

Journal für

# Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

## **Präature Menopause und Hormonersatztherapie: Schutz um welchen Preis?**

Luzuy F, Auberjonois K

*Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2009; 3 (2)*

*(Ausgabe für Österreich), 20-22*

**Offizielles Organ der Österreichischen  
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen  
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

Member of the



**Homepage:**

**[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)**

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

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

P.b.b. GZ072637636M · Verlagspostamt: 3002 Puchersdorf · 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**



# Prämenopause und Hormonersatztherapie: Schutz um welchen Preis?

F. Luzuy, K. Auberjonois

**Kurzfassung:** Als prämenopause gilt eine Menopause, die in einem Alter unter der doppelten Standardabweichung des geschätzten Mittelwerts in der Referenzbevölkerung eintritt. Häufig wird das 40. Lebensjahr herangezogen. Schätzungsweise 1 % der Frauen sind davon betroffen. Eine prämenopause führt zu einem deutlich erhöhten Risiko für Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen. Frauen mit einer Menopause vor dem 40. Lebensjahr haben eine um 2,0 Jahre kürzere Lebenserwartung. Bei spontanem Erlöschen der Ovarialfunktion oder nach einer chirurgischen Ovariectomie könnte bis zum durchschnittlichen Alter der natürlichen

Menopause (in Europa 50–52 Jahre) eine Hormonersatztherapie angeboten werden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Brustkrebsrisiko nach vier Jahren durch eine Östrogensubstitution erhöht ist. Die Hormonersatztherapie führt zweifellos zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität dieser Patientinnen.

**Abstract: Premature menopause and hormone replacement therapy: protection for which price?** Premature menopause is defined as menopause that occurs at an age more than two standard deviations below the mean estimated for the reference population. Age of 40

years is used frequently. It is estimated to affect 1 % of women. Premature menopause clearly increases the risk of developing osteoporosis and cardiovascular disease. Mean life expectancy in women with menopause before age of 40 years is 2,0 years shorter. Hormone replacement therapy could be proposed for women with natural or surgical ovariectomy, until the average age of natural menopause (50–52 years in Europe). There is no evidence that estrogen replacement increases the risk of breast cancer at 4 years. Undoubtedly quality of life of this patient was improved by hormonal replacement therapy. **J Gynäkol Endokrinol 2009; 12 (2): 20–22.**

## ■ Einführung

Bis zum Jahr 2002, in dem die Ergebnisse der Women's Health Initiative veröffentlicht wurden, war die Behandlung des Menopausensyndroms für Ärzte und Medien eine Selbstverständlichkeit. 1952 erschien das erste Hormonersatzpräparat auf der Basis konjugierter equiner Östrogene auf dem amerikanischen Markt. 50 Jahre lang gab es nicht den Hauch eines Zweifels. Die Hormonersatztherapie (HET) schien bis 2002 unumstritten.

Das Jahr 2002 ist für die HET eine Art Zeitenwende. Durch die WHI-Studie wurden die Diskussionen um die Risiken und Vorteile einer HET unerwartet komplex – für die Patientinnen, noch mehr aber für den Verschreiber. Besonders heftig diskutiert wird das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für Brustkrebs.

In diesem Artikel möchten wir nicht nochmals die hitzigen Debatten der vergangenen sechs Jahre aufgreifen, sondern auf die spezielle Situation der prämenopausen eingehen, gleich, ob diese spontan eintritt oder chirurgisch induziert ist.

## ■ Die prämenopause

Bei ungefähr 1 % der Frauen tritt die Menopause verfrüht, d. h. vor dem 40. Lebensjahr ein. Ein neues Phänomen ist die Zunahme gynäkologischer Krebserkrankungen (Eierstock- und Brustkrebs) bei jungen Frauen [1]. Dies führt zu einer paradoxen Situation. Diese Patientinnen benötigen eine entsprechende Behandlung ihrer Menopausensymptome – seit fünf Jahren ist die Hormontherapie jedoch Gegenstand heftiger

Polemiken, die die Ärzteschaft zunehmend verunsichern. Die meisten jungen Patientinnen schließlich schrecken aufgrund entsprechender Berichte in den Medien vor einer Behandlung zurück [2].

Die Diagnose „Prämenopause“ ist für die betroffenen Frauen oft sehr dramatisch, die Ärzte sind der Situation häufig nicht gewachsen [3] – eine Kombination, die einer gemeinsamen Entscheidungsfindung nicht zuträglich ist.

Unterscheidet sich die spontan eintretende prämenopause von der chirurgisch induzierten? Die Antwort lautet: In ihrer Form nicht, in ihrem Hintergrund jedoch durchaus. Die chirurgische Menopause tritt plötzlich ein und wirkt sich rasch auf das Risiko für chronische Erkrankungen wie Osteoporose und Herz-Kreislauf-Krankheiten aus. Allzu oft werden die psychologischen Konsequenzen unterschätzt. Es kommt zu Depressionen, Störungen des Sexuallebens und verminderter Lebensqualität.

