen – eine Protektion gegen das spätere Auftreten von Demenz und Morbus Alzheimer. Allerdings scheint die Protektion der Sexualsteroiden auf das zentrale Nervensystem vom Beginn der HRT während des „window of opportunity“ („timing hypothesis“, „critical period hypothesis“) abzuhängen [Genazzani, Daniel, Gibbs]. Dass bei vorhandener und bereits Symptome verursachender Neurodegeneration mit einer Hormontherapie keine Verbesserung erzielt werden kann, lässt nicht auf einen fehlenden Schutz der Geschlechtshormone unmittelbar nach Beginn der Menopause schließen. Klagt eine Frau in den Wechseljahren über Gedächtnisprobleme, so ist die Sinnhaftigkeit einer HRT daran zu messen, ob im individuellen Fall die Merkfähigkeit der Frau verbessert werden kann.

e) Das Mammakarzinom

Die Diskussion über den Zusammenhang zwischen HRT und Mammakarzinom hat viele Frauen verunsichert. In der dabei immer wieder bemühten Statistik sollten nicht nur die Odds-Ratios (ORs) und Prozentzahlen, sondern auch absolute Zahlen präsentiert werden. So ergibt sich aus der WHI-Studie, dass von 10.000 Frauen unter einer Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie acht Frauen pro Behandlungsjahr mehr an einem Mammakarzinom erkranken als in der Placebo-Gruppe (38 von 10.000 pro Behandlungsjahr).

Dieses Risiko beginnt allerdings erst nach etwa fünf Jahren signifikant zu werden.

In der Gruppe hysterektomierter Frauen, in der eine Monotherapie mit Östrogenen durchgeführt wurde, sank die Wahrscheinlichkeit des Mammakarzinoms um sechs pro 10.000 Frauen pro Behandlungsjahr gegenüber der Placebo-Gruppe [Chlebowski, Anderson].

Diese Daten stammen aus der WHI-Studie, bei der asymptomatische Frauen bis zum 79. Lebensjahr (Durchschnittsalter bei HRT-Beginn: 63 Jahre) mit einer „starren“ Östrogen-Gestagen-Kombination kontinuierlich behandelt wurden. Tatsächlich fehlen große Placebo-kontrollierte Studien, bei denen symptomatische Patientinnen eine HRT in niedrigster Dosis erhielten, und auch nur solange Beschwerden vorhanden waren.

Die Nurses' Health Study, eine Kohortenstudie, die sich vor allem an den Symptomen orientierte und die damit einer „praxisnahen“ HRT am nächsten kommt (obwohl auch hier die Dosisfrage nicht berücksichtigt worden ist), zeigt keine Zunahme des Mammakarzinoms unter HRT.

Trotzdem sind die Daten der WHI-Studie [Chlebowski, Anderson] ernst zu nehmen: bei hysterektomierten Patientinnen ist demnach eine Östrogen-Monotherapie anzuraten.

Es existieren Daten aus mehreren Studien, die zeigen, dass das Mammakarzinomrisiko von der Art, der Dosis und dem Verabreichungsregime der HRT abhängt und dass sich „natürliches“ Progesteron, mikronisiertes Progesteron und Dydrogesteron im Gegensatz zu synthetischen Gestagenen in Bezug auf das Mammakarzinom-Risiko neutral verhalten, also mit keiner Risikoerhöhung einhergehen [Flesch-Janys, Fournier, Lyytinen, Gadducci]. Da die Brustdichte (ACR-Klassifikation) der postmenopausalen Frau einen Risikofaktor für die Entstehung des Mammakarzinoms darstellt, empfiehlt es sich, diese bei der Entscheidung zur

Durchführung einer HRT mit zu berücksichtigen. Aber auch supraphysiologische Steroiddosen und eine Erhöhung des Prolaktinspiegels sind mit einem erhöhten Mammakarzinom-Risiko in Beziehung gebracht worden und sollten vor Beginn einer HRT registriert werden.

Gleichzeitig erweist es sich als sinnvoll, in die Beratung bzgl. der HRT auch „Lifestyle recommendations“ einfließen zu lassen. Zu diskutieren sind im Besonderen der protektive Wert von körperlicher Aktivität bzw. der Einfluss des Körpergewichts auf das endokrine System und der negative Effekt von Alkohol (Aromataseinduktor).

Dies ist auch besonders wichtig für Frauen, die bereits ein Mammakarzinom hatten und nun an massiven klimakterischen Beschwerden leiden. Hier geht die Einnahme einer konventionellen HRT, auch wenn diese die effektivste Therapieoption darstellt, wahrscheinlich mit einem erhöhten Risiko für Rezidive und Fernmetastasen einher und ist demnach in diesem Kollektiv prinzipiell kontraindiziert [AWMF-Leitlinie].

