Journal für
Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie · Kontrazeption · Menopause · Reproduktionsmedizin

Aktuelle Empfehlungen zur Hormonersatztherapie in der Peri- und Postmenopause

Birkhäuser MH

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2009; 3 (1) (Ausgabe für Österreich), 18-29

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2009; 3 (1) (Ausgabe für Schweiz), 20-31

Offizielles Organ der Österreichischen IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ07Z037636M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

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

Aktualisierte Empfehlungen zur Hormonersatztherapie in der Peri- und Postmenopause*

M. H. Birkhäuser

Einführung

In der westlichen Welt sind heute über 30 % aller Frauen 50 Jahre alt oder älter. Die Diskussionen der letzten Jahre zu Nutzen und Risiken der Hormonersatztherapie (HET = HRT) führte bei den betroffenen postmenopausalen Frauen, bei Ärztinnen und Ärzten und auch bei der nicht direkt betroffenen Bevölkerung zu großer Verunsicherung. Dennoch müssen wir die menopausal bedingten klimakterischen Symptome, die oft zu massiven Beeinträchtigungen führen, effizient angehen können. Gleichzeitig müssen wir die möglichen langfristigen Folgen des Östrogenmangels, wie zum Beispiel das häufig erhöhte Osteoporoserisiko, berücksichtigen. Diesen kommt angesichts unserer älter werdenden Gesellschaft eine immer größere Bedeutung zu.

Die hier zusammengefassten Empfehlungen zur postmenopausalen HET stützen sich auf die vorhandene Evidenz, dass eine HET als sicher und wirksam gelten darf, wenn sie bei gesunden peri- und postmenopausalen Frauen unter 60 Jahren zur Behandlung klimakterischer Syndrome verabreicht wird.

Empfehlungen

Bei der Beratung von Patientinnen und bei der Diskussion der neueren Daten muss darauf geachtet werden, dass das absolute Verhältnis von Nutzen und Risiko, ausgedrückt als Anzahl der beobachteten Fällen pro 1000 behandelte Frauenjahre, vom relativen Nutzen-Risikoverhältnis (relatives Risiko, RR) unterschieden wird. Das RR wird als die prozentuale Zunahme oder Abnahme des absoluten Risikos ausgedrückt. Wenn zum Beispiel eine bestimmte Behandlung zu zwei unerwünschten Ereignissen auf 1000 Patienten führt, und dabei eine 50 %-ige Zunahme des RR angegeben wird, so bedeutet dies, dass neu drei Ereignisse auf 1000 Patienten aufgetreten sind, also 1 zusätzliches Ereignis auf 1000 Patienten. Die Benützung des relativen Risikos durch die Medien war der maßgebliche Faktor, der bei Ärzten und Laien zu einer übertriebenen Wahrnehmung der Risiken unter einer HRT führte. So wurde von zahlreichen Laien fälschlicherweise verstanden, dass bei einem RR von 50 % die Hälfte der behandelten Frauen betroffen war.

Frauen mit klimakterischen Beschwerden kontaktieren oft ihren Arzt, weil sie Informationen zur Hormontherapie wünschen. Zu den klimakterischen Beschwerden gehören die typischen Symptome des Östrogenmangels wie Wallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen, und Verstimmungszustände sowie vaginale Trockenheit, urologische Probleme und Sexualstörungen. Bis zu 75 % aller menopausalen Frauen verspüren eines oder mehrere dieser Symptome. Da diese eine direkte Konsequenz einer Abnahme der Östrogenspiegel sind, ist eine Behandlung mit Östrogenen logisch und wegen ihrer Wirksamkeit die Behandlungsmethode der Wahl, wenn einfachere Maßnahmen und nichthormonale Behandlungsmethoden versagt haben. Durch ihre spezifische Wirkung verbessern Östrogene bei den betroffenen Frauen das allgemeine Wohlbefinden und die Lebensqualität.

Die Prävention des beschleunigten postmenopausalen Knochenabbaues und dadurch die Verminderung des Frakturrisikos wurden in randomisierten, placebokontrollierten, prospektiven Studien bei postmenopausalen Frauen klar nachgewiesen (siehe unten).

Es ist heute bekannt, dass der günstige Effekt einer HET bereits durch niedrigere Östrogen- und Gestagendosen erreicht werden kann, als dies früher üblicherweise eingesetzt wurde. Infolge der neueren Daten geht der Trend in Richtung der niedrigsten noch wirksamen Hormondosierungen. Die heute geltenden Definitionen der gebräuchlichen Dosierungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Dies erlaubt es, den an den Einsatz einer HET gebundenen Nutzen zu erhalten, während die Nebenwirkungen (z. B. Mastodynien, Flüssigkeitsretention, Blutungsstörungen) und die Risiken (z. B. venöse Thromboembolien und Schlaganfälle) dadurch minimiert werden.

Tabelle 1: Bezeichnung verschiedener Estrogen-Dosierungen in HET-Präparaten*

	Hoch	Standard	Niedrig	Ultra-niedrig
Konjugierte equine Estrogene (mg)	1,25/0,9**	0,625	0,3/0,45	
Mikroniisiertes 17β-Estradiol (mg)	4,0	2,0	1,0	0,5
Estradiol-Valerat (mg)		2,0	1,0	
Transdermales 17β-Estradiol (mcg)	100	50	25	14**

Bioäquivalenz nicht untersucht.
*Verfügbare Dosierungen variieren je nach Land.
**Nur ein perorales (0,9 mg CEE) respektive transdermales (14 mcg 17β-Estradiol) Produkt in USA erhältlich. 14 mcg 17β-Estradiol ist nur zur Osteoporose-Prävention indiziert.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Martin Birkäuser, Gartenstrasse 67, CH-4052 Basel, Schweiz, E-mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

*Übersetzung aus dem englischen Originaltext durch den Autor: Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. Updated Recommendations Group: Chair: M. H. Birkhaeuser, Switzerland; Secretary: N. Panay, UK; D. F. Archer, USA; D. Barlow, UK; H. Burger, Australia; M. Gambacciani, Italy; S. Goldstein, USA; J. A. Pinkerton, USA; D. W. Sturdee, UK. Climacteric 2008; 11: 108–23.

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Merkpunkte:

- Bei den meisten Frauen sind der Nutzen einer Hormontherapie auch bei niedrigerer als der bisher üblichen Dosis erhalten, wodurch Nebenwirkungen und Risiken minimiert werden.
- Bei der Beratung von Patienten sollten die Risiken besser in absoluten Zahlen als in Prozenten des relativen Risikos angegeben werden, um unnötige und alarmierende Fehlinterpretationen zu vermeiden.

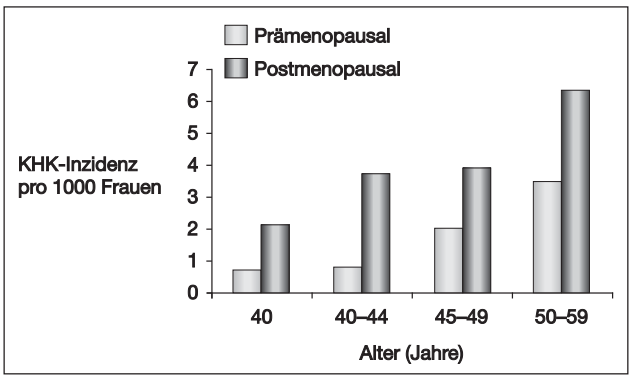

Abbildung 1: Prämature Menopause erhöht das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen (KHK). Mod. nach Framingham Study, DHEW No. 74, 1974.

Indikationen für eine HET

Ob eine HET eingesetzt werden soll oder nicht, muss Teil einer allgemeinen präventiven Gesundheitsstrategie sein, welche eine Beratung zur Lebensführung, zur Ernährung, zur körperlichen Betätigung, zum Rauchen und zur Alkoholeinnahme mit einschliesst. Das Ziel ist die allgemeine Gesundheitserhaltung während der Postmenopause. Für die Behandlung von Frauen mit mäßigen bis schweren klimakterischen Symptomen und einer durch einen Östrogenmangel bedingten, anders nicht zu verbessernden Beeinträchtigung der Lebensqualität bleibt in der Peri- und frühen Postmenopause eine HET die erste Wahl bei jedem Therapievorschlag, ausser es liegen Kontraindikationen vor.

Klimakterisches Syndrom

Fehlregulationen der Vasomotorik und des autonomen Nervensystems, wie z. B. Wallungen, Schweissausbrüche, Schlafstörungen und Palpitationen, können durch eine HET erfolgreich behoben und andere Symptome wie Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, sexuelle Dysfunktion und depressive Verstimmung verbessert werden. Oft unterschätzt wird die günstige Wirkung einer HET auf unspezifische Gelenk- und Gliederschmerzen. Die erfolgreiche Behandlung dieser Beschwerden beeinflusst die Lebensqualität günstig.

Urogenitale Atrophie

Atrophie-bedingte Veränderungen des Urogenitaltrakts und deren Konsequenzen, z. B. vaginale Trockenheit, Dyspareunie, häufiges Wasserlösen und Drangsymptome werden durch eine Östrogentherapie verbessert. Wenn eine Verordnung von Östrogenen allein zur Behandlung solcher lokaler Symptome erfolgt, sollten lokale niedrig dosierte Östrogenpräparate als Methode der Wahl eingesetzt werden.

