

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Hormonersatztherapie - Nutzen und Risiken

Rabe T, Bock K, Deckner C, Geisthövel F, Mueck AO

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2004; 1 (2), 77-81

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Hormonersatztherapie – Nutzen und Risiken

Th. Rabe¹, F. Geithövel², K. Bock³, C. Deckner¹, A. O. Mueck⁴

Zwei placebokontrollierte Interventionsstudien mit kombinierter Hormontherapie hatten die Diskussion ausgelöst, ob diese von Nutzen sei, da erhöhte Risiken für Brustkrebs, Herzinfarkte, Thrombosen und Hirninfarkte berechnet wurden. Bei vorbestehender Disposition müssen diese Risiken stets beachtet werden; insgesamt sind bei individueller Bilanzierung diese gegenüber dem erreichbaren Nutzen zu relativieren. Eine Prävention von kolorektalen Karzinomen scheint möglich, obwohl dieser präventive Ansatz derzeit keine Indikation für eine Hormonersatztherapie darstellt. Die Osteoporoseprävention wurde bestätigt, die klassischen Indikationen wie vaso-vegetative und urogenitale Beschwerden waren nie angezweifelt worden. Bei individualisierter, niedrig dosierter, indizierter und kontrollierter Anwendung der Hormonersatztherapie ist davon auszugehen, daß der Nutzen die Risiken überwiegt.

Schlüsselwörter: Hormonsubstitution, Nutzen, Risiko, WHI, HERS, Million Women Study

Hormone Replacement Therapy – Risk and Benefit: Two placebo controlled intervention studies with combined hormonal therapy caused the discussion about being beneficial, as increased risk of breast cancer, cardiac infarction, thromboses and strokes were calculated. In predisposed patients these risks must always be considered. However, the risks should be weighed against the possible benefits individually. Prevention of colorectal cancer appears possible, although this preventive approach is currently no indication for hormone replacement therapy. Prevention of osteoporosis was confirmed, the classical indications such as vaso-vegetative and urogenital complaints were never doubted. In individualised, low-dose, indicated and controlled hormone replacement therapy, it can be assumed that the benefits may predominate the risks. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2004; 1 (2): 77–81.**

Key words: hormone replacement therapy, benefits, risks, WHI, HERS, Million Women Study

Seit mehr als 40 Jahren wird die Hormonersatztherapie bei Frauen weltweit zur Behandlung klimakterischer Beschwerden sowie zur Prävention der Osteoporose und seit den 1990er Jahren zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt. Innerhalb der letzten Jahre sind hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit und der Sicherheit der Hormonersatztherapie vermehrt Bedenken erhoben worden, die auf drei großen internationalen Studien beruhen, der Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS), der Women's Health Initiative Study (WHI-Study) und der One Million Women Study (MWS).

Indikationen

Anerkannte Indikationen für die Estrogen Replacement Therapy (ERT) und die Hormone Replacement Therapy (HRT: kombinierte Estrogen/Gestagen-Therapie, kontinuierlich oder sequentiell) sind auch nach Angaben durch die Food and Drug Administration und das National Institute of Health [NIH] in den USA und andere internationale Institutionen die folgenden:

- *Behandlung mäßiger und schwerer klimakterischer (vaso-vegetative) Beschwerden* (Verbesserung der Symptome in 95 % aller Fälle durch ERT/HRT innerhalb von spätestens 4–8 Wochen nach Behandlungsbeginn)
- *Prävention der Osteoporose unter sorgfältiger Berücksichtigung anderer therapeutischer Optionen* (Bisphosphonate, Selective Estrogen Receptor Modulators [SERMs; z. B. Raloxifen]) und eines entsprechend angepaßten Lebensstils.
- *Mittelstarke bzw. schwere Urogenital- und Vaginalatrophie*

Risiko-Nutzen-Analyse und Therapieempfehlungen

Datenlage

Die im folgenden zusammengefaßten Daten beruhen auf mehreren internationalen Metaanalysen (u. a. Nelson 2002), die die vorhandenen epidemiologischen Daten zur ERT/HRT anhand von Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien und randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien bewerten.

- Bei *Fall-Kontroll-Studien und Beobachtungsstudien* ist die Aussage durch die Vernachlässigung der großen Anzahl von Risikofaktoren auch der Kontrollgruppe eingeschränkt.
- Deutlich sicherer sind *prospektiv geplante, randomisierte Interventionsstudien* (Randomized Controlled Trials, RCTs), wie vor allem die *WHI-Studie*, 2002. Diese Studie hat jedoch entscheidende Schwächen hinsichtlich der Patientenrekrutierung. Es ist anzumerken, daß es sich bei dieser Studie nicht um primär gesunde Patientinnen gehandelt hat (50 % Raucherinnen; 1/3 BMI > 30; z. T. Aspirin bzw. Statineinnahme; 30 % Hypertonikerinnen), weiters lag das mittlere Alter der Studienteilnehmerinnen mit 63 Jahren bereits zu Beginn der Studie sehr hoch. Nur ca. 10 % waren im für die HRT/ERT wichtigsten Alter zwischen 50 und 55 Jahren. Die statistische Analyse zeigt, daß die WHI für Aussagen betreffend dieser Altersgruppe 10fach unterpower ist.
- *One Million Women Study:* Die MWS untersucht 1.084.110 Frauen im Alter zwischen 50 und 64 Jahren. Das Hauptziel der Studie besteht in der Untersuchung des Effektes der Hormontherapie auf das Brust-

Aus der ¹Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universitäts-Frauenklinik, Heidelberg, dem ²Centrum für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin Freiburg (CERF), der ³Klinik für Gynäkologie, gyn. Endokrinologie und Onkologie Marburg und der ⁴Universitätsfrauenklinik Tübingen, Schwerpunkt für Endokrinologie und Menopause
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Thomas Rabe, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V., Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, D-69115 Heidelberg, Vossstr. 9; E-Mail: thomas_rabe@med.uni-heidelberg.de

krebsrisiko. Die Studienteilnehmerinnen rekrutieren sich aus Frauen, die an einem nationalen Brustkrebs-Screening-Programm teilnehmen. 70 % dieser Frauen haben an der Erhebung teilgenommen. Das bedeutet, daß eine von vier Frauen in Großbritannien an der Studie teilnimmt. Es handelt sich somit um die weltgrößte Studie dieser Art. Die Hälfte der Frauen hat eine Hormontherapie angewendet. Es liegen Daten aus den Jahren von 1996 bis 2001 vor [Stellungnahme DGGG, 2003].

Zu beachten ist, daß es sich bei der MWS um eine populationsbezogene Querschnittsstudie auf Basis postalischer Befragungen handelt, mit den Fehlermöglichkeiten von Beobachtungsstudien, wie etwa Selektion, wie dies im Detail an anderer Stelle schon ausführlich diskutiert wurde [gemeinsame Stellungnahme DGGG, BVF und DGGEF: Frauenarzt 2003; 44: 1048–51]. Derzeit liegen kontrollierte Nachbeobachtungen etwa bezüglich der Weiterführung begonnener ERT/HRT nur für 1 % der Frauen vor.

Vaso-vegetative Beschwerden

- Die zentrale, unbestrittene Aufgabe jeder Hormonersatztherapie ist und bleibt die Behandlung der endokrino-vaso-vegetativen Hormonausfallserscheinungen: Nächtliche Schlafstörungen aufgrund von Hitzewallungen mit nachfolgenden Schweißausbrüchen, die häufig von Frierattacken gefolgt sind, können zu schweren Einschränkungen des Tagesablaufes bis hin zu depressiven Verstimmungen mit hohem Leidensdruck führen, vielschichtige Dysfunktionen, die durch Hormonersatztherapie behoben werden können. Diese Dysfunktionen zeigen ihre stärkste Ausprägung um das 50. Lebensjahr. In der abgebrochenen WHI waren nur ca. 10 % der Frauen mit solchen klimakterischen Beschwerden eingeschlossen, und beim vorzeitigen Abbruch der Studie wurde der Nutzen hinsichtlich dieser wichtigsten Indikation der ERT/HRT nicht mitbewertet.

- Die modernen Therapievorstellungen basieren auf dem Grundsatz, daß das bevorzugte Behandlungsalter um das 50. Lebensjahr liegt und die Indikationsstellung regelmäßig, etwa jährlich, überprüft wird. Dabei geht es vor allem darum festzustellen, ob es unter Bilanzierung der aktuellen Datenlage (Risikofaktoren, körperliche Untersuchungen, Labormarker) zu einer eventuellen Verschiebung der Nutzen-Risiko-Analyse gekommen ist. Insgesamt sollte die Dosierung der ERT/HRT so gering wie möglich sein.

- Die *Indikation* zur ERT/HRT bezieht die familien- und eigenanamnestischen Vorgaben, das Alter, das Beschwerdebild, den Leidensdruck, die Lebensumstände, die Nebenwirkungen, die Risiken sowie selbstverständlich die Wünsche der Patientin mit ein. Ausdrücklich wird vor Therapiebeginn darauf verwiesen, daß der natürliche Alterungsprozeß nicht aufgehalten werden kann.

- Auf *Kontraindikationen* ist zu achten. Ausreichende Kenntnis der in den zahlreichen Präparaten enthaltenen Wirkstoffe sollte vorliegen.

- *Therapiemodus*: Spezielle Vor- und Nachteile der oralen und parenteralen (transdermalen, intravaginalen und intranasalen) Applikationsart sollten berücksichtigt werden; insbesondere sei auf die orale Applikation bei der Hypo-HDL-ämie und auf die parenterale Applikation bei der Hypertriglyceridämie hingewiesen. Frauen mit erhöhtem Thromboserisiko sollten, wenn überhaupt, nur eine parenterale ERT/HRT (s.u.) erhalten.

Osteoporose

- *Protektive Wirkung der ERT/HRT*: Liegt weiterhin ein Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose vor, eignet sich – gerade auch nach den entsprechenden Ergebnissen der WHI-Studie (2002) – die schützende (primärpräventive) Hormonersatztherapie, die mit jedem Einstiegsalter effektiv zu sein scheint. Nach neuen Empfehlungen des BfArM vom 6. 5. 2004 sollen allerdings primär Alternativen wie Bisphosphonate und Raloxifen gewählt werden, eine ERT/HRT sei nur dann primär indiziert, wenn Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegen die Alternativen vorliegen (s.u.). Bei Frauen im frühen Postmenopausenalter ist allerdings nach einer aktuellen Stellungnahme der International Menopause Society keine alternative Therapie bezüglich der Osteoporoseprävention vorteilhafter als die Hormonersatztherapie.

- Der Schutz gegen osteoporotische Frakturen mittels ERT/HRT zeigt sich auch nach einer Metaanalyse von 22 Kohortenstudien [Nelson, 2002]. Bereits lange bekannt ist, daß unter ERT/HRT in praktisch allen entsprechenden Studien eine Zunahme der Knochendichte zu verzeichnen ist.

- *Gestagensauswahl*: Unter den Gestagenen hat Norethisteron bzw. sein Acetat eine gesicherte positive Wirkung auf die Knochendichte.

- *Alternative Therapiemethoden*: Der Osteoporoseschutz kann mit zunehmendem Alter (> 55 Jahre) durch alternative Medikationen ersetzt und fortgesetzt werden. Dazu zählen das Raloxifen, ein SERM, und die Bisphosphonate, die sich für die Sekundärprävention (Osteoporose [T-Wert – 2 SD] ohne und mit Knochenfrakturen) eignen. Bei den Bisphosphonaten muß auf ösophago-gastrale Irritationen geachtet werden. Allerdings gibt es noch keine ausreichende Erfahrung bezüglich der Nebenwirkungen bei einer Langzeittherapie mit diesen Wirkgruppen, insbesondere für eine Behandlung jüngerer Frauen. Wegen der hohen Prävalenz der manifesten Osteoporose (osteoporotische Frakturen) sind diesbezügliche präventive Maßnahmen von hohem sozialmedizinischem Rang. Für die Indikationsstellung und das Monitoring der spezifischen Therapiewege kommt der Knochendichtemessung eine große Bedeutung zu.

Harnwegsinfekte/urogenitale Atrophie

- Eine ERT/HRT scheint einen günstigen therapeutischen Effekt bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen und bei der urogenitalen Atrophie zu haben; für die Harninkontinenz gibt es keine klaren Ergebnisse.

Kolorektale Karzinome

- Nach verschiedenen Metaanalysen von ca. 20 Beobachtungsstudien läßt sich das Risiko für kolorektale Karzinome um 30 % reduzieren. Bestätigt wurde dies durch die WHI-Studie mit einer Risikoreduktion durch die über 5 Jahre angewandte HRT um 37 %, allerdings nur für die kombinierte HRT. Nachdem diese Karzinome in den letzten Jahren stark zugenommen haben, ist dies auf der Nutzenseite einer ERT/HRT im individuellen Fall (z. B. bei positiver Familienanamnese, bekannte breitbasige Polypen usw.) zu beachten, obwohl dieser präventive Ansatz bisher keine eigene Indikationsstellung darstellt. Die Wirkmechanismen der ERT/HRT, maßgebend für diese auffällige, reproduzierbare Risikoreduktion, sind derzeit noch nicht sicher bekannt.

Mammakarzinom

- Entsprechend der WHI-Studie ist das Risiko eines Mammakarzinoms unter kombinierter HRT bei einer Therapiedauer von ≥ 5 Jahren erhöht. Das Risiko ist geringer als es bei der zuvor publizierten Metaanalyse (CGHBC) gefunden wurde.

- *Dabei ist zu berücksichtigen, daß sich die höhere Inzidenz auf die Brustkrebsdiagnose („higher risk of having breast cancer diagnosed“) unter HRT bezieht.*

- *Steroide sind eher ein Promoter als ein Induktor von Brustkrebs. Bislang gibt es keine Beweise, daß eine ERT/HRT Brustkrebs kausal verursachen kann.*

- *Das Zeitintervall zwischen der Exposition in bezug auf eine Noxe und dem Auftreten von klinisch nachweisbarem Brustkrebs beträgt mehr als 15 Jahre. Soweit daher in Studien in kürzeren Zeiten Mammakarzinome gesehen wurden (WHI, MWS), kann es sich nur um stimulierte, bereits vorhandene Karzinome gehandelt haben oder/und um primär übersehene Karzinome, letzteres u. a. wegen der unter HRT verringerten mammographischen Sensitivität, vor allem bei kontinuierlich-kombinierter HRT.*

- In der Mehrzahl der Studien sind die unter HRT diagnostizierten Mammatumoren klein und weisen eine geringe Aggressivität auf. In den meisten Beobachtungsstudien war die brustkrebsbedingte Mortalität unbeeinflusst oder erniedrigt. Die spezifische Letalität war in der One Million Women Study nicht signifikant erhöht. In der WHI fanden sich diesbezüglich keine Unterschiede zwischen Hormon- und Placebogruppe.

- Die aktuelle Auswertung des Estrogenmonotherapiearms (ERT) der WHI-Studie mit 11.000 gesunden hysterektomierten postmenopausalen Frauen ergab nach 7 Jahren *keine* Erhöhung des Mammakarzinomrisikos. Für die Altersgruppe 50–59 Jahre war es sogar reduziert – der Effekt verfehlte nur knapp die Signifikanz. Dieses Resultat muß als sehr wichtiges positives Ergebnis der WHI-Studie hervorgehoben werden.

- *Mammakarzinom in situ:* Es gibt keine Daten, daß eine ERT/HRT zu einer Erhöhung der Diagnosen für ein *Carcinoma in situ* (DCIS) führt.

- *Therapieempfehlungen:* Vor dem erstmaligen Beginn einer ERT/HRT ist eine Mammographie zu empfehlen. Dies ist nicht nur eine Maßnahme der generellen Früherkennung von Tumoren, sondern weil die Sensitivität der Mammographie unter HRT bei einem Teil der Frauen verringert sein kann. Bekannt ist, daß transdermale Applikationsformen sowie Tibolon die mammographische Dichte nicht nennenswert verändern. Insgesamt sollte eine möglichst gering dosierte Medikation der ERT/HRT zum Einsatz kommen.

- *Raloxifen (SERM):* Die Primärprävention gegen Mamma-Ca durch Raloxifen scheint gesichert, obwohl bislang nur die Indikation zur Prävention vertebraler Frakturen besteht. Soweit Raloxifen eingesetzt wird, sollte dies erst nach Abklingen der vaso-vegetativen Beschwerden erfolgen, da es auf diese keinen therapeutischen Einfluß nimmt.

- *Tibolon:* Inwieweit im Vergleich zur Estrogen/Gestagen-Therapie eine andere Risikosituation hinsichtlich Brustkrebs besteht, ist noch unklar. Im Gegensatz zu Raloxifen lassen sich jedoch vaso-vegetative Beschwerden zumeist gut behandeln.

- *Zustand nach Mammakarzinom:* Im Zustand nach Mamma-Ca ist unter Bilanzierung der individuellen Situation nach umfassender Risiko-Nutzen-Aufklärung eine ERT/HRT möglich.

Endometriumkarzinom

- *HRT:* Das Risiko für ein estrogenabhängiges Endometriumkarzinom (Typ 1) kann durch Anwendung einer kontinuierlich-kombinierten HRT vermieden werden. Neben einer Reihe von Beobachtungsstudien wurde der diesbezügliche Nachweis in der WHI-Studie (2002) sicher erbracht. Demgegenüber ist für die sequentielle HRT nach dem Ergebnis jüngerer Kohortenstudien ein erhöhtes Risiko nicht auszuschließen. Dabei wurde jedoch in diesen Studien möglicherweise das Gestagen nicht adäquat verabreicht – die Gestagenphase sollte möglichst über 12 Tage/Zyklus in adäquater Dosis erfolgen. Eine regelmäßige vaginalsonographische Kontrolle ist bei dieser Therapieform besonders wichtig.

- *ERT:* Eine ERT ist wegen des starken Risikoanstiegs des Endometrium-Ca kontraindiziert; dagegen sollte nach derzeitigen Empfehlungen bei hysterektomierten Patientinnen nur eine ERT erfolgen.

Ovarialkarzinom

- Für das Ovarial-Ca läßt sich ein Risikoanstieg für die ERT/HRT in Abhängigkeit von der Einnahmezeit erkennen, angesichts der inkonsistenten Datenlage kann für die ERT/HRT keine ausreichende Festlegung gemacht werden. Möglicherweise ist das Risiko nur bei ERT und nur in bestimmten, seltenen Fällen erhöht.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

- In der WHI-Studie (2002) wurde ein signifikant erhöhtes Risiko von koronaren Herzerkrankungen, Hirninsulten und venösen Thromboembolien gefunden. Dabei ist jedoch zu beachten, daß es sich bei dieser Studie nicht um primär gesunde Patientinnen gehandelt hat (50 % Raucherinnen; $1/3$ BMI > 30 ; z. T. Aspirin bzw. Statineinnahme; 30 % Hypertonikerinnen), und die Studienteilnehmerinnen in der Mehrzahl über 65 Jahre alt waren (s. o.). In der nun vorliegenden „Endauswertung“ der WHI bezüglich *Herzinfarkte* [Manson, 2003] gab es nur noch im 1. Jahr der ca. fünfjährige WHI ein erhöhtes Risiko und zwar nur für Frauen, deren Menopause über 20 Jahre zurücklag und die ein erhöhtes LDL-Cholesterin aufwiesen, hinweisend auf bereits vorliegende arteriosklerotische Veränderungen. Bei bereits vorbestehenden, manifesten koronaren Herzerkrankungen ist allerdings mit einem relevanten höheren Risiko zu rechnen, wie die Studie HERS (1998) gezeigt hat.

Die aktuelle Auswertung des Estrogenmonotherapiearms der WHI-Studie mit 11.000 gesunden hysterektomierten postmenopausalen Frauen zeigte nach 7 Jahren keine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos, jedoch ein erhöhtes Risiko für *Schlaganfälle*. Aufgrund des erhöhten Schlaganfallrisikos hat das NIH die Studie abgebrochen. Inwieweit dieser Abbruch berechtigt war, wird kontrovers diskutiert, da mit Dauer der Studie ein Trend zur Abnahme der Risiken für Brustkrebs und Infarkte zu erkennen war.

- Metaanalysen von Beobachtungsstudien zeigen für die *Koronaren Herzerkrankungen* sowohl für Inzidenz als auch Mortalität eine Risikoreduktion nur bei derzeitiger HRT-Anwendung, obgleich das Inzidenzrisiko nicht erniedrigt war, wenn nur Studien eingeschlossen wurden, die den sozioökonomischen Status in Betracht zogen

(Metaanalyse [Nelson, 2002]). Letzteres ist jedoch nicht unumstritten, z. B. zeigt die Nurses'-Health-Studie auch bei Berücksichtigung dieser Faktoren ein bis zu 40 % verringertes Infarktrisiko. Die Situation bezüglich einer möglichen kardiovaskulären Primärprävention bleibt demnach auch nach der WHI-Studie unklar, zumal im Monoarm (ERT) eine hohe 44%ige Risikoabnahme für die Altersgruppe 50–59 Jahre zu sehen war, die mit Dauer der Therapie signifikant zunahm; eine diesbezügliche Indikation für eine HRT ist jedoch derzeit nicht gegeben.

- Gesichert ist ein erhöhtes *venöses Thromboembolierisiko* unter einer HRT. Diesbezüglich sei als Beispiel die Metaanalyse von Nelson (2002) aus 12 Studien genannt: Das Risiko venöser Thromboembolien unter derzeitiger HRT-Anwendung zeigte sich insgesamt erhöht und war am höchsten während des ersten Anwendungsjahres.

- Von Bedeutung ist das in der WHI festgestellte 40 % erhöhte *Risiko für Hirninsulte*, wobei nach der Metaanalyse von Nelson (2002) thromboembolische Insulte betroffen sind, nicht subarachnoidale oder intrazerebrale Blutungen. Insgesamt ist die Datenlage zu Insulten auffallend kontrovers. Auch in der Nurses' Health Study wurde ein erhöhtes Insultrisiko (bei gleichzeitiger Verringerung des Infarktrisikos), und zwar für ischämische Insulte, gesehen. Das Schlaganfallrisiko war im Estrogenmonotherapie-Arm (ERT) der WHI-Studie erhöht und führte zum Studienabbruch durch die NIH.

- *Therapieempfehlungen*: Gerade die Risiken aus dem Herz-Kreislauf-Bereich lassen sich aber durch eine sorgfältige Auswahl der Patientinnen, durch eine möglichst niedrige Dosierung und begrenzte Behandlungsdauer reduzieren; die parenterale, insbesondere transdermale Applikationsart ist bei entsprechenden Risiken vorzuziehen. Bei vorbestehendem erhöhtem Risiko ist der Einsatz zusätzlicher Behandlungsprinzipien (vor allem Statine und Acetylsalicylsäure) notwendig.

Bezüglich des in der WHI auffallend hohen Insultrisikos kann man spekulieren, daß bestimmte prädisponierte Frauen besonders gefährdet sind. Wirkmechanistisch ist bekannt, daß Estrogene arteriosklerotische Plaques durch Hochregulierung von Metalloproteinasen im Plaquekopf destabilisieren können, insbesondere bei der beginnenden, weniger oder nicht bei der „manifesten“ Arteriosklerose. Dies könnte erklären, warum in HERS, d. h. nach Herzinfarkt, kein Insultrisiko gesehen wurde. Die Konsequenz ist, gefährdete Frauen (z. B. Raucherinnen) bezüglich dieses Risikos entsprechend eindringlich aufzuklären und Risikofaktoren wie vorrangig Blutdruck regelmäßig zu kontrollieren. Bei frühem Beginn erscheint nach den Ergebnissen aus dem Monoarm der WHI eine Risikoreduktion für Herzinfarkte möglich, dies ist derzeit jedoch keine Indikation.

ZNS

- Gesicherte Aussagen zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungen gibt es nicht; diesbezüglich sind nur fraglich positive Effekte bei kognitiv symptomatischen Patientinnen zu erkennen. Das aus einer Teilauswertung der WHI speziell für die Frauen über ca. 70 Jahre berichtete Risiko von Demenzen (sog. WHI-Mental Study) ist vermutlich durch negative vaskuläre Effekte zu erklären, wie aus der Diskussion der Autoren selbst hervorgeht; bezüglich M. Alzheimer zeigte sich in den entsprechenden Tests keine signifikante Risikoveränderung.

- Ein primärpräventiver Effekt hinsichtlich M. Alzheimer zeichnet sich auf Basis von 15 allerdings nicht sehr validen Beobachtungsstudien ab (Risikoreduktion in Metaanalysen bis 40 %), jedoch nur, wenn früh mit einer ERT/HRT begonnen wird und die Behandlung lange durchgeführt wird (z. B. CASH-Studie).

- In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung (www.nhlbi.nih.gov/whi/#estrogen) deutet das NIH an, daß in einem separaten Bericht gezeigt wird, daß unter reiner Estrogentherapie im Vergleich zu Placebo in der Women's Health Initiative Memory Study ein Trend für ein erhöhtes Risiko für eine mögliche Demenz (probable dementia) und/oder geringe kognitive Störungen (mild cognitive impairment) besteht. Vermutlich sind auch hier vaskuläre Demenzen zu diskutieren.

Cholezystitis/Cholezystolithiasis

- Verschiedene Studien, zumeist mit equinen Estrogenen kombiniert mit MPA, zeigen einen 2- bis 3fachen Risikoanstieg bei längeren, etwa fünfjährigen Behandlungszeiten, so z. B. in der bekannten Nurses' Health Study. Auch in HERS war das Risiko erhöht. Dieser Risikoanstieg ist besonders bei älteren Frauen zu beachten. Es gibt Hinweise, daß dieses Risiko unter Anwendung der parenteralen HRT aufgrund der reduzierten Lithogenität der Galle verringert ist.

Phytoestrogene

- Phytoestrogene, die bei einigen Surrogatparametern und möglicherweise auch für die Behandlung der vaso-vegetativen Symptome vorteilhafte Wirkungen zeigen, sind bezogen auf die hier dargestellten Zielpunkte nirgends unter validen statistischen Kriterien untersucht worden. Indikationen ergeben sich höchstens in den An- und Abklingphasen vaso-vegetativer Symptome und bei Kontraindikationen gegen ERT/HRT.

Für die Phytoestrogene sind die gleichen validen Studien zu fordern wie für eine ERT/HRT – solche liegen bisher, wie oben bereits erwähnt, nicht vor, da die Präparate größtenteils als „Nahrungsergänzungsmittel“ deklariert sind und daher die Studien nicht per „Arzneimittelgesetz“ gefordert sind. Daher sind die Risiken auch nicht abzuschätzen.

Lebensstil

- Basis jeder Therapie ist ein gesunder Lebensstil (gesunde Ernährung, körperliche Bewegung, Verzicht auf Tabakkonsum), insbesondere sollte aus osteoprotektiven Gründen auf den Ca²⁺/Vit-D₃-Stoffwechsel geachtet werden; um die Sturzneigung zu reduzieren, sind häusliche Stolperfallen (z. B. rutschende Schuhe, Teppiche etc.) zu beseitigen.

Praktische Aspekte

Unumstritten ist der Nutzen einer ERT/HRT hinsichtlich vaso-vegetativer Beschwerden, wie vor allem vasomotorischer Symptome (Hitzewallungen), wofür es keine therapeutisch wirksamen Alternativen gibt. Von großer Bedeutung ist auch die Besserung urogenitaler Symptome, wobei für die vaginalen Beschwerden auch lokal-topische Behandlungsformen bestehen. Für die Prävention der Osteoporose für Frauen um den Zeitpunkt der Menopause bleibt die ERT/HRT nach wie vor eine der wirksamen Optionen, obwohl aufgrund der Risiken Alternativen wie Bisphosphonate oder SERMs (Raloxifen) in Betracht gezogen werden sollten. Weitere präventive Nutzen ergeben sich hinsichtlich der Protektion von kolorektalen Karzinomen, während der Schutz vor einer Altersdemenz unklar ist.

Bei Frauen mit bereits vorbestehendem erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und insbesondere mit vorbestehenden arteriosklerotischen Erkrankungen besteht ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte und Hirninsulte. Unter jeder Form der ERT/HRT besteht ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien sowie unter HRT für häufigere Brustkrebsdiagnose, insbesondere bei mehr als 4jähriger Anwendung.

Die Frage, ob mit dieser Risikokonstellation eine Hormontherapie (ERT oder HRT) überhaupt noch verantwortet werden kann, ist eindeutig zu bejahen, wenn eine genau bilanzierte Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt. Die Erhebung eines individuellen Risikoprofils ist dabei von grundsätzlicher Bedeutung. Besteht bei der Patientin aus der familiären und eigenen Vorgeschichte und bei den entsprechenden Vorsorgeuntersuchungen kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Mamma- oder Ovarial-Ca, liegen jedoch heftige vaso-vegetative Beschwerden mit hohem Leidensdruck und/oder ein Risiko für Osteoporose vor, ist die Indikation für eine möglichst niedrig dosierte, mittelfristige ERT/HRT (mit zunehmendem Alter einphasig-kontinuierlich ausgerichtete HRT) nach wie vor gegeben.

Identifikation von Risikopatientinnen

- **Krebsvorsorge:** Natürlich gehört zu jeder Identifikation einer Risikopatientin eine gynäkologische Untersuchung einschließlich Zervixzytologie und Ultraschall (Endometrium, Ovarien); Test auf okkultes Blut im Stuhl.

- **Patientinnen mit Risikofaktoren für Brustkrebs** sollten anhand ihrer positiven Familienanamnese und der Mammographie/Mammasonographie erkannt werden, wobei vor Beginn jedweder längerfristig angelegten Hormonbehandlung die Durchführung dieser Diagnostik dringend zu empfehlen ist.

- Wenn ein allgemeines **Risiko-Screening-Programm** erwünscht ist (keine GKV-Leistung; IGeL-Leistung), kommen folgende Untersuchungen in Betracht: Blutbild, Blutfettuntersuchungen, Leberenzyme, ev. Abdominalultraschall und Diabetes-Screening; Thrombophilie-Screening nur nach spezieller Indikation (s. o.).

- **Knochendichtemessung und Frakturrisiko** kann anhand von Ultraschall (Routine-Screening) bzw. klassisch mit der DPX-Untersuchung bewertet werden.

- **Ein familiäres oder eigenanamnestisches Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen**, insbesondere Thromboembolien kann sowohl durch die Familienanamnese beurteilt werden als auch durch eine Untersuchung des Blutgerinnungssystems (z. B. Faktor-V-Leiden-Genmutation, APC-Resistenz, Protein C, Protein S, Antithrombin-III, Prothrombinpolymorphismus, Homocystein, MTHFR).

- Die prädiktive Bedeutung einer sog. **Genchip-Diagnose** muß noch im Hinblick auf mono- und polygenetische Erkrankungen weiter validiert werden. Die pathogene Bedeutung von drei Millionen sog. Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNP) muß ebenso erst anhand klinischer Prüfungen und Bevölkerungsstudien evaluiert werden. Zur Zeit wird ein Screening für BRCA1- und BRCA2-Genmutationen nicht empfohlen. Ausnahmen siehe oben (Thrombophiliediagnostik!).

Anwendungsart der Steroide

Die ERT/HRT kann oral oder parenteral appliziert werden; für die parenterale Anwendung gibt es folgende Applikations-

möglichkeiten: Estrogene: Pflaster, Gel, Nasenspray, Vaginalkapsel, Vaginalring; Gestagene: Vaginalkapsel; Estrogen-Gestagen: Pflaster. Für spezifisch vaginale Beschwerden ist die topische Estrogenbehandlung zu bevorzugen.

Allgemeine Empfehlungen

Eine Hormonersatztherapie sollte eingesetzt werden:

- Bei Patienten mit spezifischen Indikationen und keinen Kontraindikationen für ERT/HRT nach erfolgter Aufklärung.

- Die Eigenanamnese der Patienten sowie die Familienanamnese im Hinblick auf Thromboembolien, kardiovaskuläre Erkrankungen, Brust- und Ovarialkarzinom gewinnt immer mehr an Bedeutung.

- Laborscreening-Untersuchungen einschließlich der oben beschriebenen Gendiagnostik sind sinnvoll im Hinblick auf die Erkennung eines angeborenen Thrombophilie-risikos, präexistenter Leber- und Gallenwegserkrankungen, kardiovaskulärer Risikofaktoren und eines Diabetesmellitus-Risikos.

- Das Behandlungsschema sollte sich an den klinischen Symptomen orientieren.

- Eine Estrogenmonotherapie bei nichthysterektomierten Patientinnen ist kontraindiziert (s. Beipackzettel). Nur in sehr seltenen Fällen kann eine Estrogenmonotherapie oder eine Intervalltherapie mit Gestagenen bei Estrogenmonotherapie (sog. „long cycle“) gegeben werden, unter *sorgfältiger engmaschiger Überwachung* des Endometriumkarzinomrisikos (Vaginalsonographie alle 3–6 Monate). Eine Standardtherapie ist die Sequentialtherapie (regelmäßige Abbruchblutung) oder eine kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie (keine Abbruchblutung).

- Die niedrigste wirksame Dosis von Estrogenen und Gestagenen, die von der Patientin akzeptiert wird und wirksam ist im Hinblick auf ihre Beschwerden und zur Osteoporoseprophylaxe, sollte eingesetzt werden. Dabei sollte die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich sein.

- Eine sorgfältige Beratung der Patientin, regelmäßige Kontrolluntersuchungen und eine Screeninguntersuchung auf Nebenwirkungen sollte erfolgen (z. B. Brustkrebs).

- Keine Langzeitbehandlung ohne regelmäßige Überwachung. Bestätigung der Indikationen. Eine klinische Bewertung der Wirkungen und Nebenwirkungen in regelmäßigen Abständen.

- Durch parenterale ERT/HRT wird eine Inaktivierung der Steroide oder hepatische Steroidnebenwirkungen während der ersten Leberpassage vermieden.

- Neue therapeutische Schemata mit neuen Gestagenen (z. B. Drospirenon) bzw. SERMs werden in Kürze verfügbar sein.

- Insbesondere bei frühem Behandlungsbeginn dürfte der Nutzen einer indizierten (!) ERT/HRT zumeist gegenüber dem Risiko überwiegen.

- Phytoestrogene/Lebensstiländerung: siehe oben.

Literatur beim Verfasser

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)