In zwei prospektiv-randomisierten Studien an 434 (HABITS-Studie) und 378 (Stockholm-Studie) Brustkrebsüberlebenden wurde in der HABITS-Studie nach 2,1 Jahren unter HRT ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko festgestellt, während in der Stockholm-Studie nach 4,1 Jahren kein erhöhtes Rezidivrisiko festgestellt werden konnte [von Schoultz]. Laut geltender S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) ist eine HRT bei Frauen nach Mammakarzinom jedenfalls kontraindiziert. Eine HRT sollte daher in diesen Fällen nur – individuell und besonders begründet – nach Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Einbeziehung der aufgeklärten Patientin in den Entscheidungsfindungsprozess zur Verbesserung einer stark eingeschränkten Lebensqualität, niedrigst dosiert (gegebenenfalls z.B. nur E3 lokal) begonnen werden. Alternativen zur HRT – wie Lifestyle-Modifikation (s.o.), Entspannungstraining, psycho-

logische Unterstützung, Psychopharmaka (Venlafaxin, Gabapentin) und alpha-adrenerge Agonisten (Clonidin) – sollen bevorzugt empfohlen werden [Desmarais]. Phytoöstrogene sind in dieser Indikation als wirkungslos einzustufen [Tempfer].

Gerade die Gruppe von Frauen mit schweren klimakterischen Symptomen nach Mammakarzinom stellte in der Vergangenheit – vor Publikation der Ergebnisse rezenter Studien – das Hauptklientel für die Verordnung von Tibolon dar. In einer großen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie („LIBERATE-Studie“) konnte gezeigt werden, dass eine dreijährige Therapie mit Tibolon bei Frauen nach Mammakarzinom mit klimakterischen Beschwerden zu einem signifikanten Anstieg von Mammakarzinomrezidiven, insbesondere Fernmetastasen, führt [Kenemans, Dimitrakakis].

5) Abschlussbemerkung

Generell sollte eine HRT-Verordnung immer nur symptomorientiert, bei Vorliegen klimakterischer Beschwerden, die mit einer entsprechend starken Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen und nach ausführlicher Eigen- und Familienanamnese (Malignome, Thromboseneigung etc.) erfolgen, die in die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung einfließen muss.

Eine HRT, angepasst an die individuelle Situation der Patientin, mit der individuell notwendigen Dosis und der individuell kalibrierten Anwendungsdauer ist sinnvoll.

Natürliches Progesteron, mikronisiertes Progesteron und Dydrogesteron übernehmen auch extragenitale Aufgaben und sind unter diesen Aspekten synthetischen Gestagenen (Pregnane, Estrane und Gonane) überlegen, wobei allerdings letztere – je nach ihrer pharmakologischen Herkunft – spezifische zusätzliche Partialwirkungen (z.B. antiandrogene Partialwirkungen) aufweisen und des-

halb bei entsprechenden Beschwerden (z.B. androgenetisches Effluvium) gezielt eingesetzt werden können.

Wie Metaanalysen zeigen, können auch pflanzliche Hormone, die den Östrogenrezeptor Beta besetzen, zur Beseitigung leichter und mittlerer Wechselbeschwerden herangezogen werden [Tempfer, Jacobs].

Eine umfassende Aufklärung und aktive Einbindung der informierten Patientin in den gemeinsamen Entscheidungsfindungsprozess ist obligat.

Prinzipiell orientieren sich Art, Dosierung und Darreichungsform der HRT immer – unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils und etwaiger Begleiterkrankungen – an den Beschwerden und der subjektiven Befindlichkeit der Patientin.

Viele Fragen zur HRT müssen derzeit nach den Kriterien einer „evidence-based-medicine“ noch unbeantwortet bleiben, da die Ergebnisse großer, Placebo-kontrollierter, methodisch hochwertiger Studien fehlen.

Bis zum Vorliegen dieser Studienergebnisse liegt es in der Verantwortung und Kompetenz des behandelnden Arztes, basierend auf seiner persönlichen Expertise unter Einhaltung des „nil-nocere-Prinzips“, die durch einen Hormonmangel aufgetretenen Symptome abzuklären und endokrinologisch zu behandeln.

Die interdisziplinäre Kooperation ist wegen der Ähnlichkeit der Beschwerden essenziell.

„Oberstes Gebot bei der Betreuung von peri- und postmenopausalen Frauen ist“ – wie es die schweizerische Leitlinie zur HRT formuliert – „die Rücksichtnahme auf die Wünsche und Ängste der behandelten Frau. Die beste Behandlung ist nur halb so effektiv, wenn die Frau nicht dahinter stehen kann.“

REFERENZEN:

