

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

ORTMANN O, BECKMANN MW, BRAENDLE W, BRUCKER C, DÖREN M, EMONS G
GEISTHÖVEL F, KIESEL L, KÖNIG K, NASS-GRIEGOLEIT I, RABE T, WINDLER E
*Konsensusempfehlungen zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium
und in der Postmenopause - im Auftrag des Vorstands der Deutschen
Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe*

Journal für Menopause 2003; 10 (2) (Ausgabe für Schweiz), 11-13

*Journal für Menopause 2003; 10 (2) (Ausgabe für Deutschland)
9-11*

*Journal für Menopause 2003; 10 (2) (Ausgabe für Österreich)
9-11*

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Konsensusempfehlungen zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause*

**Im Auftrag des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe**

Teilnehmer:

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Prof. Dr. Wilhelm Braendle, Prof. Dr. Cosima Brucker, Prof. Dr. Martina Dören,
Prof. Dr. Günter Emons, Prof. Dr. Franz Geisthövel, Prof. Dr. Ludwig Kiesel, Dr. Klaus König, Irmgard Naß-Griegolet,
Prof. Dr. Olaf Ortmann (federführend), Prof. Dr. Thomas Rabe, Prof. Dr. Eberhard Windler

Konsensustreffen vom 20. Dezember 2002 in Hamburg, Deutschland

Die Hormontherapie (HT) mit Estrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause gehört zu den am häufigsten eingesetzten medikamentösen Behandlungsverfahren in der gynäkologischen Praxis. Der Nutzen der HT zur Behandlung vasomotorischer Symptome ist unumstritten. Sowohl zum weiteren Nutzen als auch zu den Risiken der HT liegt eine große Anzahl von Studien vor, wobei es sich hier beim überwiegenden Anteil um Beobachtungsstudien handelt. In den letzten Jahren wurden prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCTs) durchgeführt. Letztere haben Zweifel an manchen präventiven Wirkungen einer langfristigen HT aufkommen lassen, aber auch positive und präventive Effekte bestätigt bzw. erstmals gezeigt. Anlaß für diesen Konsensus gaben die im Juli 2002 publizierten Daten aus der Women's Health Initiative (WHI), der größten derzeit publizierten RCT. In dieser Studie wurde die Gabe von Placebo mit der von 0,6 mg konjugierten equinen Estrogenen und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat verglichen. Die Hormone wurden kombiniert-kontinuierlich verabreicht. Der Sinn dieses Konsensus besteht in einer kurzen Darstellung des Kenntnisstandes sowie der Formulierung von Empfehlungen für den praktischen Umgang mit der HT.

Das klimakterische Syndrom

Randomisierte, kontrollierte klinische Studien haben gezeigt, daß Estrogene vasomotorische Symptome, wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche, reduzieren können. Dieser Effekt wird durch orale Estrogengaben (konjugierte Estrogene, Estradiolvalerat, mikronisiertes Estradiol) sowie durch transdermal, intranasal oder intravaginal appliziertes Estradiol erreicht. Gestagene (20 mg Medroxyprogesteronacetat, 20 mg Megestrolacetat jeweils *per os* pro Tag) können Hitzewallungen, wenn auch in geringerem

Maße als Estrogene, reduzieren. Estrogene können zu einer Verbesserung von kognitiven Funktionen, wie Erinnerungsvermögen und Vigilanz, führen, allerdings nur bei Frauen, die klimakterische Symptome aufweisen.

Urogenitalatrophie

Die orale, transdermale sowie lokale Applikation von Estrogenen führt zu einer Minderung der Urogenitalatrophie und ihrer Symptome, wie beispielsweise Dyspareunien, Trockenheit der Scheide und Juckreiz. Die vaginale Applikation scheint besser wirksam zu sein als die orale oder parenterale. Eine Verbesserung der Harninkontinenz durch die Gabe einer HT ist nicht belegt.