Zu beachten ist, dass einige Frauen trotz systemischer HET weiterhin urogenitale Symptome verspüren, sodass hier eine zusätzliche vaginale (lokale) Östrogenbehandlung empfehlenswert ist.

Vorzeitige und frühe Menopause

Eine vorzeitige (vor dem 40. Altersjahr) und eine frühe Menopause (vor dem 45. Altersjahr) sind mit einem erhöhten Osteoporose-Risiko und nach den Daten der Framingham-Studie mit einem Anstieg für koronare Herzkrankheiten (KHK, s. Abbildung 1) verbunden. Frauen mit vorzeitiger und früher Menopause sollten im Normalfall ihre HET mindestens bis zum mittleren normalen Menopausenalter (51 Jahre) fortführen, ohne dass dadurch das Risiko für Karzinome im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen mit noch erhaltener Ovarialfunktion ansteigt. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es allerdings für diese Altersgruppe keine prospektiven Daten zur bestmöglichen Form der HET. Angesichts deren Fehlens sollten die Hormonpräparate entsprechend der individuellen Risikofaktoren gewählt und Verabreichungsschemen eingesetzt werden, mit denen die betroffenen Frauen sich subjektiv wohl fühlen, sodass die regelmäßige Anwendung der HET und somit die Compliance gewährleistet sind. Die bei Frauen mit vorzeitiger Menopause benötigten Dosierung sind in der Regel vor allem zu Beginn höher als diejenigen, welche bei Frauen mit zeitgerechter Menopause im Alter von 51 bis 52 Jahre eingesetzt werden.

Eine kombinierte hormonale Kontrazeption („Pille“) ist zu Beginn für Frauen mit vorzeitiger Menopause eine mögliche Alternative. Auch kann eine Kontrazeption in der menopausalen Übergangszeit bei fehlendem Kinderwunsch deshalb noch notwendig sein, da auch bei bereits zeitweise erhöhten Serum-FSH-Werten eine Follikelreifung eintreten kann. Oft finden es jüngere Frauen auch annehmbarer, zu Beginn eine kontrazeptive Pille anstelle einer klassischen HET zu gebrauchen, damit sie sich nicht von anderen gleichaltrigen Frauen unterscheiden. Das pillenfreie Intervall kann weggelassen und ein Langzyklus eingesetzt werden, um die in der Pillenpause wieder auftretenden klimakterischen Beschwerden zu vermeiden und das Blutungsmuster zu vereinfachen.

Merkpunkt:

- Bei Frauen mit vorzeitiger oder früher Menopause muss eine HET sowohl zum Erhalten der Lebensqualität als auch zur Primärprävention von Osteoporose und von Herz-Kreislauf-Erkrankungen empfohlen werden.

Wirkung auf die postmenopausale Osteoporose

Die notwendigen, aber oft nicht ausreichenden Maßnahmen zur Prävention und Behandlung der postmenopausalen Osteoporose schließen regelmäßige körperliche Übungen oder Krafttraining, Nichtrauchen, eine genügende Kalziumzufuhr und adäquate Vitamin D-Spiegel mit ein. Die günstige Wirkung

auf die Knochenmasse ist daher bei jeder Anwendung einer HET ein maßgeblicher zusätzlicher Nutzen für Frauen mit klimakterischen Symptomen.

Die HET senkt auch bei gesunden Frauen ohne besondere Risikofaktoren die Inzidenz von Frakturen der Wirbelkörper und des Schenkelhals, wie dies durch randomisierte placebokontrollierte Studien gesichert ist. Auch für niedrige und ultraniedrige Dosierungen einer HET wurde nachgewiesen, dass sie den postmenopausalen Knochenverlust verhindern. Das Ausmaß der Reduktion ist nur leicht geringer als dasjenige, welches unter Standarddosierungen gesehen wird. Allerdings könnten unter niedriger Dosierung mehr Nonresponders beobachtet werden. Zudem liegen zur Zeit für niedrige Dosierungen noch keine prospektiven Daten zur Frakturprävention vor. Deren präventive Wirkung muss daher überwacht werden. Einige Gestagene potenzieren die Wirkung der Östrogene auf den Knochen.

Der Beginn einer HET nach dem Alter von 60 Jahren mit dem einzigen Ziel einer Prävention Osteoporose-bedingter Frakturen ist als Therapie der ersten Wahl nicht zu empfehlen. Die Fortführung einer HET zur Frakturprävention nach dem Alter von 60 Jahren muss individualisiert werden. Dabei sind der Wunsch der Patientin, persönliche Risikofaktoren und spezielle Überlegungen zu den heute erhältlichen niedrigeren Dosierungen zu berücksichtigen.

Die HET ist als gute therapeutische Option bei postmenopausalen symptomatischen und asymptomatischen Frauen unter dem Alter von 60 Jahren zu berücksichtigen, wenn es um die Osteoporoseprävention und die Reduktion des Frakturrisikos geht. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer langfristigen Gabe von selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) und Bisphosphonaten wurden bei jüngeren postmenopausalen Frauen nicht ausreichend untersucht. Hingegen können Bisphosphonate vor allem bei Frauen über 60 Jahren mit und ohne einer Anamnese von osteoporotischen Frakturen zur Behandlung der Osteoporose eingesetzt werden. Neben den Bisphosphonaten gibt es zahlreiche andere Substanzen, welche für die Osteoporosebehandlung eingesetzt werden, auf die aber in diesen Richtlinien nicht eingegangen werden kann.

Merkpunkt:

- Die HET muss bei postmenopausalen Frauen unter dem Alter von 60 Jahren als Behandlung der ersten Wahl empfohlen werden wenn ein Risiko für osteoporotische Frakturen vorliegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit alternativer Präparate in dieser Altersgruppe fehlen.

Wirkung auf das kardiovaskuläre System

Der Einsatz von Östrogenen bringt bei gesunden postmenopausalen Frauen keinerlei Risiken für eine koronare Herzkrankheit mit sich, wenn die HET innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Menopause oder unter dem Alter von 60 Jahren begonnen wird. Nach neueren Reanalysen des kombinierten

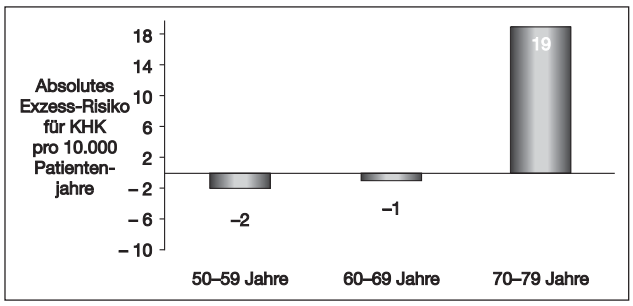

Abbildung 2: Hormonersatztherapie (HRT) und koronare Herzerkrankung (KHK): altersgemäßes absolutes Risiko. Mod. nach Rossouw J, et al. JAMA 2007; 297: 1465–77.

Östrogen/Gestagen-Armes der Womens Health Initiative (WHI) erklärt sich das in der Gesamtpopulation erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen dadurch, dass das Risiko in der ältesten Kohorte derjenigen Frauen erhöht ist, welche ihre HRT neu im Alter von über 70 Jahren begonnen haben. In dieser Gruppe wurden 19 zusätzliche Fälle pro 10.000 Frauen pro Jahr beobachtet. Hingegen fand sich kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei der jüngsten Kohorte der unter 60-jährigen. In dieser Altersgruppe kam es sogar zu einer signifikanten Senkung der totalen und damit auch der kardiovaskulären Mortalität um 30 % (10 Todesfälle weniger pro 10.000 Frauen pro Jahr, siehe Abbildung 2).

In der Kohorte der hysterektomierten Frauen wurde in der WHI unter alleiniger Östrogengabe eine signifikante Senkung des Scores für die koronare Kalzifizierung beobachtet (83,1 versus 123,1; p = 0,02, RANK-Test), wenn die Östrogenbehandlung vor dem Alter von 60 Jahren begonnen wurde. Der Kalzifizierungs-Score ist eine indirekte Messung der vorhandenen Atherosklerose mittels Computertomographie. Diese unter Östrogenen gemessenen Werte unterstützen einen möglichen präventiven Nutzen einer Hormongabe für koronare Herzkrankheiten bei früh postmenopausalen Frauen, ohne dass dies heute eine Indikation für eine HET ist.

Die Entwicklung einer Atherosklerose und somit des Risikos für koronare Herzkrankheiten korreliert bei postmenopausalen Frauen mit der Dauer des Östrogenmangels. Die HET hat wahrscheinlich einen günstigen Effekt auf die Arterien, wenn sie bald nach der Menopause im sogenannten „günstigen Fenster („Window of Opportunity"; Tabelle 2 und Abbildung 3) begonnen wird.

Diese Resultate in der jüngsten Kohorte der WHI Studie (Altersgruppe 50–59 Jahre oder Beginn der HET innerhalb der ersten zehn Jahre seit der Menopause) bestätigen frühere Evidenz:

- ein günstiger Effekt auf die kardiovaskulären Risikofaktoren, die Gefäßstruktur und Endothelfunktion in nicht-arteriosklerotischen Gefäßen,
- eine verminderte Insulinresistenz und Verminderung des Risikos eines Diabetes,
- den präventiven Nutzen einer HET für KHK in der Mehrzahl der präklinischen Arbeiten und der Beobachtungsstudien.