- 2010 Position Statement of The North American Menopause Society: Estrogen and progestogen use in postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17:242-255
- Anderson GL et al., on behalf of 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; 291:1701-1712
- AWMF-Leitlinie zur Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause, DGGG 9/2009
- Bechlioulis A, Naka KK, Calis KA, Makrigiannakis A, Michalis L, Kalantaridou SN. Cardiovascular effects of endogenous estrogen and hormone therapy. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8:249-258
- Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10:181-194
- Boon WC, Chow JD, Simpson ER. The multiple roles of estrogens and the enzyme aromatase. *Prog Brain Res* 2010; 181:209-232
- Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115:840-845
- Chlebowski RT et al., on behalf of the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3243-3253
- Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007; 14:373-384
- Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Climacteric* 2007; 10:508-526
- Daniel JM, Bohacek J. The critical period hypothesis of estrogen effects on cognition: Insights from basic research. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1800:1068-1076
- Desmarais JE, Looper KJ. Managing menopausal symptoms and depression in tamoxifen users: Implications of drug and medicinal interactions. *Maturitas* 2010; 67:296-308
- Dimitrakakis C, Tsigginou A, Keramopoulos D, Antsaklis A. What have we really learned from "LIBERATE" trial? A critical comment. *Maturitas* 2010; 66:99-100
- EMAS position statement: Managing obese postmenopausal women. *Maturitas* 2010; 66:323-326
- Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2:CD004143
- Faupel-Badger M, Sherman ME, Garcia-Closas M, Gaudet MM, Falk RT, Andaya A et al. Prolactin serum levels and breast cancer: relationships with risk factors and tumor characteristics among pre- and postmenopausal women in a population-based case-control study from Poland. *Br J Cancer* 2010; 103: 1097-1102
- Flesch-Janys D, Slinger T, Mutschelknauss E, Kropp S, Obi N, Vettorazzi E et al. Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of postmenopausal hormone therapy. *Int J Cancer* 2008; 123:933-941
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107:103-111
- Gadducci A, Biglia N, Cosio S, Sismondi P, Genazzani AR. Progestagen component in combined hormone replacement therapy in postmenopausal women and breast cancer risk: a debated clinical issue. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25:807-815
- Gago N, Akwa Y, Sananès N, Guennoun R, Baulieu EE, El-Etr M, Schumacher M. Progesterone and the oligodendroglial lineage: stage-dependent biosynthesis and metabolism. *Glia* 2001; 36:295-308
- Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. *Hum Reprod Update* 2007; 13:175-187
- Gibbs RB. Estrogen therapy and cognition: a review of the cholinergic hypothesis. *Endocr Rev* 2010; 31:224-253
- 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; 133:933-941
- Harada N, Sasano H, Murakami H, Ohkuma T, Nagura H, Takagi Y. Localized expression of aromatase in human vascular tissue. *Circ Res* 1999; 84:1285-1291
- Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, Grossklaus R, Lampen A. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms - A systematic review. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53:1084-1097
- Kenemans P et al., on behalf of the LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomized, non-inferiority trial. *The Lancet* 2009; 10:135-146
- Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 113:65-73
- Merz CN, Olson MB, McClure C, Yang YC, Symons J, Sopko G et al. A randomized controlled trial of low-dose hormone therapy on myocardial ischemia in postmenopausal women with no obstructive coronary artery disease: results from the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J* 2010; 159:987.e1-7
- Monteiro R, Soares R, Guerreiro S, Pestana D, Calhau C, Azevedo I. Red wine increases adipose tissue aromatase expression and regulates body weight and adipocyte size. *Nutrition* 2009; 25:699-705
- Panay N. Estrogen dose: the cardiovascular impact. *Climacteric* 2009; 12:91-95
- Pei W, Bellows CG, Jia Y, Heersche JN. Effect of age on progesterone receptor expression, and osteoprogenitor proliferation and differentiation in female rat vertebral cell populations. *J Endocrinol* 2006; 190:261-270
- Pluchino N, Cubeddu A, Begliuomini S, Merlini S, Giannini A, Bucci F et al. Daily variation of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in women with normal menstrual cycles, undergoing oral contraception and in postmenopause. *Hum Reprod* 2009; 24:2303-2309
- Rasmussen LM, Frederiksen KS, Din N, Galsgaard E, Christensen L, Berchthold MW et al. Prolactin and oestrogen synergistically regulate gene expression and proliferation of breast cancer cells. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17:809-822
- Resch H, Pietschmann P, Bernecker P, Krexner E, Willvonseder R. Bone mass and bone diminution of the axial and peripheral skeleton in normal and osteoporotic Austrian females. *Acta Med Austriaca* 1991; 18:117-120
- Santen RJ et al. An Endocrine Society Scientific Statement. Postmenopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:7-66
- Seifert-Klauss V, Prior JC. Progesterone and bone: actions promoting bone health in women. *J Osteoporos* 2010; 2010: 845180.
- Shifren JL, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause. *Obstet Gynecol* 2010; 115:839-855
- Simpson ER. Aromatase: biologic relevance of tissue-specific expression. *Semin Reprod Med* 2004; 22:11-23
- Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Pertyński T. 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; 67:227-232
- Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13:509-522
- Tempfer CB, Bentz EK, Leodolter S, Tschernig G, Reuss F, Cross HS, Huber JC. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertil Steril* 2007; 87:1243-1249. Review.
- von Schoultz E, Rutqvist LE, Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:533-5.
- Zwain IH, Yen SS. Neurosteroidogenesis in astrocytes, oligodendrocytes, and neurons of cerebral cortex of rat brain. *Endocrinology* 1999; 140:3843-3852