

Journal für

# Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

## Platz der Östrogene in der Primärprävention der Osteoporose

Birkhäuser M

*Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2011; 5 (1)*

*(Ausgabe für Österreich), 7-16*

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. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz



# Ab sofort in unserem Verlag

Thomas Staudinger  
Maurice Kienel

# ECMO

## für die Kitteltasche

2. Auflage Jänner 2019  
ISBN 978-3-901299-65-0  
78 Seiten, div. Abbildungen  
19.80 EUR

**Krause & Pachernegg**  
GmbH

Bestellen Sie noch heute Ihr Exemplar auf  
[www.kup.at/cd-buch/75-bestellung.html](http://www.kup.at/cd-buch/75-bestellung.html)

# Platz der Östrogene in der Primärprävention der Osteoporose<sup>\*)</sup>

M. Birkhäuser

**Kurzfassung:** Die Gabe von Östrogenen allein (EET) oder Östrogene + Gestagen (HET) führt zu einer signifikanten Senkung des Frakturrisikos. Die Osteoporoseprävention bleibt in der frühen Postmenopause nach Meinung der Schweizerischen (SMG), der Europäischen (EMAS) und der Internationalen (IMS) Menopausengesellschaften einer der gesicherten Nutzen einer Östrogen-gabe und somit eine Therapie der ersten Wahl zur Frakturprävention bei Frauen in der Peri- und frühen Postmenopause.

Bei schweren klimakterischen Beschwerden sind EET oder HET das unbestritten wirksamste Therapieprinzip (Hauptindikation einer EET/HET). Die gleichzeitig gesicherte Frakturprävention ist bei der Behandlung des klimakterischen Syndroms ein erwünschter günstiger Nebeneffekt.

Jede EET/HET muss individualisiert sein und soll nur solange erfolgen, als sie notwendig ist. Bei gegebener Indikation kann die EET oder HET über die üblichen 3–5 Jahre hinaus fortgesetzt werden.

Bei vorzeitiger Menopause (vor dem 40. Altersjahr) und früher Menopause (vor dem 45. Altersjahr) besteht eine absolute Indikation zum Beginn einer EET/HET. Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz benötigen meist höhere Dosierungen als solche mit zeitgerechter Menopause. Die EET/HET soll

auch aus Gründen der Osteoporoseprävention mindestens bis zum normalen Menopausenalter weitergeführt werden (51–52 Jahre).

Bei Beginn einer HET innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause oder in einem Alter von bis zu 60 Jahren überwiegt bei gegebener Indikation der Nutzen die Risiken. Dies muss bei der Behandlungswahl bei jüngeren postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko wieder vermehrt berücksichtigt werden, vor allem, wenn gleichzeitig klimakterische Beschwerden vorliegen.

**Abstract: Is There a Place for Oestrogens in Primary Prevention of Osteoporosis?** Estrogen Replacement Therapy (ERT) and Hormone Replacement Therapy (HRT) result both in a significant reduction of fracture risk. For the Swiss (SMG), the European (EMAS) and the International (IMS) Menopause Societies, prevention of osteoporosis remains one of the well-established benefits of ERT and HRT and therefore where indicated a first line treatment for fracture prevention in the peri- and early postmenopause.

In presence of severe climacteric symptoms, ERT and HRT are uncontested the most efficient therapeutic principal, and the main indication for

hormone administration. If estrogens are used for the treatment of the climacteric syndrome, fracture prevention is an evidence-based positive side effect.

Each ERT/HRT has to be individualized. It should not be continued for a longer period of time than necessary. If indicated, ERT and HRT can be continued for more than the customary 3–5 years.

In precocious (before the age of 40 years) and early (before the age of 45 years) menopause, there is an absolute indication for ERT or HRT. Women suffering from premature ovarian insufficiency usually need higher dosages than women with timely natural menopause. For reasons of osteoporosis prevention, ERT/HRT should be continued at least until the normal physiological menopause age (51–52 years) is reached.

When ERT/HRT is started within 10 years after menopause or before the age of 60 years, the benefits outweigh the risks. In younger postmenopausal women, this fact has to be considered systematically when the treatment for climacteric symptoms is chosen in presence of an increased risk for osteoporosis. **J Gynäkol Endokrinol 2011; 21 (1): 7–16.**

## ■ Einleitung

Bei der Frau ist die frühe Prävention der östrogenmangelbedingten Osteoporose essenziell, um das Eintreten einer möglichen ersten Fraktur in der Postmenopause hinauszuschieben. Auch wissen wir, dass sich bei Frauen, welche bereits eine osteoporotische Fraktur erlitten haben, das Risiko für eine weitere Fraktur verdoppelt. Schon bei der jungen Frau mit primärer oder sekundärer Amenorrhö kann ein Östrogenmangel einen hochgradigen Verlust an Knochensubstanz auslösen.

Schon 1941 hatten Albright et al. [1] ihre wegweisende Erkenntnis publiziert, dass Östrogenmangel zu einer Osteoporose führt. Ein Östrogenmangel gehört zu den häufigsten Osteoporoserisikofaktoren bei der Frau (Tab. 1). Jeder Östrogenmangel verursacht einen beschleunigten Knochenmasseverlust und erhöht das Frakturrisiko. Jede Form der Ovarialinsuffizienz führt bei 25–30 % der betroffenen Frauen zu einer High-turn-over-Situation mit östrogenmangelbedingter oder postmenopausaler Osteoporose. Östrogenmangel führt zu einer Domi-

nanz der Osteoklastenaktivität mit vermehrtem Knochenabbau. Da die Therapie einer bestehenden Osteoporose das Risiko von Frakturen jedoch nicht eliminieren kann, ist es sinnvoller, bei längerem Östrogenmangel bereits in der Prämenopause sowie bei erhöhtem Frakturrisiko in der Peri- und der frühen Postmenopause die Knochenarchitektur und -qualität durch eine geeignete Prävention intakt zu erhalten, als später einen in seiner Dichte und Struktur bereits kompromittierten Knochen zu reparieren zu versuchen: Ein osteoporotisch abgebauter Knochen kann in seiner Mikroarchitektur durch die gängigen zugelassenen Medikamente zur Behandlung und Prävention der Osteopenie und Osteoporose nicht mehr vollständig wiederhergestellt werden. Somit sollte jede prämenopausale Frau mit einer Amenorrhö > 6 Monaten Dauer und jede peri- und postmenopausale Frau mit erhöhtem Frakturrisiko präventiv behandelt werden. Eine korrekt dosierte Östrogensubstitution normalisiert die östrogenmangelinduzierte High-turn-over-Situation und wurde somit bis 2002 unbestritten als die zur Prävention der Osteoporose bei Ovarialinsuffizienz und somit auch der postmenopausalen Osteoporose geeignete Therapie angesehen.

Die neuen Empfehlungen der EMEA von 2003 (EMEA Public Statement on Recent Publications Regarding Hormone Replacement Therapy, 3. 12. 2003) und die Empfehlungen der EMEA von 2006 sehen im Gegensatz zu den früheren Empfehlungen von 2001 (Note for Guidance on Postmeno-

\*) Nachdruck aus J Minerstoffwechs 2010; 17 (Sonderheft 1): 11–20.