Bei älteren postmenopausalen Frauen ist der Beginn einer systemischen HRT zum Zweck einer sekundären kardiovaskulären Prävention nach Myokardinfarkt und bei vorbestehender

Tabelle 2: Koronare Ereignisse mit nichtkonjugierten equinen Östrogenen (CEE) oder Placebo bei Frauen im Alter von 50–59 Jahren zu Beginn und nach 7 Jahren Therapie (aus Women's Health Initiative study; Hsia J, et al. Arch Intern Med 2006; 166: 357–65)

Koronares Ereignis	CEE	Placebo	HR (95 % CI)
KHK (MI oder Herztod)	21	34	0,63 (0,36–1,08)
CABG oder PCI	29	52	0,55 (0,35–0,86)
MI, Herztod, CABG und PCI	42	65	0,66 (0,44–0,97)
MI, Herztod, CABG, PCI und Angina	46	70	0,66 (0,45–0,96)

KHK = koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt, CABG = Coronary Artery Bypass Grafting, PCI = Perkutane koronare Intervention

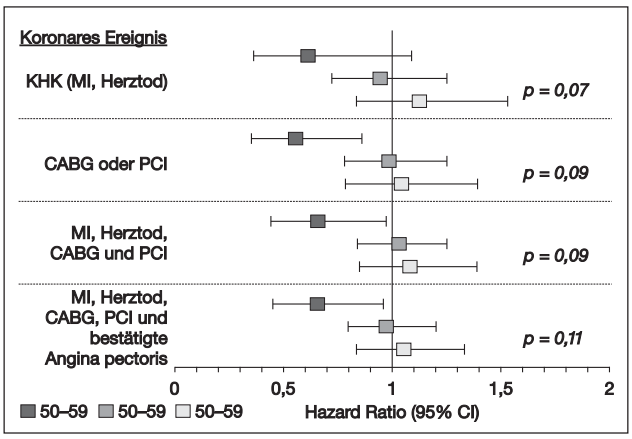

Abbildung 3: Koronare Ereignisse mit konjugierten equinen Östrogenen (CEE) allein oder mit Placebo nach Alter bei Baseline. KHK = Koronare Herzerkrankung, MI = Myokardinfarkt, CABG = aortokoronare Bypassoperation, PCI = perkutane koronare Intervention. Mod. nach Hsia J, et al. Arch Intern Med 2006; 166: 357–65.

koronarer Herzkrankheit nicht indiziert (s. Abbildung 2). Die vaginale Gabe von Östrogenen zur Behandlung von urogenitaler Atrophie und von Atrophie-bedingten Symptomen wie einer Dyspareunie führt aber auch bei diesen Patientinnen zu keinen Problemen.

Die differenzierte Wirkung der verschiedenen Gestagene auf die vaskuläre Funktion wurde noch nicht geklärt. Zur Zeit liegen erst präliminäre Daten von In-vitro- und In-vivo- Experimenten vor, welche suggerieren, dass die verschiedenen Gestagene unterschiedliche Wirkungen auf das Gefäßsystem haben könnten.

Neue Studien, wie z. B. die Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) und der Early-versus-Late-Intervention-Trial-with-Estradiol (ELITE), wurden zur Untersuchung von kardiovaskulären Surrogat-Markern für das kardiovaskuläre Risiko (z. B. die Intima-Media-Dicke an der Arteria carotis) bei jungen postmenopausalen Frauen unter niedrig dosierter oraler oder transdermaler HET begonnen.

Merkpunkt:

- Bei jungen gesunden postmenopausalen Frauen kann eine HET ohne Angst vor einem erhöhten kardiovaskulären Erkrankungsrisiko begonnen werden, wenn sie klinisch indiziert ist.

Risiko für venöse Thromboembolien und Schlaganfälle

Venöse Thromboembolien

Epidemiologische Studien lassen eine Beziehung zwischen der Östrogendosis und dem Risiko für thromboembolische Ereignisse und für Schlaganfälle vermuten: eine Verminderung der Dosierung resultiert in einer Abnahme der entsprechenden Risiken.

Verschiedene Beobachtungs- und Interventionsstudien haben gezeigt, dass eine perorale HET das Risiko venöser Thromboembolien gesamthaft ums Zwei- bis Dreifache erhöht. Das Risiko für venöse Thromboembolien steigt mit dem Alter und dem Gewicht an. In der randomisierten, kontrollierten WHI-Studie betrug in der Altersgruppe von 50–59 Jahren die Anzahl von zusätzlichen Fällen venöser Thromboembolien über eine Periode von fünf Jahren ungefähr zwei bis sechs Fälle pro 1000 Frauen. Diese zusätzlichen Fälle traten ausschließlich während der ersten zwei Jahre nach Behandlungsbeginn und nur bei Frauen mit einem BMI über 25 auf.

Das Risiko von thromboembolischen Erkrankungen ist in Beobachtungsstudien bei Frauen unter transdermaler Östrogenbehandlung nicht signifikant erhöht. Eine HET ist im allgemeinen kontraindiziert, wenn sich in der persönlichen Anamnese eine tiefe Venenthrombose findet, da das Risiko eines Rezidives signifikant erhöht ist. Allerdings kann bei starken, auf andere Weise nicht behandelbaren Symptomen in Zusammenarbeit mit dem Menopausespezialisten und dem Gerinnungsspezialisten nach vorheriger Abklärung die Option einer HET diskutiert werden (z. B. transdermale Östrogengabe in niedriger Dosierung).

Ischämische zerebrovaskuläre Insulte

Der Einsatz einer HET bei Frauen unter dem Alter von 60 Jahren ist nicht mit einem erhöhten Risiko zerebrovaskulärer Insulte verbunden. Insgesamt zeigte die WHI unter der Gabe einer Kombination von konjugierten equinen Estrogenen (CEE, 0,625 mg pro Tag) mit Medroxyprogesteronacetat (MPA, 2,5 mg pro Tag) in allen Altersgruppen zusammengenommen nur eine geringe Zunahme von ischämischen zerebrovaskulären Insulten. Das absolute zusätzliche Risiko von zerebrovaskulären Insulten betrug über den Zeitraum von fünf Behandlungsjahren vier zusätzliche Fälle auf 1000 Frauen. Dieses so erhöhte Risiko galt aber allein für die beiden älteren Kohorten von WHI-Teilnehmerinnen (60–69 Jahre und 70–79 Jahre). Der Beginn einer HET bei Frauen unter 60 Jahren ist nicht mit einen Anstieg des Risikos für Schlaganfälle verknüpft.

Merkpunkt:

- Frauen mit dem Wunsche nach einer HRT benötigen eine individuelle Beratung, wenn sie potentielle oder bestätigte Risikofaktoren für venöse Thromboembolien oder zerebrovaskuläre Insulte aufweisen. In diesen Situationen sollte eine transdermale HRT den oralen Formulierungen vorgezogen werden.

Andere Effekte einer HRT

Gewichtszunahme und Verschiebungen in der Verteilung des Fettgewebes, wie sie bei postmenopausalen Frauen in der Regel beobachtet werden, sind mit dem Älterwerden verknüpft und nicht die Folge einer HET. Bei Frauen unter HET ist die Gewichtszunahme sogar geringer als bei Frauen ohne HET, da Östrogene das Auftreten einer zentralen Adipositas und den Verlust der Lean Body Mass verlangsamen oder verhindern können.

Andere mögliche günstige Wirkungen einer HRT beinhalten eine Verbesserung der Qualität von Bindegewebe, Gelenken und Zwischenwirbelscheiben. Einige klinische Untersuchungen lassen bei postmenopausalen Frauen mit einem Beginn der HET nahe der Menopause vermuten, dass Östrogene das Risiko eines Morbus Alzheimer vermindern könnten.

Andere hormonale Behandlungen

Tibolon

Tibolon ist ein synthetisches Steroidhormon und eine „Prodrug", dessen aktive Metaboliten eine östrogene, gestagene und androgene Aktivität besitzen. Eine kürzlich erschienene Studie bestätigt die endometriale Sicherheit über zwei Jahre.

Tibolon lindert menopausale Symptome und gilt bei Frauen mit Libidoverminderung als einer klassischen HET überlegen. Tibolon schützt den Knochen. Kürzlich wurde nachgewiesen, dass Tibolon bei einer älteren Population (mittleres Alter 68 Jahre) das Auftreten von Wirbelkörperfrakturen senkt. Tibolon scheint eine geringe Zunahme an zerebrovaskulären Insulten zur Folge zu haben, wenn es bei Frauen über 60 Jahren eingesetzt wird.

Hingegen liegen keine Berichte über einen Zusammenhang zwischen Tibolon und einem erhöhten thrombotischen Risiko vor. Tibolon könnte sogar die Thrombolyse erhöhen. Tibolon scheint eine nur minimale Wirkung auf Mastodynien und mammographische Dichte zu besitzen. Seine Sicherheit bei Frauen nach Brustkrebs wurde nach unpublizierten Daten nicht bestätigt.