Osteoporose

In RCTs konnte gezeigt werden, daß die HT in der Lage ist, den Knochenmasseverlust postmenopausaler Frauen zu reduzieren. Bereits niedrige Dosen (0,3 mg konjugierte Estrogene; 0,5 mg oral oder 25 µg transdermal appliziertes 17-β-Estradiol) sind wirksam. In einer großen Anzahl von epidemiologischen Studien konnte eine Reduktion der Frakturinzidenz durch eine HT gezeigt werden.

Die WHI-Studie ist die erste RCT, die gezeigt hat, daß eine HT in der Primärprävention zur Reduktion von Schenkelhalsfrakturen führt (Hazard Ratio [HR] 0,66; 95 % KI 0,45–0,98; entsprechend 10 [Hormongruppe] vs. 15 Frakturen [Placebogruppe]/10.000 Frauen/Anwendungsjahr). Die Reduktion für Wirbelkörperfrakturen lag in der gleichen Größenordnung (9 vs. 15 Frakturen in der Hormon- bzw. Placebogruppe). In der Heart Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) konnte keine Fraktur-reduktion gezeigt werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Zahlreiche umfangreiche und langjährige Beobachtungsstudien haben gezeigt, daß HT-Anwenderinnen sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention eine geringere Rate koronarer Ereignisse aufweisen. Diese Studien zeigten aber auch, daß Frauen, die Hormone anwendeten,

* Die Empfehlungen ergeben sich aus der Einschätzung des derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstandes durch die Mitglieder des Konsensuskomitees. Basierend auf neuen Erkenntnissen werden sie regelmäßig aktualisiert.

sich deutlich von denen ohne HT hinsichtlich kardio-vaskulärer Risikofaktoren, medizinischer, demographischer und sozioökonomischer Variablen unterschieden. Im Gegensatz zu früheren Metaanalysen ohne Adjustierung konnte bei Berücksichtigung der o. a. Faktoren kein protektiver Effekt einer HT nachgewiesen werden. Weder die WHI-Studie noch die HERS konnte einen protektiven Effekt auf die koronare Herzkrankheit nachweisen. In der WHI-Studie fand sich ein erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen (HR 1,29; 95 % KI 1,02–1,63; entsprechend 37 [Hormongruppe] vs. 30 Ereignisse [Placebogruppe]/10.000 Frauen/Anwendungsjahr). Die durch koronare Herzerkrankungen bedingte Mortalität war bei den HT-Anwenderinnen nicht erhöht. Die HERS sowie die ESPRIT-Studie (Monotherapie mit Estradiolvalerat) haben gezeigt, daß die HT nicht zur Sekundärprävention kardio-vaskulärer Ereignisse geeignet ist.

Zerebrale Insulte

Eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien zeigte einen signifikanten Anstieg von zerebralen Insulten bei Anwenderinnen einer HT. Dies war unabhängig davon, ob die HT gegenwärtig oder zu einem früheren Zeitpunkt eingenommen wurde. In der WHI-Studie fand sich ein erhöhtes Risiko für zerebrale Insulte bei HT-Anwenderinnen (HR 1,41; 95 % KI 1,07–1,85; entsprechend 29 [Hormongruppe] vs. 21 Ereignisse [Placebogruppe]/10.000 Frauen/Anwendungsjahr), es zeigte sich keine statistisch signifikante Erhöhung der Insulte mit tödlichem Ausgang. In der HERS war kein signifikant erhöhtes Risiko für Schlaganfälle vorhanden.

Thromboembolische Erkrankungen

Die Anwendung einer HT führt zu einem gesteigerten Risiko für thromboembolische Ereignisse. Das Risiko ist im ersten Jahr der Anwendung am höchsten. Diese Aussage stützt sich sowohl auf Metaanalysen von überwiegend Beobachtungsstudien sowie auf die Daten der WHI-Studie und der HERS. Das relative Risiko (RR) steigt um den Faktor 2 bis 3. In der WHI-Studie war die HR 2,11 (95 % KI 1,58–2,82), entsprechend 34 (Hormongruppe) vs. 16 Ereignisse (Placebogruppe)/10.000 Frauen/Anwendungsjahr.