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. Martin Birkhäuser, Präsident SVGO/ASCO, CH-4052 Basel, Gartenstrasse 67; E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

**Tabelle 1:** Osteoporoserisikofaktoren bei der Frau

**Spezifische Faktoren**

- Späte Menarche: > 16 Jahre
- Frühe Menopause: < 45 Jahre
- Gegenwärtige oder anamnestiche Amenorrhöe: Ausbleiben der Zyklen > 6 Monate
- Anorexia nervosa (auch bei Männern im Zunehmen)
- Verlängerte Zyklen (> 6 Wochen) mehrmals jährlich über mehrere Jahre
- Totale endogene Östrogenexposition < 30 Jahre
- Status nach beidseitiger Oophorektomie
- Hysterektomie

**Familiär-genetische Faktoren**

- Familiäre Belastung (Schenkelhalsfraktur bei Verwandten 1. Grades)
- Weiße Hautfarbe/asiatische Herkunft

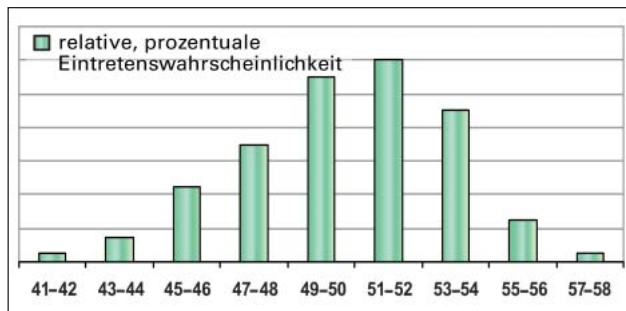
**Allgemeine Faktoren**

- Größenabnahme > 3,5 cm
- Vorbestehende Knochenbrüche (v. a. bei inadäquatem Trauma)
- Graziiler Körperbau/BMI < 18 kg/m<sup>2</sup>
- Kalziumarme Ernährung (< 500 mg/Tag)
- Ausgeprägte Bewegungsarmut
- Magen-Darm-Erkrankungen mit Malabsorption (z. B. Sprue, M. Crohn)
- Operationen des Magen-Darm-Traktes mit konsekutiver Kalziumresorptionseinbuße
- Laktoseintoleranz
- Chronische rheumatische Erkrankungen wie primär chronische Polyarthritis, M. Bechterew
- Nikotin: > 10 Zigaretten/Tag
- Alkoholabusus
- Diabetes mellitus
- Chronische Niereninsuffizienz
- Organtransplantation
- Hyperthyreose
- Primärer Hyperparathyroidismus
- Glukokortikoid-Behandlung > 6 Monate, M. Cushing
- Behandlung mit Antiepileptika, Heparin oder Diuretika > 6 Monate

pausal Osteoporosis in Women; EMEA 2001 Guidance) Östrogene nicht mehr als Primärprävention der Osteoporose bei Östrogenmangel vor. War diese Kursänderung von 2003 gerechtfertigt? Kann sie aufgrund der seither publizierten neuen Daten heute noch aufrecht erhalten werden? Diese Übersicht versucht auf diese Frage Antwort zu geben, und den korrekten Einsatz der Östrogen-Ersatztherapie (EET) sowie der kombinierten Östrogen/Gestagen-Ersatztherapie (HET) zur Osteoporoseprävention in der „Nach-WHI-Ära“ neu zu definieren.

**Menopause und Knochenverlust**

Vor der Menopause beträgt der jährliche Knochenverlust ca. 0,7 %; danach steigt er über 10–15 Jahre für den trabekulären



**Abbildung 1:** Verteilung des Alters bei Eintritt der Menopause bei Kaukasierinnen.

Knochen auf 5 %/Jahr bzw. für das ganze Skelett auf 1–1,5 %/Jahr an, um anschließend auf die altersbedingte Abbauraten abzusinken. Der Knochenverlust ist bei weißen, asiatischen, mageren und körperlich wenig aktiven Frauen am höchsten, bei schwarzen am niedrigsten. Diese und andere genetische Faktoren beeinflussen das Frakturrisiko.

Das Risiko einer Knochenfraktur in der Postmenopause hängt zudem vom Knochenkapital bei Menopauseneintritt ab. Das maximale Knochenkapital wird zu einem großen Anteil durch genetische Faktoren und Lebensführung bestimmt. Da die maximale Knochenmasse vor allem in der Adoleszenz zwischen 11 und 18 Jahren erworben wird, führt bereits eine späte Menarche zu einem noch Jahre später nachweisbaren Defizit an Knochenmasse [2]. Somit sind eine normale Östrogenproduktion, ein normales endokrines Milieu und eine gesunde Ernährung in der Adoleszenz für die spätere „Knochenreserve“ entscheidend.

Mitentscheidend für das Ausmaß des Knochenabbaus ist auch eine genügende Kalziumzufuhr (bei Östrogenmangel 1500 mg/Tag ohne Hormonersatztherapie [HRT] resp. 1000–1200 mg/Tag mit HRT), sowie eine genügende Vitamin-D-Aktivität (Vitamin-D-Zufuhr ≥ 800 IE/Tag).

Regelmäßige körperliche Aktivität verbessert die Knochendichte. Ca. 25 % aller Frauen haben (genetisch bedingt) als Folge des postmenopausalen Östrogenmangels einen hohen Knochenverlust.

Eine moderne Knochendichtebestimmung mittels DEXA ist zusammen mit dem FRAX-Tool ([www.svgo.ch](http://www.svgo.ch)) das zuverlässigste heute verfügbare diagnostische Mittel zur Voraussage des Frakturrisikos. Die momentane Knochenverlustrate kann durch die Bestimmung biochemischer Marker beurteilt werden. Knochendichtemessungen werden auch zur Verlaufskontrolle der Behandlung einer Osteoporose eingesetzt.

**Gynäkologisch-endokrinologische Grundlagen**

Der Begriff Menopause („ménopause“) wurde erstmals 1816 von Gardanne verwendet. Mit Menopause wird der Zeitpunkt der letzten ovariell gesteuerten Menstruation bezeichnet. Ohne Hormonbestimmungen (FSH) kann die Menopause erst rückwirkend nach Ablauf einer 12-monatigen sekundären Amenorrhö festgestellt werden. Die klinische Definition der Menopause stützt sich auf die klinische und epidemiologische Evidenz, dass die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens von regelmäßigen Zyklen nach einer Amenorrhö von 12 Monaten äußerst gering ist. 1910 erkannte S. H. A. Marshall, dass das Ovar zu den endokrinen Organen gehört. Endokrin gesehen ist die Menopause eine physiologische Form der primären Ovarialinsuffizienz. Sie tritt zwischen 40 und 56 Jahren ein, in Europa im Mittel mit 51–52 Jahren (Abb. 1). Somit beträgt nach der Menopause die Lebenserwartung noch rund 30 Jahre.

Die Menopause tritt bei mageren Frauen, Unterernährung und Raucherinnen um rund 1,5 Jahre früher ein. Mit Klimakterium praecox oder „vorzeitiger Menopause“ wird das Erlöschen der

Ovarialfunktion vor dem 40. Altersjahr bezeichnet. Diese kann familiär gehäuft auftreten. Physiologisch gesehen gilt jede Menopause zwischen dem 40. und dem 50. Lebensjahr als frühe Menopause. Das Klimakterium entspricht der Übergangsphase von der reproduktiven in die postmenopausale Phase. Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten endokrinen Veränderungen, die sich klinisch als Zyklusschwankungen manifestieren, und dem Eintritt in die Postmenopause wird als menopausale Übergangszeit (Menopausal transition) bezeichnet.

2–8 Jahre vor der Menopause kommt es vermehrt zu Lutealinsuffizienz und danach zu Anovulation mit einem Anstieg der Inzidenz von Follikelpersistenz und dysfunktionellen Blutungen, welche sich klinisch als Zyklusstörungen manifestieren.

Die Östradiolwerte verbleiben bis rund 12 Monate vor der Menopause weitgehend im Normalbereich der fertilen Lebensphase einer Frau. Die LH-Sekretion ist zunächst noch normal. Später steigt sekundär zur Abnahme der funktionellen Qualität der Follikel auch die LH-Sekretion an.

### ■ Grundprinzipien zur Nutzen/Risiko-Evaluation einer EET/HET

Zur Grundlage der Nutzen/Risiko-Bewertung der Hormontherapie eignen sich die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) nur, wenn deren Untersuchungskollektive den Patientinnen in der Praxis entsprechen. Allein unter diesen Voraussetzungen sind fundierte Aussagen über die Wirksamkeit und Risiken einer bestimmten Therapie bei Patientinnen möglich, die in der Peri- und frühen Postmenopause wegen Hitzewallungen und anderer klimakterischer Beschwerden ärztlichen Rat suchen. Im Women's Health Initiative Trial (WHI-Studie) waren Hitzewallungen ein Ausschlusskriterium. Die teilnehmenden Frauen unterscheiden sich auch hinsichtlich anderer relevanter Kriterien von unseren Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden in der täglichen Praxis. Im WHI-Trial waren die Probandinnen bei der Aufnahme in die Studie etwa 70 % ≥ 60 Jahre alt, 70–80 % waren übergewichtig oder adipös, 50 % Raucherinnen, und mehr als ein Drittel (48 % im CEE-Monotherapie-Arm bzw. 34 % im kombinierten CEE-MPA-Arm) hatten einen erhöhten Blutdruck. Diese Population entspricht nicht derjenigen, die in der Schweiz unsere Sprechstunde wegen klimakterischer Beschwerden in der Peri- und frühen Postmenopause aufsuchen. Für die Gruppe der jüngeren symptomatischen Frauen in der Peri- und frühen Postmenopause (Alter < 60 Jahre) liegen keine RCTs vor, und somit auch kein RCT, dessen Population den Charakteristika der bei uns zu behandelnden Patientin entspricht. Dazu muss auf Subanalysen des WHI-Trials sowie große qualitativ hochstehende Beobachtungsstudien zurückgegriffen werden (z. B. die Nurses' Health Study), wie dies bei den Empfehlungen der internationalen Menopausengesellschaften IMS und EMAS der Fall ist [3–5], nicht aber in der Beurteilung der EMEA. Große, solide Beobachtungsstudien dürfen zur Beurteilung von Nutzen und Risiken der HET hinzugezogen werden, wenn die Studienpopulation dem zu behandelnden Patientinnenkollektiv besser entspricht.

**Tabelle 2:** Frakturrisiko im Women's Health Initiative Trial (adaptiert nach [7] und [8]).

	Hazard Ratio Östrogen + Gestagen- Gabe	Hazard Ratio Östrogenmono- therapie
Schenkelhals	0,67 (0,47–0,96)*	0,61 (0,41–0,91)*
Wirbelkörper	0,65 (0,46–0,92)*	0,62 (0,42–0,93)*
<b>Total</b>	<b>0,76 (0,69–0,83)*</b>	<b>0,70 (0,63–0,79)*</b>

\* Signifikant

### ■ Heutige Datenlage zur Wirkung von EET und HET zur Prävention der Osteoporose

#### Hormonersatztherapie

Bereits in ihrer Metaanalyse von 1992 hatten Grady et al. [6] auf der Basis der verfügbaren Fall-Kontroll- und Kohortenstudien gezeigt, dass eine HET bei postmenopausalen Frauen signifikant das Risiko von Schenkelhalsfrakturen senkt. Im PEPI-Trial, einem RCT, wurde 1996 gesichert, dass eine HET sowohl an der Wirbelsäule als auch am Schenkelhals bei postmenopausalen Frauen nicht nur einen Knochenverlust verhindern, sondern dass der BMD an beiden Messorten signifikant ansteigt.

EET und HET senken in einer großen randomisierten Studie (WHI-Studie) bei Frauen nach der Menopause am ganzen Skelett signifikant das Frakturrisiko (Tab. 2): Eine sachgerechte HET verhindert eine postmenopausale Osteoporose und senkt die Frakturrate am Wirbelkörper und am Schenkelhals um 30–40 % signifikant [7, 8]. Das relative Risiko für Frakturen jeder Lokalisation beträgt unter der Kombination von CEE/MPA (RR) 0,76 (VI 0,69–0,83), unter CEE-Monotherapie 0,70 (VI 0,63–0,79). In der Altersgruppe von 50–59 Jahren ist eine HRT zur Prävention von osteoporosebedingten Frakturen auch bei Frauen mit niedrigem Risiko wirksam, sicher und kosteneffektiv [7–10].

Dabei können einige Gestagene (z. B. Norethisteron) die Wirkung der Östrogene verstärken. Durch diese osteoprotektive Wirkung wird das Erreichen der Frakturschwelle verzögert, so dass die Gabe von Östrogenen in den ersten Jahren nach der Menopause, insbesondere bei Frauen mit klimakterischem Syndrom und bei vorzeitiger Menopause, das Mittel der Wahl zur Osteoporoseprävention ist.



**Abbildung 2:** Frakturinzidenz nach dem Abbruch einer Hormonersatztherapie (HET) (mod. nach [11]).

Ob die günstige frakturpräventive Wirkung auf den Knochen auch nach Absetzen der EET/HET weiter anhält, war umstritten. Doch scheinen die neueren Daten von Bagger et al. [11] zu bestätigen, dass die Frakturinzidenz bei Frauen mit früherer Hormoneinnahme auch Jahre nach deren Absetzen noch signifikant niedriger ist als bei unbehandelten Kontrollen (Abb. 2).

Niedrig und ultraniedrig dosierte Präparate beeinflussen den Knochenmineralgehalt und Knochenstoffwechsel günstig [12], doch fehlen entsprechende prospektive randomisierte Studien zur Senkung der Frakturinzidenz. Obwohl keine direkten Vergleichsstudien mit HET gegenüber Bisphosphonaten im Hinblick auf eine Reduzierung von Knochenbrüchen vorliegen, gibt es keinen Beweis dafür, dass Bisphosphonate oder andere antiresorptive Behandlungen der HET in Bezug auf Wirkung und Risikoprofil überlegen sind.

Heute ist allgemein akzeptiert, dass

- der Knochenstoffwechsel östrogenabhängig ist,
- eine Östrogenmangelsituation zu einem Überwiegen des Knochenabbaus gegenüber dem Knochenaufbau führt,
- eine Östrogensubstitution das Frakturrisiko senkt.

Körperliche Aktivität und eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D (Tagesbedarf inklusive Ernährung: 1500 mg Kalzium, 800 I.E. Vitamin D) sind entscheidende Voraussetzungen für einen normalen Knochenstoffwechsel.