SERMs (Selektive Estrogen-Rezeptor-Modulatoren)

Das SERM Raloxifen ist zur Prävention und zur Behandlung der spinalen Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Bisher wurde für SERMs noch nicht nachgewiesen, dass sie das Risiko für Schenkelhalsfrakturen senken.

Es gibt solide Evidenz dafür (A), dass Raloxifen eine Senkung des Risikos von Östrogen-Rezeptor-positiven Brustkrebserkrankungen bewirkt.

Heute verfügbare SERMs sind nicht in der Lage, klimakterische Beschwerden in der frühen Postmenopause zu verbessern, sie können klimakterische Beschwerden sogar verstärken. SERMs besitzen dieselben thromboembolischen Risiken wie eine perorale HET. SERM-Östrogen-Kombinationen werden zur Zeit mit dem Ziel untersucht, den Nutzen zu optimieren und die Risiken zu minimieren.

Gestagene

Hohe Dosen von Gestagenen (5–10 mg Nortesteronazetat, 10–20 mg Medroxyprogesteronazetat oder 40 mg Megestrolazetat pro Tag) senken Wallungen wirkungsvoll. Deren langfristige Sicherheit und insbesondere ihre Langzeitwirkung auf die Brust wurden bisher noch nicht belegt.

Androgene

In der Regel genügt eine alleinige HET für die Aufrechterhaltung eines normalen Sexuallebens. Eine Androgen-Ersatztherapie sollte beim Fehlen anderer Ursachen bei Frauen mit klinischen Zeichen und Symptomen einer Androgen-Insuffizienz, wie z. B. einer HSDD (Hypoactive Sexual Desire Disorder), oder einem diffusen Energiemangel, schlechter Lebensqualität und allgemeinem Unwohlsein trotz HET in Betracht gezogen werden. Eine Androgen-Ersatzbehandlung ist vor allem bei Frauen nach bilateraler Ovarektomie wichtig, wo 50 % der Testosteron-Produktion verloren gehen.

Testosteron-Implantate, -Crèmes und -Gels sind in einigen Ländern zum Einsatz bei Frauen seit mehreren Jahren zugelassen worden, doch fehlen solide Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten. Ein neues 300 µg-Testosteron-Pflaster ist heute in einigen europäischen Ländern (leider nicht in der Schweiz) verfügbar und kann als zugelassene Option bei Frauen nach chirurgischer Menopause zusammen mit Östrogenen eingesetzt werden. Weiterführende Studien sind noch nicht abgeschlossen.

In einigen europäischen Ländern wird ein Dihydrotesteron-(DHT-) Gel zur Behandlung von Frauen mit Libido-Abnahme eingesetzt. Im Gegensatz zu Testosteron kann DHT nicht aromatisiert und daher nicht in Östrogene umgewandelt werden.

Die Evidenz für Nutzen und Sicherheit von DHEA (Dehydroepiandrosteron) ist außer bei Frauen mit Nebennierenrindeninsuffizienz ungenügend belegt. Kommerziell erhältliche DHEA-Präparate sind im allgemeinen schlecht charakterisiert, und weisen nach den durchgeführten Messungen einen stark unterschiedlichen Hormongehalt auf.

Merkpunkte:

- Menopausale Frauen (insbesondere nach bilateraler Ovariektomie), die sich über einen störenden Libidoverlust (HSSD, Hypoactive Sexual Desire Disorder) und/ oder eine unerklärte Müdigkeit und Energiemangel beklagen, sollten über die Möglichkeit einer Androgensupplementation beraten werden.
- Die langfristige Sicherheit einer Androgenbehandlung wurde bisher nicht adäquat untersucht.

Mögliche nicht-hormonale Behandlungen

Selektive Serotonin/Noradrenalin-Reuptake-Hemmer

Neuroaktive Substanzen, z. B. selektive Serotonin und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs/ SNRIs), sind in der Lage, mit mäßiger Wirksamkeit vasomotorische Symptome zu dämpfen. Obschon nicht zugelassen für diese Indikation,

können sie eingesetzt werden, wenn eine HET kontraindiziert oder eine Alternative erwünscht ist, z. B. bei symptomatischen Frauen nach der Behandlung eines Mammakarzinomes.

Neuere Forschungsresultate zu einem Metaboliten von Venlafaxin (Desvenlafaxin-Succinat) haben einen Rückgang vasomotorischer Symptome und schlechter Stimmungslage gezeigt, wobei gleichzeitig das Problem der Nausea vermindert ist, das mit traditionellen SSRIs/ SNRIs häufig angetroffen wird. Bisher ist Desvenlafaxin-Succinat für die Indikation „vasomotorische klimakterische Beschwerden“ nicht zugelassen.

Gabapentin

Kleine randomisierte klinische Studien haben für Gabapentin eine Wirksamkeit von bis zu 60 % bei der Verminderung von vasomotorischen Symptomen gezeigt.

Clonidin

Alpha-adrenerge Agonisten wie z. B. Clonidin sind zur Linderung von Wallungen nur mäßig wirksam.

Beim Einsatz von zentralnervös wirksamen Substanzen müssen die Patientinnen über die möglichen Nebenwirkungen wie Nausea, Sedation und Benommenheit aufmerksam gemacht werden. Eine progressive Einführung der Behandlung (Titration) und ein langsamer Abbau (Ausschleichen) der Therapie kann die Nebenwirkungen zu Therapiebeginn und die beim Absetzen auftretenden Rebound-Symptome reduzieren.

Merkpunkt:

- Frauen, welche eine HET vermeiden möchten oder bei welchen eine HET kontraindiziert ist, können stattdessen nicht-hormonale Präparate einsetzen, um ihre klimakterischen Symptome zu lindern. Das Ausmaß der Symptombekämpfung ist geringer als dasjenige, das mit HET erreicht wird. Es können störende Nebenwirkungen auftreten, vor allem bei Beginn und beim Absetzen der Behandlung. Langzeitdaten zu Sicherheit und Wirksamkeit fehlen.

Phyto-Östrogene und andere pflanzliche Präparate

Für den Fall, dass eine Östrogentherapie nicht erwünscht ist, nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist, wurden zahlreiche alternative Therapien vorgeschlagen. Viele dieser Alternativen sind nicht spezifisch für die Behandlung vasomotorischer Symptome zugelassen. Qualitativ gute Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit fehlen.

Einige Pflanzenextrakte können klimakterische Symptome verbessern, obschon das Ausmaß der Verbesserung meist demjenigen gleicht, was wir auch mit einem Placebo finden können.

Einige Extrakte enthalten signifikante Mengen von Substanzen mit östrogener Wirkung (sog. Phytoöstrogene), z. B. Isoflavone im Rotklee. Die Wirkung anderer Pflanzenextrakte, wie z. B. von Cimicifuga racemosa, beruht nicht auf Phytoöstrogenen.

Da die Wirkung dieser Präparate meist nicht genügend untersucht worden ist, vor allem hinsichtlich ihrer Langzeitwirkung und ihrer Sicherheit, können sie keine echten Alternativen bei der länger dauernden Behandlung von mittelschweren bis schweren klimakterischen Symptomen darstellen. Es gibt keine Daten zur Sicherheit von Phytoöstrogenen bei Frauen mit Kontraindikationen zur konventionellen HRT.

Phytoöstrogene können nach einigen Studien die Abbaurate des Knochens verlangsamen, doch wurde bisher keine Verminderung des Frakturrisikos nachgewiesen. Phytoöstrogene haben einen günstigen Effekt auf bestimmte Marker des kardiovaskulären Risikos. Allerdings wurde bisher nicht nachgewiesen, dass sie auch die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen vermindern können.

Merkpunkt:

- Frauen, die es vorziehen, Phytoöstrogene oder andere pflanzliche Präparate zur Behandlung ihrer menopausalen Symptome einzusetzen, sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass deren Wirksamkeit geringer ist als diejenige einer HET und dass ihre Qualitätskontrolle hinterfragt werden muss.

Kontraindikationen gegen eine HET (entsprechend den Angaben der meisten Gesundheitsbehörden)

Eine HET sollte unter folgenden Voraussetzungen generell nicht verordnet werden.

- Aktiver, früher behandelter oder vermuteter Brustkrebs
- Andere bekannte oder vermutete östrogenabhängige maligne Tumoren (z. B. Endometriumkarzinom)
- Unabgeklärte genitale Blutungen
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Frühere idiopathische oder akute venöse thromboembolische Erkrankung (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Aktive oder kürzlich abgelaufene arterielle thromboembolische Erkrankung (z. B. Angina pectoris, Herzinfarkt)
- Unbehandelte arterielle Hypertonie
- Aktive Lebererkrankung
- Bekannte Überempfindlichkeit auf die verordneten aktiven Substanzen oder deren Hilfsstoffe
- Porphyria cutanea tarda (eine absolute Kontraindikation)

Behandlungsbeginn

Generell muss bei allen Frauen mit vorzeitiger Menopause, unabhängig vom Ausmaß der subjektiven Symptomatik, eine HET empfohlen werden, um die Folgen eines lang dauernden Östrogenmangels zu verhindern.

Perimenopause

Die Behandlung wird durch das Ausmaß und die Art der Symptome bestimmt. Eine hormonelle Behandlung umfasst folgendes:

- Gestagengabe während der zweiten Zyklushälfte oder Einlage eines intrauterinen Systems mit Abgabe von Le-

vonorgestrel, wenn das Leitsymptom Blutungsstörungen sind.
- Sequentielle HET oder Östrogene kombiniert mit einem intrauterinen System mit Abgabe von Levonorgestrel, sobald vasomotorische Symptome auftreten.
- Niedrig-dosierte orale Kontrazeptiva unabhängig davon, ob eine Kontrazeption und/oder eine Zykluskontrolle benötigt wird.

Während der menopausalen Übergangszeit werden endogene Östrogene unregelmäßig produziert. Zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen und gleichzeitig zur Induktion regelmäßiger Abbruchblutungen sollten sequentielle Präparate gewählt werden. Der Wechsel auf eine in der Regel blutungsfreie kontinuierlich-kombinierte Östrogen/Gestagen-Behandlung soll in der Regel frühestens 1 Jahre nach der Menopause erfolgen.

Der Übergang von einer sequentiellen HET oder einer oralen Kontrazeption zu einer kontinuierlich-kombinierten HET soll immer am Ende einer Abbruchblutung vorgenommen werden. Dabei müssen sollen folgende Kriterien erfüllt sein:
- Die Patientin ist höchstwahrscheinlich postmenopausal und benötigt keine Kontrazeption mehr.
- Die Patientin sollte während der Einnahme einer sequentiellen HET regelmässige Abbruchblutungen und keine Zwischenblutungen gehabt haben.
- Oder bei der Patientin sind unter ihrer sequentiellen HET oder oralen Kontrazeption keine Blutungen mehr aufgetreten.

Postmenopause

Ein früher Beginn der HET ist bei symptomatischen Patienten von größter Bedeutung. Dies ermöglicht gleichzeitig die Behandlung der klimakterischen Symptome und einen Schutz vor den Folgen des Östrogenmangels, wie zum Beispiel einem erhöhten Osteoporoserisiko.

Empfehlungen zur Dosierung der HET

Um die Nebenwirkungen und Risiken zu minimieren, sollte die Startdosis des Östrogens der niedrigsten Dosierung entsprechen, welche die Symptome noch wirksam behandelt. Es gibt gute Evidenz dafür, dass die Reduktion der Östrogendosis das Auftreten von Nausea, Mastodynien, Hypermenorrhoe und Durchbruchsblutungen signifikant senkt.

Gesicherte wirksame Startdosierungen, von denen eine erfolgreiche Symptombekämpfung erwartet werden kann, sind bei der Mehrzahl der Frauen:
- 0,5–1,0 mg 17β-Östradiol (peroral)
- 0,3–0,45 mg konjugierte equine Östrogene (peroral)
- 25–37,5 µg Östradiol-Pflaster (transdermal)
- 0,5–1,0 mg Östradiol-Gel (transdermal)

Bei der Wahl einer Östrogenmonotherapie respektive einer sequentiellen oder kontinuierlich-kombinierten Östrogen/Gestagen-Therapie sollte die niedrigste verfügbare wirksame Dosis empfohlen werden (s. Tabelle 1).

Die Symptome sollten nach einer Behandlungsdauer von 8–12 Wochen überprüft und die HET-Dosis bei Bedarf angepasst werden. Eine Erhöhung der HET-Dosis ist bei ungefähr 20 % der Patientinnen notwendig.

Der Bedarf für eine höhere Dosierung sollte regelmäßig überprüft und wo immer möglich eine Dosisreduktion vorgenommen werden. Allerdings gibt es keine Daten mit niedrig-dosierter HET zur Frakturenprävention. Wichtig ist die Dokumentation der noch benötigten Dosis und die Vornahme von Absetzversuchen.

Jüngere Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz benötigen zu Beginn eine höhere Östrogendosis als ältere postmenopausale Frauen.

Behandlungsdauer

Die Dauer der HET hängt von der gegebenen Indikationen ab. Korrekte Indikation, Dosis und der Typus der HET sollten jährlich reevaluiert werden.

Jede willkürliche Beschränkung der Behandlungsdauer muss vermieden werden, da bei einigen Frauen die Symptome unbeschränkt fortdauern können und/oder ein signifikant erhöhtes Frakturenrisiko besteht, wodurch sich eine Langzeitbehandlung mit HET rechtfertigt. Stattdessen sollten bei älteren Frauen Überlegungen zu einer regelmäßigen Dosisreduktion angestellt werden.

Die Notwendigkeit zur Fortsetzung der Behandlung klimakterischer Symptome kann nur durch ein zeitweises Unterbrechen der Therapie oder durch eine Dosisreduktion ermittelt werden. Meist kann dies in regelmäßigen Abständen unter Berücksichtigung der Wahl der Patientin, der Risiken und des Nutzens geplant werden. Bleiben bei einem Absetzversuch erneute Symptome aus, so muss die HET nicht wieder aufgenommen werden.

Eine lokale Östrogengabe kann zur Langzeitbehandlung einer urogenitalen Atrophie notwendig sein. Die Osteoporoseprävention muss beim Entscheid miteinbezogen werden.

Verabreichungsformen

Die parenterale Verabreichungsform kann Vor- und Nachteile mit sich bringen. Wegen des Fehlens des hepatischen First-Pass-Effektes ist die nicht-orale Verabreichungsform bei Frauen mit Hypertriglyceridämie, mit Leberkrankheiten und mit Migräne vorzuziehen. Fallkontroll- und Beobachtungsstudien zeigen bei nicht-oraler Östrogen-Gabe meist einen neutralen Einfluss auf das venöse thrombotische Risiko, dies sogar bei Frauen mit Risikofaktoren wie Adipositas und Thrombophilie. Liegen ausschließlich Symptome einer urogenitalen Atrophie vor, so ist eine niedrig-dosierte vaginale Östrogengabe angezeigt.

Es ist zu beachten, dass einige Frauen mit systemischer HET weiterhin unter urogenitalen Symptomen leiden, so dass ihnen eine zusätzliche vaginale Behandlung empfohlen werden muss.

Obschon Daten zur endometrialen Sicherheit fehlen, zeigt die klinische Erfahrung, dass eine langfristige alleinige Gabe (mehr als ein Jahr) eines niedrigdosierten vaginalen Östradiol- oder Östriolpräparates vertretbar ist. Nur in einigen wenigen Ländern (z. B. Großbritannien, Australien) ist die Zulassung für diese vaginalen Östrogene auf weniger als 12 Monate beschränkt.

Überwachung der HET

Vor Behandlungsbeginn muss die Untersuchung eine vollständige Anamnese, eine körperliche Untersuchung mit Bestimmung der Körpergröße, des Körpergewichtes, des Bauchumfanges und des Blutdruckes beinhalten. Die Anamnese sollte im speziellen gezielt auf potentielle Indikationen und Kontraindikationen für eine HET ausgerichtet sein. Dazu gehören klimakterische Symptome, Blutungsanamnese sowie die persönliche und familiäre Anamnese hinsichtlich osteoporotischer Frakturen, venöser thromboembolischer Erkrankungen, Migräne, Brustkrebs und kardiovaskulärer Erkrankungen. Zusätzliche Abklärungen werden durch die so erhobene Anamnese bestimmt. Jede Patientin unter HET muss jährlich reevaluiert werden.

Zu den unter Umständen notwendigen Zusatzabklärungen gehören:

- Mammographie (Durchführungsrhythmus entsprechend der lokalen Richtlinien): Einige Frauen können unter HET eine vermehrte mammographische Dichte entwickeln, insbesondere unter höher dosierter kontinuierlich-kombinierter HET. Um bei solchen Patientinnen diagnostische Probleme zu reduzieren, kann allenfalls die HET für 2–4 Wochen vor der Durchführung der Mammographie unterbrochen werden. Allerdings fehlen ausreichende Daten, um den Nutzen dieser Strategie zu bestätigen. Das mammographische Screening sollte zumindest gleich lang weitergeführt werden wie die Anwendung der HET.
- Eine vaginale Sonographie (und allenfalls eine Endometriumbiopsie) muss erwogen werden bei: Patientinnen mit kontinuierlich-kombinierter HET, welche während der ersten 3–6 Behandlungsmonate häufig bluten, oder bei denen die Blutungen über diesen Zeitraum hinaus fortbestehen, ausnehmend stark oder verlängert sind. In diesen Fällen ist eine geeignete Abklärung in Übereinstimmung mit der lokalen Praxis empfohlen. Wird die endometriale Sicherheit bestätigt, aber die Durchbruchsblutungen bestehen fort, kann eine Senkung der Östrogen- und/oder der Gestagendosis zur Lösung des Problems führen. Eine abnorme vaginale Blutung bei Patientinnen unter sequentieller HET über mehr als drei Monate erfordert eine Abklärung und allenfalls einen Wechsel des Behandlungsschemas. Frauen, welche unter sequentieller HRT keine Abbruchblutungen haben, benötigen keine Abklärung.
- Knochendichtemessungen mit DEXA (Dual-Energy X-ray-Absorptiometrie) können für ein Langzeit-Monitoring der Skelett-Reaktion auf eine HET sinnvoll sein. Die kurzfristige Antwort kann mit Knochenmarkern beurteilt werden.

Die Indikation für eine HRT sollte jeweils bei den üblichen Jahreskontrollen überprüft werden (s. oben, Behandlungsdauer). Wenn eine HET unterbrochen wird, kann eine weitere Dosisreduktion erwogen werden. Das Osteoporose-Management sollte bei Patientinnen mit hohem Risiko für Osteoporose oder Frakturen unabhängig vom Management der klimakterischen Symptome erfolgen.

HRT und Krebs

Sexualsteroide können das Verhalten von Neoplasien unterschiedlich beeinflussen. So kann nach größeren klinischen Studien durch eine lang dauernde HET das Risiko einer Brustkrebsdiagnose erhöht, und umgekehrt dasjenige für kolorektale Karzinome gesenkt werden. Dennoch fürchten sich die meisten Frauen vor Brustkrebs mehr als vor kardiovaskulären Erkrankungen und allen anderen Karzinomformen zusammengenommen, so dass die Angst vor einem Brustkrebs die Einstellung zu einer HET entscheidend mitbestimmt.

Eine alleinige Östrogengabe erhöht das Risiko von Endometriumkarzinomen, ein Risiko, das über mehrere Jahren nach Therapieende fortbesteht. Das erhöhte Endometriumkarzinom-Risiko wird durch die gleichzeitige Gabe eines Gestagens aufgehoben. Andere Neoplasien, eingeschlossen das Zervixkarzinom, werden durch eine HET nicht beeinflusst und sind daher keine Kontraindikation für eine Hormontherapie.

Risiko der Diagnose eines Mammakarzinoms

Die Brustkrebsinzidenz wird durch eine lange Reihe verschiedener Faktoren moduliert, von denen einige kausal und andere nur assoziiert sind (s. Tabelle 3).

Die Inzidenz einer Brustkrebsdiagnose unter HET ist in der gleichen Größenordnung wie eine frühe Menarche (vor dem Alter von 11 Jahren), eine späte erste Schwangerschaft (nach 35 Jahren), Nulliparität und ein mäßiger Alkoholkonsum (≥ 20 g/Tag). Es muss beachtet werden, dass das Brustkrebsrisiko mit zunehmendem Alter ansteigt. Auch wurde festgestellt, dass das erhöhte Brustkrebsrisiko häufiger bei Frauen mit normalem (< 24 kg/m^2) als mit hohem Body Mass Index gesehen wird. Das erhöhte Risiko bei HET-Anwenderinnen ist höchstwahrscheinlich auf einen stimulierenden Effekt auf vorbestehende Krebsläsionen und weniger auf eine *de-novo*-Neubildung zurückzuführen.

Unsere Patientinnen sollten informiert werden, dass das denkbare Brustkrebs-Risiko unter der Langzeitanwendung einer

Tabelle 3: Risikofaktoren für den Brustkrebs

	Relatives Risiko
Erste Schwangerschaft > 30 Jahre	1,48
BMI > 35 vor der Menopause	0,70
BMI > 30 nach der Menopause	1,48
Alkoholeinnahme von mehr als 3 Einheiten pro Tag	1,38
Hohe Einnahme saturierter Fette	2,00
Späte Menopause (5 Jahre)	1,14
Verzehr von ¼ Grapefruit pro Tag	1,20
Aktuelle Einnahme einer HET (> 5 Jahre)	1,26–2,0*
Aktuelle Einnahme einer HET (< 5 Jahre)	1,09 (0,86–1,39)**

BMI = Body Mass Index, HET = Hormon-Ersatz-Therapie

Daten aus: *Collaborative Groupe on Hormonale Factors in Breast cancer. Lancet 1997; 350: 1047; **WHI, no prior HRT. JAMA 2003; 289: 3243–53: kein signifikanter Risikoanstieg

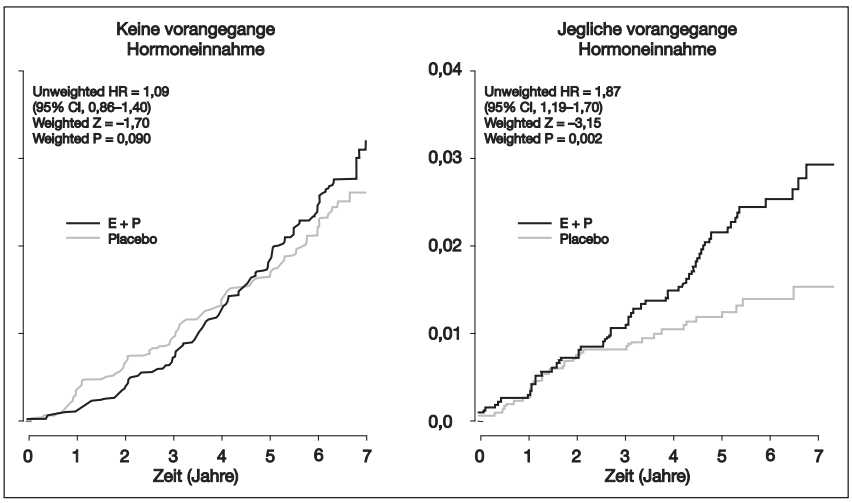

Abbildung 4: Invasive Brustkrebs-Raten im Behandlungsarm bei vorangegangener Hormoneinnahme. E + P = Östrogen u. Progesteron, HR = Hazard Ratio, CI = Konfidenzintervall. Mod. nach Anderson GL, et al. Maturitas 2006; 55: 103–15.

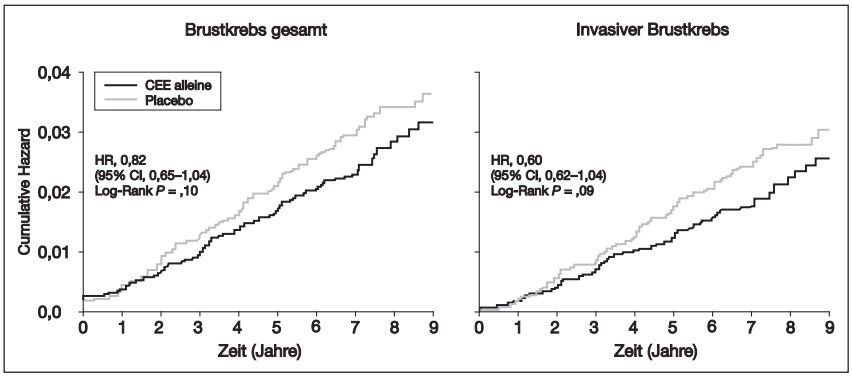

Abbildung 5: Kumulative Hazard-Ratio für Brustkrebs insgesamt sowie invasives Mammakarzinom. CEE = konjugierte equine Östrogene, CI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio. Mod. nach Stefanick ML, et al. JAMA 2006; 295: 1647–57.

HET (in der WHI > 7 Jahre) klein ist und mit dem Risiko zu einer Verzögerung des Menopauseneintritts um 1 Jahr verglichen werden kann. Die WHI fand über eine Beobachtungszeit von 7 Jahren bei Frauen ohne frühere Einnahme einer HRT keine Zunahme des Brustkrebsrisikos (Abb. 4).

Das Brustkrebsrisiko wird durch die totale Dauer einer Einwirkung von sowohl endogenen als auch exogenen Östrogenen und Gestagenen beeinflusst. Bestimmte Gestagene können unter Umständen das Risiko einer östrogenabhängigen Proliferation des Brustgewebes fördern.

Die Inzidenz der Brustkrebsdiagnose ist durch eine Langzeiteinnahme von Östrogenen und mehr noch durch die langfristige Behandlung mit einer Östrogen/Gestagen-Kombination erhöht. Ob alle Gestagene mit einer Zunahme des Brustkrebsrisiko verbunden sind, ist zur Zeit unklar. Es gibt aber Hinweise dafür, dass Unterschiede zwischen den verschiedenen Östrogenen, den synthetischen Gestagenen und dem natürlichen Progesteron hinsichtlich ihrer Wirkung auf das Brustkrebsrisiko bestehen, doch werden zur Bestätigung dieser Hypothese noch zusätzliche Studien benötigt.

Bei hysterektomierten Frauen fand sich im Östrogen-Monotherapie-Arm der WHI keine erhöhte Brustkrebsinzidenz. Die WHI zeigte eine statistisch signifikante Abnahme der Brustkrebsdiagnose bei regelmäßigen Anwenderinnen ohne vorhergehende Östrogeneinnahme (Abb. 5). Auch die Nurses' Health Studie berichtet über keine Zunahme des Brustkrebsrisikos bei alleiniger Östrogeneinnahme bis zu 15 Jahren.

Es gibt keine Evidenz für eine erhöhte Inzidenz von Mammakarzinomen bei denjenigen Frauen unter einer HET, welche in der WHI-Studie zusätzlich bekannte Risikofaktoren aufwiesen, wie z. B. positive Familienanamnese, Alter, erhöhter Gailscore, wenn sie mit Frauen unter Placebo verglichen wurden.

In den Studien mit geringer Zunahme der Inzidenz von Brustkrebsdiagnosen bei Frauen unter Langzeitbehandlung mit Östrogenen allein oder einer Östrogen/Gestagenkombination war diese nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden (Abb. 6).

Wenn wir die Fortführung einer HET bei jungen symptomatischen Frauen diskutieren, müssen die Vorteile einer anhaltenden Befreiung von Symptomen und das mögliche Senken des Risikos von Frakturen, KHK und Demenz den möglichen Risiken, insbesondere Brustkrebs, gegenübergestellt werden. Dies ist insbesondere bei einer Langzeitbehandlung wichtig, wenn altersbedingt die Risiken für KHK, Schlaganfälle und Demenz zunehmen. Nach allen größeren Studien beträgt das mittlere Risiko eines Mammakarzinoms zusammengenommen weniger als 0,1 % pro Jahr.

Nach Therapieende kehrt jedes erhöhte Brustkrebsrisiko auf das Niveau zurück, welches sich bei Frauen findet, die nie eine HET benützt hatten.

Die meisten Beobachtungs-Studien haben berichtet, dass ein bei Frauen unter HET diagnostiziertes Mammakarzinom eine bessere Prognose besitzt als Tumoren bei Frauen ohne Hormoneinnahme. Andererseits zeigte die WHI, dass bei HET-Anwenderinnen die Tumore im Durchmesser etwas größer sind und die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen etwas höher liegt als bei Nichtanwenderinnen. Die WHI erlaubt aber keine Aussage zur Überlebenszeit.

Neuere Daten, welche in bestimmten (aber nicht allen) Krebsregistern der USA eine Abnahme in der Inzidenz des Brustkrebses nach der ersten Publikation zur WHI-Studie zeigten, wurden in Beziehung zu einem messbaren Rückgang in der Verschreibung von HET gebracht. Dieses Phänomen wurde aber in anderen Ländern wie z. B. England nicht gesehen, und begann auch in den USA bereits in den Jahren vor der Erstpublikation zur WHI, sodass diese Verknüpfung kontrovers ist. In England fand sich bereits nach 1999 ein kleiner Rückgang

bei der Inzidenz der Brustkrebsdiagnosen, also einige Jahre bevor die Resultate der WHI bekannt waren.

Eine erhöhte Dichte der Brust kann die Sensitivität der mammographischen Diagnose beeinträchtigen. Die verschiedenen Verabreichungsformen einer HET (Östrogenmonotherapie, sequentielle HET oder kontinuierlich-kombinierte HET) führen zu einer unterschiedlichen Häufigkeit einer erhöhten mammographischen Dichte (entsprechend ca. 5 %, 15 %, respektive 30 % der behandelten Frauen). Die ultra-niedrig-dosierte HET (0,5 mg orales 17-beta-Östradiol kombiniert mit 0,1 mg Norethisteronazetat pro Tag oder 14 µg transdermales 17-beta-Östradiol pro Tag) und Tibolon induzieren keine Zunahme der mammographischen Dichte.

Es gibt keine Daten, die für einen Kausalzusammenhang zwischen einem durch eine HET ausgelösten Anstieg der mammographischen Dichte und dem Brustkrebsrisiko sprechen. Es gibt keine Berichte darüber, dass eine niedrig-dosierte vaginale Östrogenbehandlung das Brustkrebsrisiko erhöht.

Merkpunkte:

- Junge postmenopausale Frauen, welche erstmals eine kombinierte HET beginnen, sollten darüber informiert werden, dass nach den heutigen Daten das Brustkrebsrisiko in den ersten sieben Jahren einer Hormongabe nicht ansteigt.
- Hysterektomierte Frauen unter alleiniger Östrogengabe weisen kein erhöhtes Brustkrebsrisiko auf. Bei einigen könnte sich nach der WHI sogar eine geringe Risikoreduktion ergeben.

Risiko der Diagnose von Endometriumkarzinomen

Frauen mit einem intakten Uterus, welche mit Östrogen behandelt werden, sollten zusätzlich ein Gestagen zum Schutz des Endometriums erhalten. Gestagene werden hingegen bei Frauen nach Hysterektomie nicht benötigt, außer bei solchen mit der Anamnese einer schweren Endometriose. Gestagene schützen das Endometrium vor dem Proliferationseffekt einer alleinigen Östrogenverabreichung.

Gelegentlich werden nicht-opponierte erhöhte Östrogenspiegel bei prä- und perimenopausalen Frauen gesehen, die nicht regelmäßig ovulieren. Ein erhöhter endogener Östrogenspiegel wird auch bei adipösen postmenopausalen Frauen gefunden. Alle diese Situationen sind mit einem erhöhten Risiko von Endometrium-Hyperplasie und/oder -Karzinomen verbunden. Die Verabreichung eines Gestagens minimiert dieses Risiko.

Bei Patientinnen unter HET kann ein Schutz gegen Endometriumhyperplasie allein durch eine sequentielle oder kontinuierliche Gestagenverabreichung erzielt werden. Bei sequentieller Behandlung sollten die Gestagene in adäquater Dosierung für 14 Tage pro Monat verabreicht werden. Nach einigen Daten besteht ein erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome bei langfristigem sequentiellem Einsatz. Die Langzeitdaten zum Endometrium-Schutz unter dem sogenannten „Langzyklus“

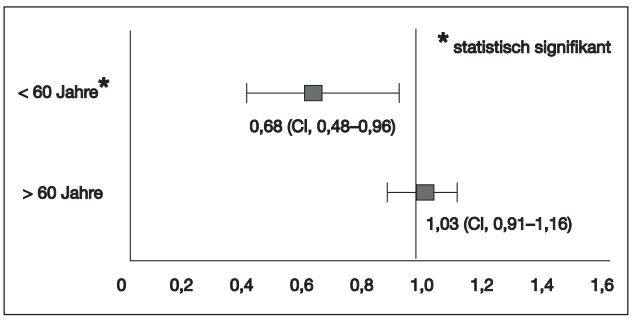

Abbildung 6: Gesamtmortalität (Odds ratio) in Verbindung mit einer Hormontherapie bei jüngeren und älteren Frauen. Daten einer Metaanalyse von 23 Studien mit 39.049 Teilnehmerinnen mit einem Follow-up von 191.340 Patientinnenjahren. Mod. nach Salpeter SR, et al. J Gen Intern Med 2004; 19: 791–804.

(Gestagen nur alle drei Monate über jeweils 14 Tage) sind uneinheitlich.

Die kontinuierlich-kombinierte HET ist mit einer niedrigeren Inzidenz von Endometriumhyperplasien und -Karzinomen verbunden, als dies in der unbehandelten Normalbevölkerung gesehen wird. Das Östrogen-induzierte vermehrte Risiko von Endometriumkarzinomen besteht für mehrere Jahre nach Absetzen der Östrogenmonotherapie fort.

Die lokale intrauterine Verabreichung einer 20 µg-Levonorgestrel-Spirale kann einen adäquaten Endometriumschutz gewähren, wobei hohe Amenorrhoe-Raten bei nur minimalen gestagenen Nebenwirkungen erzielt werden. Das intrauterine Levonorgestrel-System ist aber in bestimmten Ländern nicht verfügbar und nicht überall als Standardbehandlung akzeptiert. So ist sein Einsatz als Gestagenkomponente einer HET in den Vereinigten Staaten immer noch ein „off-label use“. Es gibt keine prospektiven klinischen Daten für die Wirkung des intrauterinen Levonorgestrel-Systems auf das Brustkrebsrisiko, wenn es als Gestagen-Komponente bei einer systemischen Östrogentherapie eingesetzt wird.

Eine alleinige niedrig und ultra-niedrig dosierte Östrogenbehandlung wird heute wegen des auch hier möglicherweise erhöhten Risikos für Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinom nicht empfohlen. Um festzustellen, ab welcher genauen Dosierung und Dauer der Östrogengabe es möglich sein könnte, die Gestagenkomponente mit genügender Sicherheit wegzulassen, werden weitere Daten benötigt.

Merkpunkte:

- Es wird heute empfohlen, dass eine Östrogengabe auch bei ultra-niedriger Dosierung durch eine adäquate Dosis eines Gestagens ausbalanciert werden sollte, um die Risiken von Endometriumhyperplasien und -Karzinomen zu minimieren.
- Wie für Östrogene wird auch für Gestagene empfohlen, die minimale wirksame Dosis einzusetzen, um Nebenwirkungen und Risiken möglichst klein zu halten.

Risiko der Diagnose eines Ovarialkarzinoms

Die vorliegenden prospektiven randomisierten Studien haben kein erhöhtes Risiko von Ovarialkarzinomen unter HET auf-

gezeigt. Andererseits haben bestimmte retrospektive Beobachtungs-Studien die Möglichkeit vermuten lassen, dass ein kleiner Anstieg des Risikos beim Langzeitgebrauch einer HET möglich sein könnte.

Andere Karzinome

Es gibt unter HET keine Zunahme des Risikos für Zervixkarzinome.

Eine kombinierte perorale HET kann das Risiko von kolorektalen Karzinomen senken. In der WHI hatten postmenopausale Frauen unter kombinierter HRT eine statistisch signifikante Reduktion in der Inzidenz kolorektaler Karzinome, wobei die größte Reduktion bei der ältesten Gruppe von Studienteilnehmerinnen erfolgte. Dies bestätigt die Resultate verschiedener früherer Beobachtungsstudien. Überraschenderweise findet sich im Arm der WHI-Studie mit CEE-Monotherapie keine Risikosenkung, in der ältesten Studienkohorte (71–79 Jahre) lässt sich sogar ein erhöhtes Risiko für kolorektalen Karzinomen vermuten.