Gallenblasen- und Gallenwegserkrankungen

Eine Reihe von Beobachtungsstudien konnte ein erhöhtes Risiko für die Cholezystitis bei HT-Anwenderinnen nachweisen. In der HERS wurde eine erhöhte Rate an operativen Eingriffen wegen Gallenwegserkrankungen bei HT-Anwenderinnen gefunden. Angaben aus der WHI-Studie liegen derzeit nicht vor.

Mammakarzinom

Verschiedene Metaanalysen von Beobachtungsstudien ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Eine Re-Analyse der bis 1997 verfügbaren Studien zeigte, daß die jährliche Erhöhung des RR für die Diagnose eines Mammakarzinoms bei Frauen, die eine HT durchführten oder 1–4 Jahre zuvor beendet hatten, 1,023 betrug (95 % KI 1,011–1,036). Das RR war bei den Frauen, die gegenwärtig für mindestens 5 Jahre, im Mittel 11 Jahre, eine Hormontherapie angewendet hatten, 1,35 (95 % KI 1,21–1,49). Die Re-Analyse bezog überwiegend Studien mit konjugierten equinen Estrogenen als Monotherapie (ohne Gestagen) und im Mittel 2-jähriger Anwendungsdauer ein. Seit 1997 publizierte Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zeigten, daß die zu-

sätzliche Gabe von Gestagenen im Rahmen einer HT das Mammakarzinomrisiko möglicherweise stärker erhöht als die alleinige Estrogentherapie. In der WHI-Studie fand sich eine HR von 1,26 nach im Mittel 5,2-jähriger Einnahmezeit der HT (95 % KI 1,00–1,59; 38 [Hormongruppe] vs. 30 Ereignisse [Placebogruppe]/10.000 Frauen/Anwendungsjahr). In der HERS wurde eine nichtsignifikante Erhöhung des Risikos nach im Mittel 4,1-jähriger Therapie gefunden. Derzeit gibt es keinen Anhaltspunkt für eine Erhöhung des brustkrebsbedingten Mortalitätsrisikos.

Endometriumkarzinom

Die alleinige Estrogengabe führt zu einem deutlich erhöhten Risiko für Endometriumkarzinome. Das Risiko ist abhängig von der Dauer der Therapie und der Estrogendosis. Nach Langzeiteinnahme (> 10 Jahre) steigt das Risiko auf das 8- bis 10fache. Bei einer sequentiellen Estrogen-Gestagen-Gabe sollte daher für mindestens 10 Tage pro Behandlungsmonat, besser 12–14 Tage, ein Gestagen angewendet werden. Selbst bei einer regelmäßigen, monatlichen, bis zu 16-tägigen Gestagen-Anwendung zusätzlich zur Estrogentherapie kann eine geringe Erhöhung des RR bei Langzeithormontherapie nach der derzeitigen Datelage nicht völlig ausgeschlossen werden. Die kombiniert-kontinuierliche Gabe von Estrogenen und Gestagenen führt weder zu einem erhöhten noch zu einem geringeren Risiko für das Endometriumkarzinom. Sowohl in der WHI-Studie als auch in der HERS, in denen jeweils die gleiche kombiniert-kontinuierliche HT angewendet wurde, blieb das Endometriumkarzinomrisiko unbeeinflusst (WHI: HR 0,83; 95 % KI 0,47–1,47; 5 [Hormongruppe] bzw. 6 Ereignisse [Placebogruppe]/10.000 Frauen).

Kolorektale Karzinome

Anwenderinnen einer HT hatten in etlichen Beobachtungsstudien ein reduziertes Risiko, an einem Kolonkarzinom zu erkranken. Der Effekt konnte auch in der WHI-Studie mit einem ähnlichen Ausmaß der Risikoreduktion gezeigt werden (HR für kolorektale Karzinome 0,63; KI 0,43–0,92; 10 [Hormongruppe] vs. 16 Ereignisse [Placebogruppe]/10.000 Frauen/Anwendungsjahr).