Vorzeitige und frühe Menopause bleiben wie jede länger andauernde Amenorrhö (> 6 Monate) in der Prämenopause eine absolute Indikationen für eine hormonale Substitution.

### Alternativen zu EET/HET

Nach der frühen Postmenopause kann zur Prävention und Therapie der Osteoporose auf Alternativen gewechselt werden.

Dazu gehören Tibolon, SERMs (Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren), Bisphosphonate oder Strontiumranelat.

Tibolon und die so genannten SERMs wie Raloxifen wirken beide ähnlich dem Östradiol auf den Knochen. Das SERM Raloxifen senkt sowohl das Osteoporose- als auch Mamma-karzinomrisiko, kann aber Wallungen verstärken.

Für alle diese Substanzen ist die Senkung der Frakturenrate gesichert. Für Bisphosphonate liegen heute 10-Jahres-Daten vor. Die Langzeiteffekte von Alternativen zu EET/HET sind jedoch noch nicht hinreichend untersucht.

Bei älteren Frauen mit manifester Osteoporose ist eine spezifische Behandlung erforderlich (z. B. Bisphosphonate, SERMs, Strontiumranelat, Parathormon/Teriparatid), deren Wirksamkeit ist gesichert. Weitere Präparate, z. B. Denosumab, stehen kurz vor der Zulassung.

### ■ Heutige Hauptindikation einer EET/HET in der Peri- und Postmenopause

#### Das klimakterische Syndrom

Ein Östrogenmangel verursacht bei bis zu 80 % der Frauen mäßig bis stark ausgeprägte klimakterische Beschwerden, deren Maximum im Alter zwischen 54 und 58 Jahren auftritt [13, 14]. RCTs wie die WHI-Studie, die dieses Patientinnenkollektiv ausschließen, können somit zur Beurteilung des Erfolges einer Behandlung klimakterischer Beschwerden nicht herangezogen werden [15].

In der Praxis werden die klimakterischen Beschwerden am einfachsten mit einer der bekannten Menopausen-Skalen erfasst, zum Beispiel der Menopause Rating Scale (MRS II, Tab. 3) [16]. Diese erlaubt auch eine einfache und zuverlässige Therapiekontrolle.

**Tabelle 3:** Menopause Rating Scale (MRS II): Der Fragebogen MRS-II erlaubt eine Dokumentation des Spontanverlaufes oder des Therapieerfolges [16].

**Frage:** Welche der folgenden Beschwerden haben Sie zur Zeit? Kreuzen Sie bitte für jede Beschwerde an, wie stark Sie davon betroffen sind. Wenn Sie eine Beschwerde nicht haben, kreuzen Sie bitte „keine“ an.

MRS II	Beschwerden (0–4 Punktwerte):				
	keine	leicht	mittel	stark	sehr stark
<b>Wallungen, Schwitzen</b> (Aufsteigende Hitze, Schweißausbrüche)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Herzbeschwerden</b> (Herzklopfen, Herzrasen, Herzklopfen, Herzbeklemmungen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Schlafstörungen</b> (Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, zu frühes Aufwachen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Depressive Verstimmung</b> (Mutlosigkeit, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Reizbarkeit</b> (Nervosität, innere Anspannung, Aggressivität)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Ängstlichkeit</b> (innere Unruhe, Panik)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Körperliche und geistige Erschöpfung</b> (allgemeine Leistungsminderung, Gedächtnisminderung, Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Harnwegsbeschwerden</b> (Beschwerden beim Wasserlassen, häufiger Harndrang, unwillkürlicher Harnabgang)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Trockenheit der Scheide</b> (Trockenheitsgefühl oder Brennen der Scheide, Beschwerden beim Geschlechtsverkehr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Gelenk- und Muskelbeschwerden</b> (Schmerzen im Bereich der Gelenke, rheumaähnliche Beschwerden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Summe der ermittelten Punktwerte:</b> .....					

Ca. 50–75 % aller postmenopausalen Frauen leiden an Wallungen und Schweißausbrüchen, den Leitsymptomen des Klimakteriums. Die Inzidenz variiert zwischen 1–2 Wallungen/Woche und bis zu 2–4 Wallungen/Stunde. Wallungen nehmen meist mit zunehmendem Abstand von der Menopause in der Frequenz und der Intensität ab. Rund 85 % der symptomatischen Frauen leiden > 1 Jahr an Wallungen, 25–50 % > 5 Jahre. Bei Asiatinnen sind klimakterische Beschwerden seltener.

Wallungen sind unter Stress häufiger und werden durch psychogene und emotionale Komponenten beeinflusst. Nächtliche Wallungen und Schweißausbrüche können zu schweren Schlafstörungen und sekundär zu Nervosität, Aggressivität und psychischen Veränderungen führen. Häufig treten auch andere Beschwerden wie Schlafstörungen, vermehrte Ermüdbarkeit, depressive Verstimmung, Reizbarkeit, Harnwegsbeschwerden und sexuelle Dysfunktion, Palpitationen oder Schwindelgefühl auf.

Dagegen löst ein Östrogenabfall als Folge einer funktionellen zentralnervösen Störung (sekundäre Ovarialinsuffizienz), wie dies z. B. bei Anorexia nervosa beobachtet wird, keine Wallungen aus. Auch finden sich Wallungen nur bei Frauen, welche zuvor entweder eine genügende endogene Östradiolsekretion besaßen, oder mit Östrogenen substituiert waren.

Die Folgen eines Wegfalles der Östrogenwirkung auf die Haut, namentlich auf das Bindegewebe der Haut, wird oft unterschätzt. Die Effekte auf die Haut unter EET/HET wurden in entsprechenden klinischen Studien nachgewiesen [17–19]. Der günstige Effekt der Östrogene auf Gelenke und Bandapparat zeigt sich an einer signifikanten Abnahme von Gelenk-, Glieder- und Rückenschmerzen unter einer Östrogengabe. Östrogenmangel ist oft auch verantwortlich für die bei älteren Menschen häufige Trockenheit der Schleimhäute von Mund, Nase und Augen; diese unangenehmen Symptome lassen sich in der Postmenopause durch eine lokale (genügt gerade bei urogenitalen Beschwerden oft!) oder systemische Östrogengabe bessern.

Alle hier aufgeführten klimakterischen Beschwerden treten bei Östrogenmangel auch bei der jungen Frau (< 40 Jahren) mit primärer und sekundärer Ovarialinsuffizienz auf, mit Ausnahme der vasomotorischen Instabilität, welche bei sekundärer Ovarialinsuffizienz (z. B. Amenorrhö bei Stress, Anorexie etc.) fehlt. Sie lassen sich durch eine sachgerechte EET/HET beheben, sodass Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erhalten bleiben. Eine depressive Reaktion, die in Zusammenhang mit den Wechseljahren steht, kann auf Östrogene günstig ansprechen

### Lebensqualität und Sexualität

Nach der Menopause können durch eine EET/HET Lebensqualität und Sexualität verbessert werden. Die Wahrnehmung der Menopause und ihr Einfluss auf die Lebensqualität schwanken zwischen verschiedenen Regionen und Kulturen stark [13, 20–23]. Die Lebensqualität bleibt immer subjektiv geprägt, was ihre Erfassung in RCTs erschwert. Entsprechende Untersuchungen zur Therapie sind nur möglich, wenn die teilnehmenden Frauen an diesen Symptomen leiden. Die WHI-Studie, welche dieses Patientinnenkollektiv ausgeschlossen hatte, kann somit zur Beurteilung der Wirkung einer Hormontherapie auf Lebensqualität und Sexualität nicht

herangezogen werden [15], da nur 11 % der teilnehmenden Frauen an relevanten klimakterischen Beschwerden (mittelschweren oder schweren Hitzewallungen) litten. Da die Power für einen Vergleich der Lebensqualität zwischen Therapie- und Placebogruppe bei symptomatischen Frauen nicht ausreicht, ist die WHI-Studie [15] für die typische peri- und postmenopausale Frau, die eine Menopausensprechstunde wegen klimakterischer Beschwerden mit Beeinträchtigung der Lebensqualität aufsucht, nicht repräsentativ. Demgegenüber zeigen Beobachtungsstudien, dass sich die Lebensqualität unter einer HET [24–26] oder Tibolon [27] verbessert. In der SWAN-Studie fand sich bei denjenigen Frauen, die bei Studienbeginn an vasomotorischen Beschwerden litten, unter einer HET eine signifikante Verbesserung der HRQOL (Health related Quality of Life). Hess et al. [28] und Pitkin et al. [29] kamen in einer Studie bei symptomatischen frühpostmenopausalen Frauen zum gleichen Schluss. Die WISDOM-Studie, ein RCT, zeigte, dass eine auch mehrere Jahre nach der Menopause begonnene kombinierte HET noch die HRQOL verbessern kann [30].

Nach amerikanischen und europäischen Studien geben 50–60 % der Befragten 50–82-jährigen Frauen nach der Menopause ein Fortbestehen ihres Interesses für eine sexuelle Aktivität an, die übrigen 40–50 % einen Rückgang. Eine sexuelle Dysfunktion kann bei bestehendem Leidensdruck zu schweren Problemen in der Partnerschaft führen. Entgegen einer landläufigen Meinung sinken aber die mittleren bioverfügbaren Testosteronwerte in den ersten Jahren nach der Menopause nicht ab, so dass ein Libidoabfall in der Peri- und Postmenopause in der Regel nicht mit einem Androgenmangel erklärt werden kann. Nach Modelska et al. [31] sind die endogenen Östradiolwerte ein wichtiger Faktor zur Voraussage des Auftretens von Sexualstörungen bei noch sexuell aktiven älteren Frauen. Dies kann die Wirksamkeit einer alleinigen EET/HET bei sexueller Dysfunktion nach der Menopause erklären [26]. Besteht ein abnormer Androgenabfall, so ist eine Umstellung von einer klassischen HET auf Tibolon (besitzt eine androgene Partialwirkung) [27], oder eine zusätzliche Gabe von Androgenen zur Verbesserung der Sexualität sinnvoll [26, 32]. Insbesondere bei Frauen nach Hysterektomie und/oder beidseitiger Oophorektomie ist mit einem Androgenmangel zu rechnen.

### ■ Weitere Effekte einer systemischen EET/HET in der Peri- und Postmenopause

#### Wirkung auf das kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und zentralnervöse System

##### Kardiovaskuläres System

Das Risiko von koronaren Herzerkrankungen wird in den ersten 10 Jahren der Menopause durch Östrogene gesenkt, während es bei späterem Beginn der HET (> 20 Jahre nach der Menopause) zunimmt [9, 33, 34]. Der günstige Effekt einer HET speziell bei Beginn innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause wurde auch in einer Metaanalyse von 23 RCTs nachgewiesen [35]. Deshalb kann bei frühem Beginn ein präventiver Nutzeffekt angenommen werden.

In den ersten 5–10 Jahren nach der Menopause führt der Östrogenmangel zu einer beschleunigten Entwicklung der Athero-

sklerose, so dass schließlich 55 % der Frauen davon betroffen sind [36]. Es wird angenommen, dass die Progression der Atherosklerose nach der Menopause überwiegend durch den Wegfall der protektiven Östrogenwirkung direkt auf die Gefäßwand via lokale Östrogenrezeptoren beschleunigt wird. Östrogene schützen die Arterien durch eine kombinierte Wirkung auf das Endothel und auf die glatte Muskulatur der Gefäßwand.

Der unter EET/HET oft befürchtete Gewichtsanstieg ist gering (300–800 g, im Mittel 200 g). In Vergleichsstudien findet sich zwischen substituierten und nicht substituierten Frauen kein Unterschied, tendenziell nehmen nichtsubstituierte Frauen sogar weniger zu, da Östrogene die Insulinresistenz senken. Vorbestehendes Übergewicht und Adipositas verursachen häufig ein metabolisches Syndrom, welches über die Insulinresistenz und eine chronische Hyperinsulinämie sowie Bluthochdruck den negativen Effekt des Östrogenmangels auf die Atherosklerose verstärken. Durch ihren Einfluss auf die Gefäßwand und den Fettstoffwechsel wirken Östrogene bei frühzeitigem Therapiebeginn („Window of opportunity“) der Atheroskleroseentwicklung entgegen [37]. Bei einem Therapiebeginn im Alter < 60 Jahre fanden sich in der WHI-Studie unter Östrogenen signifikant weniger verkalkte Plaques in den Koronararterien als bei Frauen unter Placebo (Intention-to-treat-Analyse 0,58 [p = 0,03]; Adhärenz von mindestens 80 % 0,39 [p = 0,004]) [37]. In der WHI-Studie war das Risiko koronarer Herzerkrankungen in den ersten 10 Jahren nach der Menopause unter einer Östrogentherapie um 6 Fälle pro 10.000 Frauen jährlich reduziert (Abb. 3), stieg aber bei späterem Beginn an [9, 33]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Nurses' Health Study gefunden [38].

Östrogene sollen nicht zur primären kardiovaskulären Prävention eingesetzt werden. Zur sekundären kardiovaskulären Prävention sind sie kontraindiziert (siehe unten). Bei Frauen < 60 Jahren resp. innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Menopause (also innerhalb des „Windows of opportunity“) steigt das kardiovaskuläre Risiko unter einer EET oder HET nicht an.

Bei vorbestehenden Herz- und Kreislauferkrankungen (Angina pectoris, Atherosklerose oder vorangegangener Herzinfarkt) kann

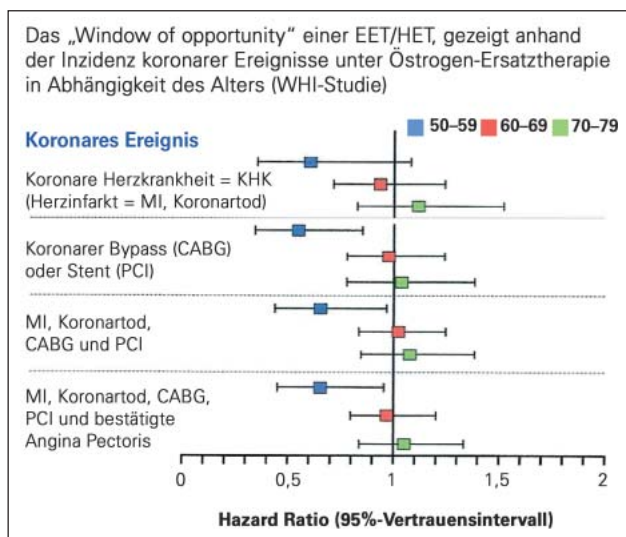


Abbildung 3: „Window of opportunity“ bei frühem Beginn einer EET/HET (Beginn im Alter < 60 Jahre oder inner 10 Jahre seit der Menopause) (mod. nach [33]).

eine neu begonnene HET einen ungünstigen Einfluss haben, wie in der HERS-Studie nachgewiesen wurde [39, 40].

Die Wirkung einer neu begonnenen HET/EET hängt vom Menopausenalter ab. Eine Behandlung mit Östrogenen oder einer Östrogen/Gestagen-Kombination sollte daher in der Regel nicht mehr als 10 Jahre nach der Menopause oder bei Frauen > 60 Jahre neu begonnen werden! Sie destabilisiert vorhandene atherosklerotischen Plaques.

Zur kardiovaskulären Wirkung von SERMs und Tibolon liegen bei jüngeren Frauen noch keine prospektiven Resultate vor.

Zerebrovaskuläres System

In der WHI-Studie und in der Nurses' Health Study wurde eine geringfügige altersabhängige Zunahme des absoluten Risikos für ischämische Schlaganfälle beobachtet [41], wobei in der WHI-Studie unter Hormongabe bei 50–59-jährigen Frauen 1 Fall pro 10.000 Frauen jährlich zusätzlich aufgetreten war. Das Risiko ist bei Hypertonikerinnen und bei älteren sowie bei adipösen Frauen höher [42]. Bei Frauen mit spätem Behandlungsbeginn (Abstand zur Menopause > 10 Jahre) finden sich in der WHI unter Placebo 10 Schlaganfälle gegenüber 25 Fällen in der HET-Gruppe (+15)/10.000 Frauenjahre.

ZNS

Die Inzidenz des M. Alzheimer ist bei älteren Frauen höher als bei gleichaltrigen Männern, welche eine höhere totale Östrogenproduktion besitzen. Beobachtungsstudien zeigen ein vermindertes Risiko für M. Alzheimer bei Frauen, die mit ihrer Hormonanwendung in der frühen Postmenopause begonnen haben [43, 44]. Möglicherweise hängt auch der kognitive Nutzen einer Östrogentherapie vom Alter bei Behandlungsbeginn ab [45]. Beweise aus prospektiven randomisierten Studien stehen jedoch für beide Hypothesen noch aus.

■ EET/HET und Karzinomrisiko

Globales Karzinomrisiko

Das globale Karzinomrisiko verändert sich unter einer EET/HET gemäß der WHI-Studie nicht (Abb. 4).

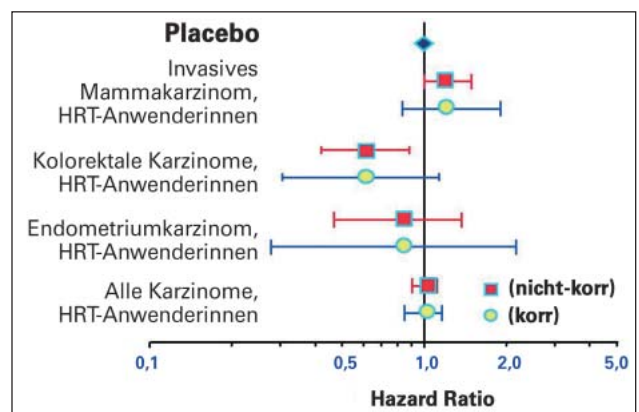


Abbildung 4: WHI: neu aufgetretene Krebserkrankungsfälle (WHI-Studie) (Hazard Ratio mit 95%-Vertrauensintervall, jeweils nicht-korrigiert und korrigiert) (mod. nach Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA 2002; 288: 321–33).



### Endometriumkarzinom

Das Risiko, unter korrekter Östrogen/Gestagensubstitution an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, ist nicht erhöht (Abb. 4). Eine vermehrte Häufigkeit von Endometriumkarzinomen findet sich hingegen bei Frauen mit intaktem Uterus unter alleiniger Gabe von Östrogenen. Nach Hysterektomie ist in der Regel eine zusätzliche Gestagengabe nicht notwendig (Ausnahme z. B. Endometriose).

### Mammakarzinom

Sexualsteroid sind keine Karzinogene. Sie können aber das Wachstum von hormonabhängigen Tumoren beeinflussen. Bei unbehandelten adipösen Frauen ist das Brustkrebsrisiko gegenüber normalgewichtigen Frauen auf das 2–3-Fache erhöht [46, 47]. Der Einfluss der EET/HET auf das Mammakarzinomrisiko wird vom Körpergewicht bzw. BMI der Frauen mitbestimmt, da eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos nach längerer Einnahmedauer nur bei Frauen mit Normalgewicht ( $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) beobachtet wird. Bei Frauen mit Übergewicht ( $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ ) oder Adipositas ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) führt die EET/HET zu keiner weiteren Zunahme, möglicherweise sogar zu einer Reduktion des Brustkrebsrisikos [48–50]. Folglich hängt bei einer Studie über den Einfluss der HET auf das Brustkrebsrisiko das Ergebnis von dem Anteil der Frauen mit Übergewicht oder Adipositas ab [51]. In der WHI-Studie führte die Östrogenmonotherapie beim untersuchten adipösen Kollektiv mit ausreichender Compliance sogar zu einer Senkung des Brustkrebsrisikos, für duktales Karzinom signifikant [52]. Eine prospektive Studie des NIH zeigte, dass die Zunahme des Brustkrebsrisikos aufgrund einer Gewichtszunahme durch eine HET verhindert wird [53].

Bei Frauen mit Östrogenmangel führt die HET zu einer Besserung der Insulinsensitivität und zu einem Abfall der erhöhten Insulinspiegel. Dies ist mit einer Reduktion des erhöhten Brustkrebsrisikos verbunden [54] und könnte erklären, warum sich unter Monotherapie mit CEE in der WHI kein Anstieg des Brustkrebsrisikos fand [52, 55], wobei nach den WHI-Autoren allenfalls karzinoprotektive Mechanismen durch eine Elimination von Krebszellen beteiligt sein könnten, bevor das Karzinom klinisch manifest wird.

Für die Klinik gilt, dass nach der WHI-Studie und der Nurses' Health Study unter einer Hormontherapie das Brustkrebsrisiko bis zu 5 Jahre nicht erhöht ist.

Da nur sehr wenige solide HET-Studien über eine Dauer  $> 5$  Jahre durchgeführt wurden, und da sich die dabei verwendeten Therapieschemen zum Teil stark unterscheiden, sind die heute vorliegenden Daten zur Langzeitanwendung einer HET und zur Bedeutung der Gestagene für das Krebsrisiko widersprüchlich. Für die Klinik folgt daraus, dass jede Langzeitgabe ( $> 5$  Jahre) von Hormonen, auch einer Östrogenmonotherapie [56], einer strikten Indikation bedarf, und alle Frauen unter HET ob mit oder ohne Gestagenzusatz über eine mögliche Risikoerhöhung aufgeklärt werden müssen. Auf Basis der WHI-Daten liegt diese Risikoerhöhung jedoch im Promillebereich und ist damit wesentlich geringer als ein durch andere Risikofaktoren bedingter Anstieg der Mammakarzinom-Inzidenz.

Eine HET nach Brustkrebs ist kontraindiziert. In begründeten Fällen sind aber nach genauer Nutzen/Risiko-Analyse aus Rücksicht auf die Lebensqualität Ausnahmen möglich [57].

### ■ Gesamtmortalität unter EET/HET

Neben dem Verschwinden der behandelten Symptome und der Verbesserung der Lebensqualität ist der Verlauf der Gesamtmortalität ein entscheidendes Element zur Beurteilung der Nutzen/Risiko-Balance einer bestimmten Therapieform.

Es existiert keine Studie, die bei Frauen unter EET/HET innerhalb des „Windows of opportunity“ (Frauen  $< 60$  Jahre/Beginn der EET/HET innerhalb 10 Jahre nach der Menopause) eine erhöhte Gesamtmortalität gefunden hätte. Bei Frauen  $< 60$  Jahre findet sich unter einer Hormongabe keine Zunahme der totalen Mortalität, wie dies bei einem signifikanten Anstieg des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen oder Karzinomen zu erwarten gewesen wäre (Abb. 5). Im Gegenteil ist unter einer HET bei jüngeren postmenopausalen Frauen ( $< 60$  Jahre alt, oder Beginn der HET  $< 10$  Jahre nach der Menopause) das Risiko der Gesamtmortalität signifikant um 30 % reduziert (10 Todesfälle pro 10.000 Frauen jährlich weniger) [9]. Die Metaanalyse von [35] bestätigt für jüngere postmenopausale Frauen unter HET die signifikant erniedrigte Gesamtmortalität (relatives Risiko [RR] 0,68; Vertrauensintervall [CI]: 0,48–0,96). Bei einem späteren Beginn (Frauen  $> 60$  Jahre) ist jedoch die Mortalität unverändert (RR 1,03; [CI]: 0,91–1,16) [35]; oder sogar erhöht (Altergruppe 70–79 Jahre: 16 Todesfälle mehr auf 10.000 Frauen jährlich) [9]. Beide Quellen unterstützen die Theorie des „Window of opportunity“ (günstiges therapeutisches Fenster bei frühem Beginn der HET).

Für nichthormonale Therapien nach der Menopause liegen keine Daten zur Gesamtmortalität vor.

### ■ Praktische Durchführung einer EET/HET

#### Grundprinzipien

Die Menopause ist ein natürliches Ereignis im Leben jeder Frau. Da mit der Menopause die Östrogenproduktion in den Eierstöcken praktisch erlischt, besteht nach der Menopause ein nachweisbares Östrogenmangel. Dieses kann zu klimakterischen Beschwerden und erhöhtem Frakturrisiko (siehe oben) führen, welche die Lebensqualität massiv beeinträchtigen können.

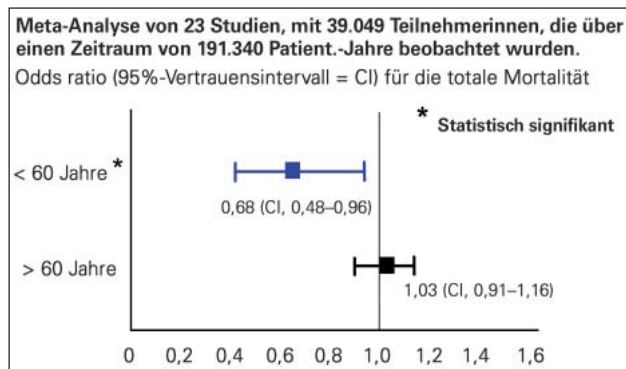


Abbildung 5: Totale Mortalität unter Hormonbehandlung bei jüngeren und älteren Frauen (mod. nach [35]).

Entscheidend ist, dass bei Beginn dieses neuen Lebensabschnittes eine Allgemeinberatung durchgeführt wird. Voraussetzung für die Prävention vermeidbarer Erkrankungen wie der Osteoporose und das weitere Wohlbefinden ist eine gesunde Ernährung, Vermeidung von Nikotinabusus, genügend körperliche Aktivität und eine vernünftige Lebensführung. Zur Allgemeinberatung gehört auch die Erfassung des Frakturrisikos und des kardiovaskulären Risikos (BMI, Bluthochdruck, Lipide, Blutzucker).

Die Indikation zur Hormonersatztherapie (HET) ist individuell in einem ärztlichen Gespräch zu besprechen. Die klassischen Hauptindikationen für eine HET sind klimakterische Beschwerden und eine wegen des Östrogenmangels verschlechterte Lebensqualität. Jede Frau sollte über die Auswirkungen eines Östrogenmangels und über Nutzen und Risiken einer Hormonsubstitution informiert werden. Nutzen und Risiken sind mit jeder Frau unter Berücksichtigung ihrer persönlichen Gegebenheiten und Präferenzen im ärztlichen Gespräch eingehend zu diskutieren und festzuhalten. Jede Gabe von Östrogenen braucht eine klare Indikation und muss individuell verordnet werden (Tab. 4). Die bekanntesten Kontraindikationen sind zu berücksichtigen (Tab. 5).

Bei vorhandener Gebärmutter ist dem Östrogen ein Gestagen beizugeben. Eine Langzeitanwendung niedrigdosierter Östrogene für typische Anwendung stimuliert das Wachstums der Gebärmutterschleimhaut jedoch nicht. Sie kann daher ohne eine gleichzeitige Gestagengabe verabreicht werden.

**Dosis**

Prinzipiell soll die niedrigste noch wirksame Dosis verabreicht werden (Low-dose-Prinzip). Meist genügen niedrigere Dosierungen, als sie vor 2002 angewandt worden sind [58–60]. Eine HET sollte mit einer möglichst niedrigen Östrogendosis begonnen und bei Bedarf angepasst werden, um Nebenwirkungen und Risiken möglichst klein zu halten (Tab. 6). Dies gilt auch für die Gestagene. Für das Low-dose- und Ultra-low-dose-Prinzip ist allerdings die Senkung der Frakturrate noch nicht gesichert.

**Therapiedauer**

Eine EET/HET sollte nur so lange wie nötig (in der Regel > 3–5 Jahre) durchgeführt werden. Klimakterische Beschwerden können jedoch länger andauern und bei bestimmten Frauen die Lebensqualität auch im höheren Alter noch massiv beein-

**Tabelle 4:** Individualisierung der EET/HET

1. Wahl des Östrogens:
  - Konjugierte („natürliche“) Östrogene
  - 17β-Estradiol
2. Wahl der Verabreichungsart:
  - Peroral
  - Transdermal
    - Pflaster
    - Gel
    - Sprays
  - Intranasal
  - Intramuskulär
  - Implantate
  - Vaginal (z. B. Ringe)
3. Gabe eines Gestagens: Die Zugabe eines Gestagens ist nur bei Frauen mit intaktem Uterus obligatorisch und indiziert.

trächtigen. Bei gegebener Indikation besteht somit kein absolutes Alterslimit zur Weiterführung der Hormongabe, doch ist die Indikation regelmäßig zu überprüfen ist (mindestens 1× jährlich).

Bei korrekter Anwendung einer HET (individualisierte Indikation, Einsatz der niedrigsten wirksamen Dosis, Anwendung nicht länger als indiziert) überwiegt bei jungen Frauen der Nutzen die Risiken (Beginn der HET vor dem 60. Altersjahr oder innerhalb der ersten 10 Jahren nach Eintritt der Menopause). Jede HET sollte erst nach genauer und im Patientendossier dokumentierter Information unter Berücksichtigung der persönlichen Nutzen/Risiko-Bilanz begonnen werden.