Wichtigste Empfehlungen

Die gültigen Regeln beim Management der Postmenopause beinhalten folgendes:

1. Diskussion über Maßnahmen der Lebensführung, der HET und mögliche Alternativen bei der Erstkonsultation.
2. Die Behandlung sollte individualisiert werden, um den Nutzen, die möglichen Risiken sowie die Präferenzen der Patientin zu respektieren.
3. Die Hauptindikation einer HET ist die Bekämpfung der klimakterischen Symptome.
4. Neue Daten zum Nutzen einer HET in der Osteoporose-Prävention unterstützen die Meinung der Menopausen-Gesellschaften, dass eine HET bei gegebener Indikation eine Therapie der ersten Wahl bei Frauen in der frühen Postmenopause ist.
5. Die HET sollte mit der niedrigsten wirksamen Dosis begonnen und wenn nötig gesteigert werden. Für niedrige und ultraniedrige Dosierungen wurde die Wirksamkeit bei der Behandlung menopausaler Symptome aufgezeigt.
6. Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz benötigen üblicherweise höhere Dosierungen als diejenigen, die bei der Frau mit zeitgerechter Peri- und Postmenopause eingesetzt werden.
7. Eine willkürliche Beschränkung der Behandlungsdauer ist zu vermeiden. Nutzen, Risiken und Präferenzen der Patientin müssen mindestens jährlich besprochen werden.
8. Die Diskussion der Nutzen und Risiken sollte mit Hilfe von absoluten Zahlen und eingetretenen Ereignissen und nicht mit prozentualen Veränderungen (relativen Risiken) erfolgen.
9. Das absolute Risiko einer Brustkrebsdiagnose unter HET war in der WHI-Studie bis zu sieben Jahren nicht erhöht.
10. Beratung und Therapie sollte durch ein interdisziplinäres Team und wenn möglich in enger Zusammenarbeit mit verbundenen Spezialgebieten und Experten erfolgen.
11. Der Beginn einer HET innert zehn Jahren nach der Menopause oder in einem Alter von weniger als 60 Jahren ist nicht mit einem erhöhten Risiko koronarer Herzkrankheiten verknüpft.

HET und totale Mortalität

Bei Frauen unter HET gibt es keine Zunahme der totalen Mortalität. Dies müsste der Fall sein, wenn sich eine signifikante Zunahme des Risikos von kardiovaskulären Erkrankungen oder Karzinomen fände. Im Gegensatz dazu weist eine kürzliche Metaanalyse darauf hin, dass bei jüngeren Frauen (weniger als 60 Jahre alt, oder Beginn der HET weniger als 10 Jahre nach der Menopause) eine signifikante Abnahme des Risikos der totalen Mortalität beobachtet wird (siehe Abbildung 6). Diese unterstützt die Theorie des „Window of Opportunity", bei dem der frühe Einsatz einer HRT mit einem präventiven kardiovaskulären Nutzen verknüpft ist. Diese Theorie steht in Übereinstimmung zu allen neueren Daten, sowohl aus der WHI-Studie als auch aus der Nurses' Health Study.

Wichtigste Literatur (nach Kapiteln):

Allgemeine Empfehlungen

IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–94.

Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Position Statement by the Executive Committee of the International Menopause Society. Climacteric 2004; 7: 333–7.

Burger H, Archer D, Barlow D, et al. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. Climacteric 2004; 7: 210–6.

Burger HG. WHI risks: any relevance to menopause management? Maturitas 2007; 57: 6–10.

Gambacciani M, Genazzani AR. Hormone replacement therapy: the benefits in tailoring the regimen and dose. Maturitas 2001; 40: 195–201.

Grodstein F, Manson JA, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective observational study of postmenopausal hormone therapy on primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med 2000; 133: 933–41.

Hickey M, Davis S, Sturdee D. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? Lancet 2005; 366: 409–21.

Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogen. Lancet 1996; 348: 981–3.

Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, Schneider HPG, Gambacciani M, Panay N. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–94.

Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. Climacteric 2007; 10: 120–31.

Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. J Gen Intern Med 2004; 19: 791–804.

Sturdee DW, Archer DF, Rakov V, et al. Ultra-lowdose continuous combined estradiol and norethisterone acetate: improved bleeding profile in postmenopausal women. Climacteric 2008; 11: 63–73.

Postmenopausale Osteoporose

Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17beta-estradiol and 17beta-estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. Menopause 2005; 12: 741–8.

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004; 350: 1189–99.

Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003; 290: 1729–38.

Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultra low-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. Obstet Gynecol 2004; 104: 443–51.

Ott S. Long term safety of bisphosphonates. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1897–9.

Herz-Kreislauferkrankungen

American Association of Clinical Endocrinologists. Position Statement on Hor-

mone Replacement Therapy (HRT) and Cardiovascular Risk. 2007, www.aace.com

Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. J Womens Health 2006; 15: 35–44.

Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. Climacteric 2005; 8: 3–12.

Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Arch Intern Med 2006; 166: 357–65.

Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. Fertil Steril 2001; 76: 13–24.

Lobo RA. Postmenopausal hormones and coronary artery disease: potential benefits and risks. Climacteric 2007; 10 (Suppl 2): 21–6.

Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. N Engl J Med 2007; 356: 2591–602.

Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007; 297: 1465–77.

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.

Venöse Thromboembolie und zerebrovaskuläre Insulte

Lobo RA. Menopause and stroke and the effects of hormone therapy. Climacteric 2007; 10 (Suppl 2): 27–31.

Canonico M, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Circulation 2007; 115: 840–5.

Andere Wirkungen einer HET

Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. Eur Heart J 2007; 28: 2028–40.

Tibolon und SERMs

Archer DF, Hendrix S, Ferenczy et al. Tibolone histology of the endometrium and breast endpoints study: design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. Fertil Steril 2006; 88: 866–78.

Cummings SR. LIFT study is discontinued. (Letter to the Editor). BMJ 2006; 332: 667.

Kenemans P, Speroff L. International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone consensus Group. Maturitas 2005; 51: 21–8.

Lewiecki EM Bazedoxifene and bazedoxifene combined with conjugated estrogens for the management of postmenopausal osteoporosis. Expert Opinion Investigational Drugs 2007; 16: 1663–72.

Androgene

Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. Obstet Gynecol 2005; 105: 944–52.

Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, Braunstein G et al. The Efficacy and Safety of Testosterone Patches for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Menopausal Women not Receiving Systemic Estrogen or Estrogen plus Progestin Therapy: Results of the APHRODITE Trial. NEJM 2007; (submitted).

Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 study. Menopause 2006; 13: 770–9.

Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5226–33.

Swerdloff RS, Wang C. Dihydrotestosterone: a rationale for its use as a non-aromatizable androgen replacement therapeutic agent. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1998; 12: 501–6.

Nicht-hormonale Behandlungen

Butt DA, Lock M, Lewis JE, Ross, Moineddin R. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. Menopause 2007; (e-pub ahead of print).

Bouchard P, Archer DF, Panay N; Olivier S, Bessac L. Desvenlafaxine Succinate Is an Effective Treatment for Menopausal Vasomotor Symptoms: A Review of 3 Clinical Trials (Abstract) Amsterdam Menopause Symposium. June 2007.

Panay N. Rees M. The use of alternatives to HRT for the Management of menopause symptoms RCOG Scientific Advisory Committee Opinion Paper no 6 2006 (www.rcog.org.uk).

Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. Menopause 2005; 12: 18–26.

Nelson H D, Vesco K K, Haney E, Fu R, et al. Non hormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2006; 295: 2057–71.

Phytoestrogene und andere Pflanzenpräparate

Coon JT, Pittler MH, Ernst E Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flushes: a systematic review and meta-analysis. Phytomedicine. 2007; 14: 153–9.

Nelson HD, Vesco KK, Haney E. Et al Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2006; 295: 2057–71.

Panay N. Integrating phytoestrogens with prescription medicines - a conservative clinical approach to vasomotor symptom management. Maturitas 2007; 57: 90–4.

Brustkrebs

Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw J et al Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. Maturitas 2006; 55: 103–15.

Bluming AZ. Hormone replacement therapy: the debate should continue. Geriatrics 2004; 59: 35–7.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350: 1047–59.

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. 2007; [Epub ahead of print].

Lundström E, Bygdeson M , Svane G, Azavedo E, von Schoultz B. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on mammographic breast density. Climacteric 2007; 10: 249–56.

Million Women Study Collaborators. Breast cancer and HRT in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419–27.

Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N et al. The Decrease in Breast – Cancer Incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med 2007; 356: 1670–4.

Stefanick ML Anderson GL Margolis KL et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2006; 295: 1647–57.

Endometriumkarzinom

Million Women Study Collaborators. Endometrial Cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2005; 365: 1543–51.

Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomás E et al. Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. BJOG 2002; 109: 136–44.

Weiderpass E, Adami HO, Baron JA et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1131–7.

Ovarialkarzinom

Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2007; 13: 453–63.

Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 1397–405.

Andere Karzinome

Archer DF. Neoplasia of the female reproductive tract: effects of hormone therapy. Endocrine 2004; 24: 259–63.

Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al (Women's Health Initiative Investigators). Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Engl J Med. 2004; 350: 991–1004.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

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**