Ovarialkarzinom

Daten aus Beobachtungsstudien erbrachten unterschiedliche Resultate zur Wirkung der HT auf das Ovarialkarzinomrisiko. Jüngere Kohortenstudien zeigten ein erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom bei mehr als 10-jähriger Anwendung einer Estrogentherapie. Aus RCTs liegen bisher keine Daten vor.

Alzheimer-Erkrankung

Die überwiegende Mehrheit der Beobachtungsstudien legt eine Reduktion der Alzheimer-Erkrankung nahe. Die Qualität der Studien ist nicht ausreichend, um zum jetzigen Zeitpunkt eine eindeutige Aussage zu treffen. In der WHI-Studie sind Kognition bzw. Entwicklung von M. Alzheimer keine primären Endpunkte. In der HERS konnte kein positiver Effekt auf kognitive Partialfunktionen gezeigt werden.

Sonstiges

Die Wirksamkeit einer HT zur Verlangsamung oder Vermeidung verschiedener natürlicher Alterungsprozesse ist durch RCTs nicht gesichert.

Empfehlungen für die Anwendung der HT

- Eine HT im Klimakterium und in der Postmenopause darf nur bei bestehender zugelassener Indikation eingesetzt werden.
- Eine Nutzen-Risiko-Abwägung und Entscheidung zur Therapie muß gemeinsam mit der ratsuchenden Frau erfolgen und jährlich überprüft werden.
- Die HT ist die wirksamste medikamentöse Behandlungsförm vasomotorischer Symptome. Damit assoziierte klimakterische Symptome können verbessert werden.
- Die vaginale, orale oder parenterale Gabe von Estrogenen ist zur Therapie und Prophylaxe der Urogenitalatrophie geeignet.
- Bei nichthysterektomierten Frauen muß die systemische Estrogentherapie mit einer ausreichend langen Gabe von Gestagenen (mind. 10 Tage pro Monat) in suffizienter Dosierung kombiniert werden.
- Hysterektomierte Frauen sollten nur eine Monotherapie mit Estrogenen erhalten.
- Die Estrogendosis sollte so niedrig wie möglich gewählt werden.
- Derzeit besteht keine ausreichende Evidenz für die Bevorzugung bestimmter für die HT zugelassener Estrogene oder Gestagene bzw. ihrer unterschiedlichen Darreichungsformen.
- Die HT ist zur Prävention der Osteoporose und osteoporosebedingter Frakturen geeignet. Dazu wäre allerdings eine Langzeitanwendung erforderlich, die mit potentiellen Risiken verbunden ist.
- Die HT ist nicht zur Primär- bzw. Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit und des Schlaganfalls geeignet.

Literatur:

(RCTs und Metaanalysen/strukturierte Reviews)

- Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942–4.
- Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, Agarwal SK, Hulley S, Foxman B, Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1045–52.
- Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 722–7.

- Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T, The HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 116–20.
- Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304–13.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al., for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49–57.
- Grimes DA, Lobo RA. Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1344–53.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W et al, for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288: 58–66.
- Humphrey LL, Chan BKS, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Int Med* 2002; 137: 273–84.
- Lacey JV, Mink PJ, Lubin JI, Sherman ME, Troisi R, Hartge P et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288: 334–41.
- Lethaby A, Farquhar S, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (2); CD 000402.
- MacLennan A, Lester S, Moore V et al. Oral replacement therapy versus placebo for hot flushes. (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (1); CD 002978.
- MacLennan A, Lester S, Moore V et al. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: a systematic review. *Climacteric* 2001; 4: 58–74.
- Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. *JAMA* 2002; 288: 872–81.
- Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001; 285: 1460–5.
- The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001–8.
- The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Controlled Clinical Trials* 1998; 19: 61–109.
- 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.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung