

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

BURGER H, ARCHER D, BARLOW D, BIRKHÄUSER M, CALAF-ALSINA J  
GAMBACCIANI M, GENAZZANI AR, HADJI P, IVERSEN OE, KUHL H, LOBO RA  
MAUDELONDE T, NEVES E CASTRO M, NOTELOVITZ M, PALACIOS S  
PASZKOWSKI T, PEER E, PINES A, SAMSIOE G, SKOUBY S, STEVENSON J  
*Praktische Empfehlungen zur Hormonersatztherapie in der Peri-  
und Postmenopause*

*Journal für Menopause 2004; 11 (Sonderheft 1) (Ausgabe für  
Österreich), 3-7*

*Journal für Menopause 2004; 11 (Sonderheft 1) (Ausgabe für  
Deutschland), 3-7*

*Journal für Menopause 2004; 11 (Sonderheft 2) (Ausgabe für  
Schweiz), 3-7*

**Homepage:**

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

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

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

**Mehr als nur eine Dekoration:**

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

**Dann sind Sie hier richtig**



# Praktische Empfehlungen zur Hormonersatztherapie in der Peri- und Postmenopause\*

H. Burger (Australien), D. Archer (USA), D. Barlow (UK), M. Birkhäuser (Schweiz), J. Calaf-Alsina (Spanien), M. Gambacciani (Italien), A. Genazzani (Italien), P. Hadji (Deutschland), O. E. Iversen (Norwegen), H. Kuhl (Deutschland), R. A. Lobo (USA), Th. Maudelonde (Frankreich), M. Neves e Castro (Portugal), M. Notelovitz (USA), S. Palacios (Spanien), T. Paszkowski (Polen), E. Peer (Israel), A. Pines (Israel), G. Samsioe (Schweden), J. Stevenson (UK), S. Skouby (Dänemark), D. Sturdee (UK), T. de Villiers (Südafrika), M. Whitehead (UK), O. Ylikorkala (Finnland)

Die folgenden Empfehlungen stellen für Ärztinnen und Ärzte eine Orientierungshilfe zur adäquaten Anwendung einer Estrogen/Gestagen-Therapie bei peri- und postmenopausalen Frauen dar. Sie wurden im Februar 2004 während eines Meetings von international anerkannten Experten erarbeitet. Dabei wurden die Ergebnisse der jüngsten klinischen Studien und die daraus gezogenen Schlußfolgerungen diskutiert, die zu erheblicher Verunsicherung und Aufregung bei den Frauen und ihren Ärzten geführt haben. Diese Untersuchungen, vor allem die randomisierten, kontrollierten Studien zur kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie innerhalb der US Women's Health Initiative (WHI), führten zu Nutzen/Risiko-Abschätzungen, die in die vorliegenden Empfehlungen aufgenommen wurden. Dabei muß man sorgfältig zwischen dem absoluten und dem relativen Nutzen/Risiko unterscheiden, welches die prozentuale Zunahme oder Abnahme des absoluten Risikos darstellt (z. B. bedeutet die in der WHI-Studie gefundene 26%ige Erhöhung des relativen Brustkrebsrisikos tatsächlich nur 4 zusätzliche Brustkrebsfälle pro 1000 Frauen während einer 5jährigen Behandlung oder weniger als einen zusätzlichen Fall pro 1000 Frauen pro Behandlungsjahr).

Frauen mittleren Alters bitten häufig ihren Arzt um Informationen über die Hormontherapie, weil sie an typischen klimakterischen Beschwerden, wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlaflosigkeit, trockene Scheide oder Pollakisurie, leiden. Bis zu 75 % aller peri- und postmenopausalen Frauen haben mindestens eines dieser Symptome. Sie sind eine direkte Folge eines Abfalls des Estrogenspiegels. Daher ist die Behandlung mit Estrogenen logisch und, aufgrund ihrer Wirksamkeit, die Therapie der Wahl. Estrogene verbessern auch die Stimmung, das Wohlbefinden und die Lebensqualität. Die Prävention des postmenopausalen Knochenverlustes und die Senkung des Frakturrisikos wurden in randomisierten, placebokontrollierten Studien bei postmenopausalen Frauen nachgewiesen.

## Indikationen für eine Hormonersatztherapie

### Klimakterische Beschwerden

Autonome Störungen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlaflosigkeit und Herzklopfen können durch eine Hormonersatztherapie (HRT) gelindert werden. Andere Symptome wie Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität und depressive Verstimmungen können gebessert werden. Auf diese Weise bleibt die Lebensqualität erhalten. Gestagene können die Wirkung der Estrogene verstärken oder abschwächen.

### Atrophie des Urogenitaltrakts

- Atrophische Veränderungen im Urogenitaltrakt und ihre Folgen (z. B. trockene Scheide, Dyspareunie, Pollakisurie und Harndrang) werden durch eine Estrogentherapie gebessert.
- Ist die alleinige Behandlung dieser Beschwerden beabsichtigt, so sind topische, niedrig dosierte vaginalpräparate die Therapie der Wahl.

### Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose

- Zu den notwendigen, aber nicht ausreichenden Maßnahmen zur Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose zählen eine regelmäßige körperliche Belastung, das Aufgeben des Rauchens, eine ausreichende Kalziumaufnahme und die Aufrechterhaltung normaler Vitamin-D-Spiegel.
- Estrogene verhindern den postmenopausalen Knochenverlust und senken das Frakturrisiko (wie in randomisierten, kontrollierten Studien gezeigt wurde).
- Einige Gestagene verstärken die Wirkung der Estrogene.
- Eine niedrig dosierte HRT verhindert den Knochenmasseverlust an der Wirbelsäule und am Oberschenkelhals bei älteren Patientinnen wie auch bei Frauen in der frühen Postmenopause. Darüber hinaus wurde gezeigt, daß eine HRT mit Standarddosen das Risiko von Frakturen der Wirbelsäule, des Oberschenkelhalses und des Unterarms verringert.
- Werden symptomatische Frauen mit Hormonen behandelt, so stellt der Effekt auf die Knochenmasse einen wesentlichen zusätzlichen Nutzen dar.
- Bei asymptomatischen Frauen mit einem signifikant erhöhten Frakturrisiko kann die HRT eine erste Option zur Prävention der Osteoporose und Senkung des Frakturrisikos darstellen. Eine solche Behandlung wäre die erste Phase eines Langzeitprogramms, an die sich später – bei entsprechender Indikation – die Anwendung von Selektiven Estrogenrezeptormodulatoren (SERMs) und/oder Bisphosphonaten und Teriparatid anschließen könnte.

### Climacterium praecox

Eine vorzeitige Menopause ist mit dem Risiko einer beschleunigten Osteoporose und wahrscheinlich einem erhöhten Risiko koronarer Herzerkrankungen verbunden. Frauen mit Climacterium praecox sollte routinemäßig eine HRT zumindest bis zum durchschnittlichen Menopausealter (51 Jahre) angeboten werden.

\* Nachdruck aus: Burger H et al. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. Recommendations from an Expert Workshop, February 2004. Climacteric 2004; 7: 210–6. Der Nachdruck in deutscher Übersetzung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der International Menopause Society.

### Andere Wirkungen

- Die bei postmenopausalen Frauen zu beobachtende Zunahme des Körpergewichts steht im Zusammenhang mit dem Älterwerden und ist nicht auf die HRT zurückzuführen. Die Gewichtszunahme ist bei Frauen unter einer HRT weniger ausgeprägt.
- Ein Libidoverlust kann bereits durch eine Estrogenmonotherapie gebessert werden, doch kann vor allem bei ovariectomierten Frauen die zusätzliche Gabe eines Androgens, z. B. Testosteron, notwendig sein. Bei nicht-ovariectomierten Frauen ist der Stellenwert der Androgene unklar.
- Im ovariectomierten Primatenmodell wurde nachgewiesen, daß Estrogene die Entwicklung atheromatöser Plaques verzögern. Klinische Studien haben gezeigt, daß Estrogene positive Auswirkungen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Funktion nichtatherosklerotischer Gefäße haben.
- Die Wirkung der verschiedenen Gestagene auf die Gefäßfunktion ist noch nicht geklärt. Vorläufige Daten aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Experimenten deuten darauf hin, daß unterschiedliche Gestagene (z. B. Medroxyprogesteronacetat [MPA] vs. Norethisteron/Norethisteronacetat [NETA]) unterschiedliche Wirkungen auf das Gefäßsystem haben.
- Bei Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung (subklinische Atherosklerose, Angina pectoris oder Herzinfarkt) in der Vorgeschichte kann der Beginn einer HRT das Risiko kardialer Ereignisse im ersten Behandlungsjahr erhöhen, insbesondere bei Frauen in der späten Postmenopause. Die zur Zeit vorliegenden Daten zeigen, daß eine HRT zur sekundären Prävention von koronaren Herzerkrankungen nicht geeignet ist. Wenn bei solchen Patientinnen schwere klimakterische Beschwerden auftreten, kann eine niedrig dosierte HRT in Betracht gezogen werden.

### Alternativen zur HRT

Wenn eine Estrogen- oder Gestagen-therapie nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist, können alternative Therapien in Erwägung gezogen werden.

- Pflanzenextrakte können klimakterische Beschwerden lindern, doch kann der Therapieerfolg dem eines Placebos ähneln. Einige Extrakte enthalten erhebliche Mengen an Substanzen mit estrogenen Eigenschaften (Phytoestrogene), deren Wirkungen jedoch nicht ausreichend erforscht sind. Weder Organ- noch Pflanzenextrakte sind eine adäquate Alternative zur HRT.
- Phytoestrogene könnten den Knochenverlust verlangsamen, doch wurde bisher eine Senkung des Frakturrisikos nicht nachgewiesen.
- $\alpha$ -adrenerge Agonisten wie Clonidin können Hitzewallungen in gewissem Maße lindern.
- Hohe Gestagendosen (täglich 5–10 mg NETA, 20–40 mg MPA oder Megestrolacetat) führen zu einer wirksamen Reduktion von Hitzewallungen. Die langfristige Sicherheit einschließlich der Wirkungen auf die Brust wurde bisher nicht untersucht.
- Tibolon ist ein synthetisches Steroid und wird als Prodrug mit gestagener, androgener und estrogenen Aktivität beschrieben. Es bessert klimakterische Beschwerden und erhält den Knochen, doch wurde bisher keine Senkung des Frakturrisikos nachgewiesen.
- Neuroaktive Arzneimittel, z. B. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), können vasomotorische Beschwerden mit mäßiger Wirksamkeit lindern. Wenn eine HRT kontraindiziert ist oder eine Alterna-

tive gewünscht wird – z. B. bei symptomatischen Brustkrebspatientinnen –, können sie über einen befristeten Zeitraum probeweise verabreicht werden. Bei ihrer Verordnung sollte man sich jedoch über die möglichen Nebenwirkungen solcher Medikamente und das dann notwendige stufenweise Absetzen der Therapie im klaren sein.

- Neuere Berichte zufolge reduziert auch Gabapentin Hitzewallungen.
- Bisphosphonate können zur Behandlung der Osteoporose eingesetzt werden, insbesondere bei älteren postmenopausalen Frauen mit osteoporotischen Frakturen in der Anamnese. Bei jüngeren postmenopausalen Frauen wurden ihre Langzeitwirkungen bisher nicht ausreichend untersucht. Es gibt keine Daten, die eine Senkung des Risikos einer Oberschenkelhalsfraktur bei mit Bisphosphonaten behandelten jüngeren postmenopausalen Frauen (< 65 Jahre) belegen.
- SERMs sind zugelassen zur Prävention und Therapie der spinalen Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, doch wurde eine Reduktion des Risikos von Oberschenkelhalsfrakturen nicht nachgewiesen. Bei Frauen in der frühen Postmenopause kann man klimakterische Beschwerden mit SERMs nicht bessern, sondern eher verschlimmern. Vorläufige Ergebnisse deuten darauf hin, daß sie das Brustkrebsrisiko reduzieren können.

### Anwendung von Gestagenen

Werden Frauen mit intaktem Uterus mit Estrogenen behandelt, sollten zum Schutze des Endometriums Gestagene angewandt werden. Bei hysterectomierten Frauen sind sie im allgemeinen nicht erforderlich. Gestagene werden angewandt, um das Endometrium im Falle eines ungehinderten Estrogeneinflusses zu schützen. Während der Prä- und Perimenopause kann es bei fehlendem oder insuffizientem Corpus luteum zum sporadischen Anstieg der endogenen Estrogene kommen, und bei adipösen postmenopausalen Frauen können exzessive endogene Estrogenspiegel auftreten. Ebenso wie die Langzeitanwendung einer Estrogenmonotherapie ist ein solcher Zustand mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Endometriumhyperplasie und/oder eines Endometriumkarzinoms verbunden. Das in den HRT-Kombinationspräparaten enthaltene Gestagen (sequentiell oder kontinuierlich-kombiniert) verhindert die Entstehung von Endometriumhyperplasien und -karzinomen.

Unter der HRT wird ein Schutz vor Endometriumhyperplasien nur durch die sequentielle oder kontinuierliche Gestagengabe erreicht. Bei der sequentiellen Therapie sollte das Gestagen in ausreichender Dosierung über 10–14 Tage pro Monat verabreicht werden. Hinsichtlich der Endometriumprotektion im Langzyklusschema (Gestagengabe über 14 Tage alle 3 Monate) sind die Langzeitdaten inkonsistent. Die lokale intrauterine Gestagengabe ist bislang nicht ausreichend untersucht worden. Eine niedrig dosierte Estrogen-Monotherapie wird wegen des erhöhten Risikos von Endometriumhyperplasien und -karzinomen nicht empfohlen.

Gestagene schützen nicht vor Brustkrebs, sondern können dieses Risiko – verglichen mit der alleinigen Estrogengabe – erhöhen.

### Kontraindikationen (gemäß den Angaben der Zulassungsbehörden)

Im allgemeinen sollte eine HRT unter den folgenden Umständen nicht verschrieben werden:

- Bestehendes, behandeltes oder vermutetes Mammakarzinom
- Bestehende oder Verdacht auf estrogenabhängige maligne Tumoren (v. a. Endometriumkarzinom)
- Ungeklärte vaginale Blutungen
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Frühere idiopathische oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Unbehandelte Hypertonie
- Akute Lebererkrankung, oder zurückliegende Lebererkrankung, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einen der Trägerstoffe
- Porphyria cutanea tarda (absolute Kontraindikation)

### Behandlungsbeginn

Prinzipiell sollte eine HRT begonnen werden, wenn klimakterische Beschwerden auftreten.

#### Perimenopause

Die Behandlung richtet sich nach der Art des Symptoms. Die Hormonbehandlung schließt folgendes ein:

- Anwendung eines Gestagens während der zweiten Zyklushälfte, wenn Menstruationsstörungen das Hauptsymptom sind.
- Eine HRT, wenn vasomotorische Beschwerden begonnen haben oder eine Zyklusregulierung erforderlich ist.
- Orale Kontrazeptiva (vorzugsweise niedrig dosiert), wenn auch eine Kontrazeption erforderlich ist.

Während der menopausalen Übergangsphase können endogene Estrogene in unregelmäßiger Weise gebildet werden. Deshalb sollten Sequenzpräparate, vorzugsweise gestagenbetonte, angewandt werden, um regelmäßige Entzugsblutungen auszulösen. Später kann eine blutungsfreie kontinuierlich-kombinierte Estrogen/Gestagen-Therapie empfohlen werden. Der Wechsel von einer sequentiellen auf eine kontinuierlich-kombinierte HRT sollte am Ende der Entzugsblutung erfolgen, wobei folgende Kriterien erfüllt sein sollten:

- Die Patientin ist wahrscheinlich postmenopausal (Alter  $\geq$  50 Jahre).
- Die Patientin sollte unter einer sequentiellen HRT regelmäßige Entzugsblutungen und keine unregelmäßigen Blutungen gehabt haben, oder
- die Patientin hatte unter einer sequentiellen HRT keine Blutungen.

Die meisten metabolischen Veränderungen, z. B. erhöhte Knochenresorption, beginnen während der Perimenopause.

#### Postmenopause

Bei symptomatischen Patientinnen ist ein früher Beginn der HRT von großer Bedeutung; dies ermöglicht die Besserung klimakterischer Beschwerden und schützt vor den Folgen eines Estrogenmangels.

### Empfohlene Dosierungen der HRT

Zur Behandlung der Beschwerden sollte die niedrigste effektive Dosis gewählt werden. Als Anfangsdosierungen werden empfohlen:

- 0,5–1 mg 17 $\beta$ -Estradiol
- 0,3–0,45 mg konjugierte equine Estrogene
- 25–37,5  $\mu$ g transdermales (Pflaster) Estradiol
- 0,5 mg Estradiolgel
- 150  $\mu$ g intranasales Estradiol

Die Beschwerden sollten nach 8–12wöchiger Behandlung erneut beurteilt und die Dosis, wenn nötig, angepaßt werden. Bei ca. 10 % der Patientinnen kann eine höhere Dosis erforderlich sein. Die Notwendigkeit höherer Dosierungen sollte von Zeit zu Zeit überprüft und, wo möglich, die Dosis reduziert werden. Frauen mit vorzeitigem Sistieren der Ovarialfunktion können eine höhere Dosis benötigen als ältere postmenopausale Frauen. Bei jungen Frauen ist häufig ein Kombinationspräparat zur Kontrazeption geeignet.

### Behandlungsdauer

Die Dauer einer HRT richtet sich nach der Indikation.

- Indikation, Dosis und Art der HRT sollten jährlich überprüft werden.
- Die Notwendigkeit zur Fortführung der Therapie klimakterischer Beschwerden kann nur durch eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung festgestellt werden. Im allgemeinen kann dies nach 2–3 Jahren in Betracht gezogen werden. Treten dann die Beschwerden nicht wieder auf, ist eine Wiederaufnahme der HRT nicht notwendig.
- Zur alleinigen Prävention oder Behandlung einer Osteoporose ist eine Langzeittherapie erforderlich. Bei jüngeren postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Risiko kann eine HRT die erste Option darstellen, der später eine Behandlung mit SERMs und/oder Bisphosphonaten folgen könnte.
- In ähnlicher Weise kann eine Langzeittherapie – üblicherweise topisch – für eine dauerhafte Besserung atrophischer Erscheinungen des Urogenitaltrakts notwendig sein.

### Applikationsweise

Die nichtorale Applikationsweise hat Vor- und Nachteile. Aufgrund des fehlenden First-pass-Effekts in der Leber kann die parenterale Behandlung bei Frauen mit Hypertriglyceridämie, Lebererkrankung, Migräne und erhöhtem Risiko venöser Thrombosen vorgezogen werden.

Bei Frauen, die lediglich atrophische Erscheinungen des Urogenitaltrakts aufweisen, ist eine niedrig dosierte vaginale Estrogenbehandlung zu empfehlen. Unter einer systemischen Therapie können manche Frauen weiterhin an Symptomen im Urogenitaltrakt leiden; für diese ist eine zusätzliche vaginale Therapie zu empfehlen. Bei Frauen mit intaktem Uterus, die niedrig dosierte Estrogene vaginal anwenden, sollte eine jährliche Untersuchung in Erwägung gezogen werden, um eine mögliche Stimulation des Endometriums zu erkennen.

### Überwachung der Therapie

Zu den diagnostischen Maßnahmen vor einer HRT gehören die Anamnese und eine körperliche Untersuchung mit Messung von Gewicht und Blutdruck. Die Anamnese sollte vor allem im Hinblick auf mögliche Indikationen und Kontraindikationen durchgeführt werden und die klimakterische Symptomatik, Blutungsanamnese, Eigen- und/oder Familienanamnese von osteoporotischen Frakturen, venösen Thromboembolien, Brustkrebs und kardiovaskulären Erkrankungen umfassen. Zusätzliche Untersuchungen rich-

ten sich nach den entsprechenden Gegebenheiten. Die Patientinnen sollten jährlich untersucht werden.

Als zusätzliche diagnostische Maßnahmen kommen in Frage:

- Mammographie (Häufigkeit je nach lokalen Richtlinien): Einige Frauen können eine erhöhte mammographische Dichte entwickeln, insbesondere unter einer höher dosierten kontinuierlich-kombinierten HRT. Um bei solchen Patientinnen diagnostische Probleme zu vermeiden, kann ein Absetzen der HRT für 2–4 Wochen vor der Mammographie in Erwägung gezogen werden.
- Vaginal-Ultraschall und/oder Endometriumbiopsie:
  - Unter einer kontinuierlich-kombinierten HRT kann es während der ersten 3–6 Behandlungsmonate häufig zu Blutungen kommen. Wenn diese über diesen Zeitraum hinaus weiterhin auftreten oder übermäßig bzw. verlängert sind, ist eine der lokalen Praxis entsprechende Untersuchung erforderlich.
  - Abnormale vaginale Blutungen, die unter einer sequentiellen HRT auftreten, müssen abgeklärt werden. Bei Patientinnen, die unter einer sequentiellen HRT nicht bluten, ist keine Untersuchung nötig.
- Messung der Knochenmineraldichte entsprechend den lokalen Richtlinien.

Die Indikation für eine HRT sollte bei den jährlichen Untersuchungen überprüft werden (siehe Behandlungsdauer). Wenn die HRT fortgesetzt wird, kann eine weitere Dosisreduktion erwogen werden. Bei Patientinnen mit hohem Risiko für Osteoporose und Frakturen sollte über das weitere Vorgehen unabhängig von der Behandlung klimakterischer Beschwerden entschieden werden.

## HRT und Krebs

Sexualsteroid beeinflussen das Verhalten von Tumoren in unterschiedlicher Weise. Unter einer langfristigen HRT kann das Risiko einer Brustkrebsdiagnose erhöht sein, während das eines Kolorektalkarzinoms reduziert ist. Die meisten Frauen fürchten jedoch Brustkrebs mehr als irgendein anderes Karzinom, wodurch ihre Bereitschaft für eine HRT beeinflusst wird.

Eine Estrogenmonotherapie erhöht das Endometriumkarzinomrisiko, welches nach dem Absetzen noch viele Jahre erhöht bleibt. Das Endometriumkarzinomrisiko wird durch die gleichzeitige Gabe von Gestagenen minimiert (siehe Anwendung von Gestagenen).

Andere Neoplasmen, einschließlich Zervix- und Ovarialkarzinome, sind keine Kontraindikation für die Anwendung einer HRT.

### Brustkrebs

Das Brustkrebsrisiko wird von der Gesamtdauer der Exposition gegenüber endogenen und exogenen Estrogenen und Gestagenen beeinflusst. Gestagene steigern die estrogenabhängige Proliferation des Brustdrüsengewebes. Die beobachtete geringe Zunahme der Brustkrebsinzidenz bei Frauen unter einer langfristigen HRT mit Estrogenen oder Estrogen/Gestagen-Kombinationen war in den meisten Studien nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Es gibt keinen definitiven Beweis für Unterschiede zwischen den verschiedenen Estrogenen und Gestagenen hinsichtlich ihrer Wirkung auf das Brustkrebsrisiko. Auch für Tibolon gibt es Berichte über ein erhöhtes Risiko.

- Vor dem Beginn einer HRT müssen die Vorteile gegen die möglichen Risiken abgewogen werden. Dies ist besonders dann wichtig, wenn die Therapie über einen Zeitraum von 4–5 Jahren hinaus fortgesetzt wird.

- Das Risiko einer Brustkrebsdiagnose ist unter der Anwendung von Estrogenen und, in höherem Maße, von Estrogen/Gestagen-Kombinationen bei einer Therapie-dauer von mehr als 5 Jahren erhöht. In der Ankündigung des Abbruchs des Estrogenarms der WHI-Hormonstudien wurde jedoch erklärt, daß es bei den Frauen, die über einen durchschnittlichen Zeitraum von 7 Jahren mit Estrogenen allein behandelt worden waren, keinen Anstieg des Brustkrebsrisikos gab (der vollständige Bericht ist inzwischen erschienen). Randomisierte, kontrollierte Studien haben ergeben, daß die absolute Zunahme des Brustkrebsrisikos unter einer 5jährigen kombinierten Therapie bis zu 4 zusätzliche Fälle pro 1000 Frauen beträgt.
- Um dies in der richtigen Perspektive zu sehen: Das erhöhte Risiko einer Brustkrebsdiagnose unter HRT ist vergleichbar mit dem Risiko, welches mit anderen Faktoren, wie frühe Menarche (vor dem Alter von 11 Jahren), späte erste Schwangerschaft (über 35 Jahre), Kinderlosigkeit oder mäßiger Alkoholkonsum ( $\geq 20$  g/Tag), verbunden ist. Es sollte auch beachtet werden, daß das Brustkrebsrisiko mit zunehmendem Alter ansteigt.
- Die der HRT zugeschriebene Risikoerhöhung ist viel geringer als das Risiko, welches mit einer Adipositas verbunden ist. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß das unter einer langfristigen HRT erhöhte Brustkrebsrisiko vorwiegend bei Frauen mit normalem ( $< 24$  kg/m<sup>2</sup>) Body Mass Index (BMI) beobachtet wird und weniger bei Frauen mit hohem BMI.
- Das erhöhte Brustkrebsrisiko geht innerhalb von 5 Jahren nach der Beendigung der Therapie auf das von Frauen zurück, die niemals Hormone angewandt hatten.
- Die meisten Beobachtungsstudien haben ergeben, daß die mit der HRT in Verbindung gebrachten Brustkrebsfälle eine bessere Prognose aufweisen als Tumoren, die unter Nichtanwenderinnen aufgetreten sind. Die WHI berichtete, daß bei Hormonanwenderinnen die Tumo-

**Tabelle 1:** Ergebnisse von randomisierten, klinischen Studien zum relativen Brustkrebsrisiko

Untersuchungsgruppe	Relatives Risiko	Konfidenzintervall	Statistisch signifikant
WHI*	1,24	1,01–1,54	Ja
WHI*, keine vorherige Hormonanwendung	1,09	0,86–1,39	Nein
WHI*, vorherige Hormonanwendung < 5 Jahre	1,70	0,99–2,91	Nein
WHI*, vorherige Hormonanwendung $\geq 5$ Jahre	2,27	1,00–5,15	Nein
HERS**	1,30	0,77–2,19	Nein
HERS II***	1,08	0,52–2,24	Nein

WHI = Women's Health Initiative  
 HERS = Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study  
 Behandlungsdauer mit kontinuierlich-kombinierter HRT:  
 \*5 Jahre; \*\*4 Jahre; \*\*\*6,8 Jahre

**Tabelle 2:** Ergebnisse aus zwei jüngeren epidemiologischen Beobachtungsstudien zum relativen Brustkrebsrisiko unter einer HRT

Untersuchungsgruppe	Relatives Risiko	Konfidenzintervall	Statistisch signifikant
Collaborative Group*	1,35	1,21–1,49	Ja
Million Women Study**	1,66	1,58–1,75	Ja

\* Behandlungsdauer 5 Jahre; \*\* bei Rekrutierung lag die Behandlungsdauer bei ca. 6 Jahren für Frauen unter einer kontinuierlich-kombinierter Therapie

ren etwas größer waren und die Lymphknotenmetastasen häufiger aufgetreten sind als bei Nichtanwenderinnen.

- Der Hormontyp (sowohl der Estrogene als auch Gestagene), die Art der Verabreichung und das HRT-Schema (sequentiell, kontinuierlich-kombiniert) scheinen mit einer ähnlichen Zunahme des Brustkrebsrisikos verbunden zu sein. Auch für Tibolon wurde – ebenso wie für die konventionelle HRT – ein erhöhtes Brustkrebsrisiko festgestellt.
- Unterschiedliche HRT-Schemata (Monotherapie, sequentiell, kontinuierlich-kombiniert) verursachen in unterschiedlicher Häufigkeit eine Erhöhung der mammographischen Dichte (ca. 5 %, 15 % bzw. 30 % der Patientinnen). Dieser Effekt kann die Sensitivität der mammographischen Diagnose beeinträchtigen. Es gibt keine Daten, die einen Zusammenhang zwischen der von einer HRT ausgelösten Zunahme der mammographischen Dichte und dem Brustkrebsrisiko belegen.
- Es gibt keine Hinweise auf eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos durch eine niedrig dosierte vaginale Estrogentherapie.
- Die in umfassenden, randomisierten klinischen Untersuchungen und in epidemiologischen Beobachtungsstudien ermittelten Daten zum relativen Brustkrebsrisiko sind in Tabelle 1 und 2 aufgelistet.

### HRT und kardiovaskuläres Risiko

- Verschiedene Beobachtungs- und Interventionsstudien haben gezeigt, daß eine HRT das Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen um den Faktor 2–3 erhöht. Wie aus der randomisierten, kontrollierten WHI-Studie errechnet, beträgt die Anzahl der zusätzlichen Fälle einer venösen Thromboembolie über einen 5-Jahres-Zeitraum ungefähr 2–6 pro 1000 Frauen im Alter von 50–59 Jahren. Eine Beobachtungsstudie fand unter der transdermalen Estrogentherapie keine oder nur eine geringe Erhöhung des Risikos thromboembolischer Erkrankungen. Bei einer venösen Thrombose in der Vorgeschichte ist eine HRT normalerweise kontraindiziert, da das Rezidivrisiko signifikant erhöht ist.
- Die WHI berichtete über einen signifikanten Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse im ersten Jahr der Behandlung mit einer Kombination von konjugierten equinen Estrogenen (CEE) 0,625 mg und MPA 2,5 mg (wobei der absolute Anstieg zwei zusätzliche Fälle pro 1000 Frauen in diesem ersten Jahr betrug). Nach 5jähriger Behandlung lag der absolute Anstieg bei 3,5 zusätzlichen Fällen pro 1000 Frauen (statistisch nicht signifikant). Es ist nicht bekannt, ob diese Risiken auf niedrigere Dosierungen, andere therapeutische Kombinationen und/oder Applikationsweisen übertragbar sind.

Ob solche Risikoschätzungen verallgemeinert werden können und auch für Frauen gelten, bei denen die Behandlung um die Zeit der Menopause herum begonnen wird, ist unklar, denn die WHI berichtete, daß bei Frauen, deren letzte Menstruation weniger als 10 Jahre zurücklag, das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen nicht erhöht war.

- Es gibt Berichte über ein leicht erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle unter einer HRT. In der WHI-Studie lag nach 5jähriger Behandlung mit der Kombination von CEE 0,625 mg und MPA 2,5 mg das absolute Risiko für Schlaganfälle bei vier zusätzlichen Fällen pro 1000 Frauen.
- Epidemiologische Daten lassen einen Zusammenhang zwischen der Estrogendosis und dem Risiko für thromboembolische Ereignisse wie auch für Schlaganfälle vermuten; denn eine Reduktion der Dosis führt zu einer Abnahme der jeweiligen Risiken.
- Eine HRT sollte nicht zur sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden, d. h. zur Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen mit klinischer oder subklinischer Atherosklerose. Die Rolle einer niedrig dosierten Therapie ist unklar.
- Die Entwicklung einer Atherosklerose bei postmenopausalen Frauen, und somit das Risiko einer koronaren Herzerkrankung, korreliert mit der Dauer des Estrogenmangels. Estrogene können eine günstige Wirkung auf die Arterien haben, wenn die HRT bald nach der Menopause begonnen wird. Zur Zeit stellt die primäre Prävention koronarer Herzerkrankungen keine Indikation für eine HRT dar.

### Schlußfolgerung

Eine HRT sollte nur bei einer klaren Indikation verordnet werden, und zwar primär zur Behandlung von Symptomen. In dieser Beziehung gibt es keine wirksame Alternative zur Estrogen- bzw. Estrogen/Gestagen-Therapie. Die HRT kann eine erste Option zur Senkung des Frakturrisikos bei Frauen mit einem signifikant erhöhten Frakturrisiko sein und hat zahlreiche andere günstige Wirkungen. Sie ist bei langfristiger Anwendung mit einem gewissen zusätzlichen Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen, von Schlaganfällen und Brustkrebs verbunden. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte regelmäßig überprüft werden. Aus diesem Grund sollten die Indikationen für eine HRT im Falle einer Langzeitbehandlung regelmäßig neu überdacht werden.

**Förderung: Der Experten-Workshop wurde finanziell unterstützt von Novo Nordisk Pty Ltd.**

# 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](#)