Die Überlegung, ob eine HET bei prämenopausen angezeigt ist, läuft im Grunde auf die Frage hinaus, welche Rolle dieser Behandlung im Jahr 2008 zukommt.

## ■ Prämenopause und kardiovaskuläres Risiko

Eine prämenopause – gleich, ob spontan oder chirurgisch induziert – ist unleugbar mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden. Wie die neue Metaanalyse von F. Atshara aus dem Jahr 2006 zeigt, beträgt das relative Risiko (RR) 1,25 (95 % CI, 1,15–1,35) bzw. sogar 1,38, wenn man die Daten um Alter und Nikotinkonsum bereinigt [4]. Der Zunahme des kardiovaskulären Risikos liegt vermutlich ein atherosklerotischer Prozess zugrunde, wie dies tierexperimentell in vivo mit Hilfe des Clarkson-Modells [5] oder bei der Frau anhand von Messwerten im Bereich der Karotis [6] aufgezeigt wurde.

**Korrespondenzadresse:** Dr. Frank Luzuy, Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe FMH, Lehrbeauftragter an der Medizinischen Fakultät Genf, CH-1204 Genève, 57, rue du Rhône; E-Mail: f.luzuy@deckpoint.ch

Dr. Katharina Auberjonois, Psychiaterin und Psychotherapeutin, Fachärztin FMH, E-mail: Katharina.Auberjonois@hcuge.ch



Eine bilaterale Ovariectomie vor dem 40. Lebensjahr hat Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko und vor allem das metabolische Syndrom. Dies zeigt eine kürzlich von einem norwegischen Team veröffentlichte Populationsstudie [7], in der eine Zunahme des metabolischen Syndroms und eine Erhöhung des Framingham-Risikoscores nachgewiesen wurden. Es wurde festgestellt, dass Patientinnen mit bilateraler Ovariectomie gegenüber der Kontrollgruppe eine erhöhte Prävalenz eines 10 %-Risikos aufwiesen (22 % vs 15 %;  $p = 0,005$ ), während beim metabolischen Syndrom eine Zunahme um mehr als 20 Prozentpunkte zu beobachten war (47 % vs 25 %;  $p = 0,002$ ).

Außerhalb des onkologischen Kontextes sollte die Bewahrung der Ovarien vor dem 50. Lebensjahr die Regel sein. Auch die im Jahr 2008 veröffentlichten Empfehlungen des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) gehen in diese Richtung [8].

Die Menopause ist also per se als kardiovaskulärer Risikofaktor zu betrachten. Verantwortlich dafür sind Phänomene wie eine androide Fettverteilung, bei der das Fett vor allem im Bauchraum gespeichert wird, eine Zunahme des Body Mass Index, was zu einer verringerten Sensibilität gegenüber Insulin führt, sowie eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks. Eindeutig erwiesen sind auch die ungünstigen Veränderungen im Bereich des LDL-Cholesterins.

Bei Symptomen und/oder einer verfrühten Menopause scheint eine aktive Behandlung mittels HET angemessen zu sein. Dafür sprechen auch zwei neuere Studien: Die nach Altersklasse analysierten WHI-Daten zeigen einen Nutzen für Patientinnen im Alter von 50–59 Jahren (RR 0,63; 95 % CI 0,36–1,09) [9], was auch durch die Ergebnisse der großangelegten Beobachtungsstudie Nurses' Study untermauert wird (RR 0,72; 95 % CI 0,56–0,92) [10].

Die Erkennung kardiovaskulärer Risikofaktoren muss für den Gynäkologen als ärztlichen Grundversorger der Frauen hohe Priorität haben. Dies gilt vor allem für Frauen unter 45 Jahren.

## ■ Prämenopause und Osteoporoserisiko

Die Wirkung der Östrogene auf die Knochenmasse muss hier nicht erläutert werden. Besonders ausgeprägt ist der Knochenverlust im Bereich der Kortikalis und in den ersten Jahren der Menopause: Innerhalb von etwa fünf Jahren beträgt dieser 4–5 % [11].

In der Praxis ist vor allem das Frakturrisiko relevant. Zwei prospektive Studien haben sich mit dieser Problematik beschäftigt. Eine finnische Studie [12], die 3140 Patientinnen mit einer Ovariectomie vor dem 45. Lebensjahr einschloss, ergab ein dreifach erhöhtes Frakturrisiko (RR 3,64; 95 % CI 1,01–13,04). Dies wurde durch eine auf 1624 Frauen basierende holländische Studie [13] bestätigt, aus der ein doppeltes Frakturrisiko hervorging (RR 2,47; 95 % CI, 1,6–4,6).

Diese Elemente sind bei der Berechnung des individuellen Risikos zu berücksichtigen, vor allem was die peripheren Frak-

turen bei Frauen vor dem 70. Lebensjahr betrifft. Dies gilt natürlich umso mehr für Frauen vor dem 40. Lebensjahr. Die Erkennung eines möglichen Frakturrisikos muss früher in Angriff genommen und mit einer antiresorptiv wirkenden Medikation verbunden werden.

## ■ Prämenopause: Lebensqualität, Depressionen und Sexualität

Die Literatur zeigt keinen klaren Zusammenhang zwischen dem Östrogen-Progesteron-Gleichgewicht und der Lebensqualität bei spontan eintretender prämenopausen. Zu viele Parameter spielen eine Rolle. Es scheint jedoch Übereinstimmung darüber zu herrschen, dass der Übergang zur Menopause ein Zeitraum erhöhter Verletzlichkeit ist.

Wie können Östrogene die Depression beeinflussen? Die Hypothese lautet, dass die Hormonschwankungen die an der Depression beteiligten neuronalen Schaltkreise beeinflussen können. Dies wurde inzwischen durch Tierexperimente und Studien am Menschen belegt. Grundsätzlich wirken die Östrogene agonistisch auf die serotonerge Aktivität, indem sie Rezeptoren und Transport stimulieren [14].

Nicht alle Frauen sind gleichermaßen gefährdet. Die großangelegte amerikanische SWAN-Studie [15] mit 3200 Frauen zwischen 42 und 52 Jahren zeigte auf, dass Ereignisse wie depressive Episoden in der Anamnese mit und ohne Behandlung, Schlafstörungen in der Perimenopause, schwere klimakterische Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche Risikofaktoren darstellen. Alle diese Faktoren sind Alarmzeichen. Auch in dem im Jahr 2005 veröffentlichten umfassenden IMS-Review werden diese Faktoren genannt [16].

Was die Androgene betrifft, so stellen diese einen stabilisierenden Faktor dar; ein Mangel kann zu einer Verschlimmerung der Symptome führen. Ein allmählicher oder plötzlicher Abfall des Androgenspiegels führt zu Libidomangel, Müdigkeit und depressiver Verstimmung. Bei 42- bis 52jährigen Frauen besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Dehydroepiandrosteronsulfat-Spiegel (DHEAS) und der Neigung zu Depressionen. DHEA und seine Derivate haben einen Einfluss auf die GABA-, Kortisol- und Serotoninrezeptoren. Gleiches gilt auch für das frei zirkulierende Testosteron [17]. Dieses freie Testosteron hat eine entscheidende Auswirkung auf die Sexualfunktion, wie z. B. das Begehren, das Lustempfinden und die Orgasmusfähigkeit.

Es ist schwierig, einen engen Zusammenhang zwischen sexuellen Funktionsstörungen und einer spontanen oder chirurgisch induzierten prämenopausen herzustellen. Eine chirurgisch induzierte Menopause ist ein multifaktorielles Geschehen [18]; sie beeinflusst die Identität, die sexuellen Funktionen und die sexuellen Beziehungen.

Dieses Problem bedarf häufig einer interdisziplinären Behandlung durch Mediziner und Sexualtherapeuten. Allgemein trifft auch hier zu, was bereits für das Kreislauf- und Osteoporoserisiko gesagt wurde: Es gilt, die depressionsgefährdeten Patientinnen zu identifizieren, zu betreuen und zu behandeln.

## Schlussfolgerung

Ist bei der prämenopausalen Menopause eine HET gerechtfertigt oder nicht? Vor diesem Zwiespalt stehen wir durch die Zunahme der prophylaktischen bilateralen Ovariectomie immer häufiger. Zahlreiche neuere Artikel beschäftigten sich mit den Trägerinnen einer BRCA-1/2-Mutation. Die postoperative Situation dieser Patientinnen ist nicht zufriedenstellend. Ihr Risiko im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen und der Knochen ist erhöht, und auch die Lebensqualität ist beeinträchtigt.

Ist eine HET in ihrem Fall zulässig? Die Antwort lautet: ja. Wie Rebbeck kürzlich berichtete, wurde in der Prose-Studie [19] die Lebenserwartung von Trägerinnen einer BRCA-1/2-Mutation nach einer prophylaktischen Ovariectomie durch eine HET nicht verändert. In dieser Studie wurden 462 Trägerinnen dieser Mutation operiert und anschließend mit bzw. ohne HET evaluiert. Nach einem vierjährigen Beobachtungszeitraum waren keine Unterschiede festzustellen (RR 0,40, 95 % CI 0,18–0,92 vs 0,37, 95 % CI 0,14–0,96).

Seit 2006 empfiehlt die amerikanische Gesellschaft für Onkologie [20], Patientinnen nach einer Ovariectomie eine HET vorzuschlagen und diese Frage mit ihnen zu diskutieren. Bei einer spontan eintretenden prämenopausalen Menopause ist den neuesten Empfehlungen zufolge [21] unter Abwägung der Risiken und Vorteile eine HET anzubieten, die bis zum Alter von 50–52 Jahren – dem Alter der natürlichen Menopause in den Industrieländern – fortgesetzt werden kann.

Die Debatte um die Hormone in der Menopause gehört der Vergangenheit an. Östrogene haben vor dem 50. Lebensjahr eine vielfache Schutzwirkung. Die spontan eintretende prämenopausale Menopause ist ein Anlass, die zahlreichen Risikofaktoren für Frauen ab 40 Jahren zu untersuchen. Die prophylaktische, chirurgisch induzierte Menopause wirft noch immer viele Fragen auf. Dies darf uns jedoch nicht davon abhalten, mit unseren Patientinnen darüber zu diskutieren.

## Relevanz für die Praxis

- Die prämenopausale Menopause (vor dem 40. Lebensjahr) muss als besondere Situation hinsichtlich des kardiovaskulären und des Osteoporose-Risikos angesehen werden.
- Die Hormonersatztherapie sollte als mögliche Alternativbehandlung mit den Patientinnen mit prämenopausaler Menopause diskutiert werden.
- Rezenten Studien zufolge kann eine Hormonersatztherapie – wenn möglich, nur Östrogen alleine – auch bei Patientinnen mit genetischer Prädisposition BRCA-1 nach Nutzen-Risiko-Analyse angewandt werden.

## Literatur:

1. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 890–6.
2. Ng C, Sacks G, Turner C, Eddy N, Panay N. Impact of alarmist media on HRT use for premature menopause. Abstracts of the 20th Meeting of ESHRE, Berlin Germany. *Hum Reprod* 2004; i.42.
3. Groff AA, Covington SN, Haverlson LR, et al. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2005; 83: 1734–41.
4. Atsma F, Bartelink MLEL, Grobbee DE, Van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13: 265–79.
5. Clarkson TB. Controversies about HRT. Lessons from monkey models. *Maturitas* 2005; 51: 64–74.
6. Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis: the Troms Study. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 525–30.
7. Dorum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-29). *Gynecol Oncol* 2008; 109: 377–83.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No 89. Elective and risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 231–41.
9. 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.
10. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363–6.
11. Seifert-Klauss V, Link T, Heumann C, et al. Influence of pattern of menopausal transition on the amount of trabecular bone loss: results from a 6-year prospective longitudinal study. *Maturitas* 2006; 55: 317–24.
12. Tuppurainen M, Kroger H, Honkanen R, et al. Risks of perimenopausal fractures – a prospective population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 624–8.
13. Van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, et al. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1172–80.
14. Stahl S. Effects of estrogen on the central nervous system. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 317–8.
15. Bromberger JT, Harlow S, Avis N, et al. Racial/ethnic differences in the prevalence of depressive symptoms among middle-aged women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am J Public Health* 2004; 94: 1378–85.
16. Vesco KK, Haney EM, Humphrey L, Fr R, Nelson HD. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. *Climacteric* 2007; 10: 448–65.
17. Santoro N, Torrens J, Crawford S, et al. Correlates of circulating androgens in mid-life women: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4836–45.
18. Davis S, Papalia M, Norman RJ, et al. Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treating decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 148: 569–77.
19. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7804–10.
20. Armstrong K, Sanford Schwartz J, Randall T. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 Mutations: A Decision Analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1045–54.
21. Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al. on behalf of the International Menopause Society. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. *Climacteric* 2008; 11: 267–72.

## Dr. med. Frank Luzuy

Medizinstudium von 1975 bis 1981 in Lausanne und Genf. Diplom 1982 an der Universität Genf, Promotion 1991 an der Universität Genf. Von 1982 bis 1987 Ausbildung in Chirurgie. Von 1987 bis 1994 Assistent, dann Leiter der Klinik an der Frauenklinik Genf und im Krankenhaus Sion. Seit 1994 Lektor an der Medizinischen Fakultät in Genf.

Dr. Luzuy ist Mitglied zahlreicher medizinischer Fachgesellschaften, insbesondere im Bereich der Menopausenforschung, wie z. B. der französischen, amerikanischen und schweizerischen Gesellschaften sowie der IMS (Internationale Menopause Society). Mitglied im Fachbeirat zahlreicher Fachzeitschriften sowie Autor zahlreicher Publikationen. Forschungsschwerpunkte: Knochenstoffwechsel, Osteoporose und Hormonsubstitution sowie HRT und Brustkrebs.



# 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](#)