Im Gegensatz zu dem, was die meisten Frauen glauben, ist der hauptsächlich „Killer“ nach der Menopause nicht Krebs, sondern atherosklerotische Veränderungen insbesondere der Koronararterien: An einem Herztod sterben nach der Menopause ca. 30 % aller Frauen, an einem Brustkrebs ca. 3 %. Nach der Menopause gleicht sich das kardiovaskuläre Risiko der Frau demjenigen des Mannes an.

**Zusammenfassung**

Die EET/HET führt zu einer signifikanten Senkung des Frakturrisikos. Die Osteoporoseprävention ist in der frühen Postmenopause nach Meinung der Schweizerischen (SMG), der Europäischen (EMAS) und der Internationalen (IMS) Menopausengesellschaften einer der gesicherten Nutzen einer Östrogengabe [3–5]. Eine EET/HET bleibt somit bei gegebener Indikation eine Therapie der ersten Wahl zur Frakturprävention bei Frauen in der Peri- und frühen Postmenopause. Gleichzeitig muss immer auch eine genügende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D gewährleistet sein, und hohes Augenmerk auf genügend Bewegung, das Vermeiden des Missbrauches von Noxen wie Nikotin und Alkohol und die Sturzprophylaxe gelegt werden.

Bei schweren klimakterischen Beschwerden sind Östrogene + Gestagen (HET) oder Östrogen allein (EET) das unbestritten

**Tabelle 5:** Kontraindikationen gegen eine HET

- Vaginale Blutung unklarer Ätiologie
- Östrogensensitive Malignome
- Nicht korrekt eingestellte arterielle Hypertonie
- Schwere Dyslipidämie
- Aktive und anamnestische spontane venöse Thromboembolien
- Familiäre Thrombophilie
- Schwere hepatische Dysfunktion
- Lupus erythematodes (Ausnahmen möglich)
- Migräne mit Aura

**Tabelle 6:** Die verwendete Dosiseinteilung für Östrogene (mod. nach [58]).

	Hoch	Standard	Niedrig	Ultra-niedrig
Mikronisiertes 17β-Estradiol (mg) per os	4,0	2,0	1,0	0,5
Estradiolvalerat (mg) per os	2,0	1,0	0,5	
Konjug. equine Estrogene (CEE, p.o.) (mg)*	1,25	0,625	0,3/0,45	
Transdermales 17β-Estradiol Pflaster (µg)	100	50	25	

\* CEE in der Schweiz nur via Internationale Apotheke erhältlich.

wirksamste Therapieprinzip (Hauptindikation einer EET/HET). Jede EET/HET muss individualisiert sein und soll nur solange erfolgen, als sie notwendig ist. Es ist die niedrigste für jede Indikation noch wirksame Dosis zu verwenden. Bei gegebener Indikation kann die EET oder HET über die üblichen 3–5 Jahre hinaus fortgesetzt werden. Die gleichzeitig gesicherte Frakturprävention ist bei der Behandlung des klimakterischen Syndroms ein erwünschter günstiger Nebeneffekt.

Bei vorzeitiger Menopause (vor dem 40. Altersjahr) und früher Menopause (vor dem 45. Altersjahr) besteht eine absolute Indikation zum Beginn einer EET/HET. Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz benötigen meist höhere Dosierungen als solche mit zeitgerechter Menopause. Die EET/HET soll auch aus Gründen der Osteoporoseprävention mindestens bis zum normalen Menopausenalter weitergeführt werden (51–52 Jahre)

Das kardiovaskuläre Risiko ist bei Beginn einer EET/HET innerhalb des „Windows of opportunity“ nicht erhöht. Das zerebrovaskuläre Risiko zeigt für nichtadipöse gesunde Frauen < 60 Jahre keinen signifikanten Anstieg. Das absolute Risiko einer Brustkrebsdiagnose unter EET war in der WHI-Studie bis zum Studienende nach 7,2 Jahren, unter HET bis zum Studienende nach 5,6 Jahren nicht erhöht. Unter peroraler EET/HET, nicht aber unter perkutaner Östradiolgabe, findet sich im ersten Einnahmejahr ein minimaler Anstieg des thromboembolischen Risikos (bei peroraler Hormongabe ca. 1 zusätzliche Erkrankung auf 5000–8000 Frauen). Deshalb soll vor Beginn einer EET/HET immer eine allfällige familiäre oder erworbene Thrombophilie abgeklärt werden.

Bei Beginn einer HET innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause oder in einem Alter < 60 Jahre überwiegt bei gegebener Indikation der Nutzen die Risiken. Dies muss bei der Behandlungswahl bei jüngeren postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko wieder vermehrt berücksichtigt werden, vor allem, wenn gleichzeitig klimakterische Beschwerden vorliegen.

**Literatur:**

1. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis: Its clinical features. *JAMA* 1941; 116: 2465.  
 2. Chevalley T, Binjour JP, Ferrari S, et al. Influence of age at menarche on forearm bone microstructure in healthy young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2594–601.  
 3. Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH, the EMAS board members. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2008; 61: 227–32.  
 4. Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. *Climacteric* 2008; 11: 267–72.  
 5. Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy issued on behalf of the board of the International Menopause Society. *Climacteric* 2007; 10: 181–94.  
 6. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016–37.  
 7. 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.

8. Anderson GL, Hutchinson F, Limacher M, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.  
 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. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 817–28.  
 11. Bagger Yu Z, Tanko LB, Alexandersen PA, et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004; 34: 728–35.  
 12. Huang AJ, Ettinger B, Vittinghoff E, et al. Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on bone turnover and BMD in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1791–7.  
 13. Oldenhave A, Jaszmann LJB, Haspels AA, et al. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 772–80.

14. Stadberg E, Mattson LA, Milsom I. The prevalence and severity of climacteric symptoms and the use of different treatment regimens in a Swedish population. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839–54.  
 15. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839–54.  
 16. Heinemann LAJ, Thai DoMinh T, Frank Strelow F, et al. The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2: 67–73.  
 17. Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, et al. The influence of hormone replacement therapy on skin ageing. A pilot study. *Maturitas* 2001; 39: 43–55.  
 18. Brincat MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 2000; 35: 107–17.  
 19. Castelo-Branco C, Figueiras F, Martínez de Osaba M, et al. Facial wrinkling in postmenopausal women. Effects of smoking status and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1998; 29: 75–86.  
 20. Tan D, Haines CJ, Limpaphayom KK, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with three doses of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal Asian women from 11 countries: The Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Maturitas* 2005; 52: 35–51.  
 21. Haines CJ, Xing SM, Park KH, et al. Prevalence of menopausal symptoms in different ethnic groups of Asian women and responsiveness to therapy with three doses of conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate: The Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Maturitas* 2005; 52: 264–76.  
 22. Haines CJ, Yim SF, Chung TK, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral oestradiol on menopausal symptoms, psychological well being, and quality of life in postmenopausal Chinese women. *Maturitas* 2003; 44: 207–14.  
 23. Obermeyer CM. Menopause across cultures: a review of the evidence. *Menopause* 2000; 7: 184–92.  
 24. Wiklund I, Karlberg J, Mattson L-A. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 824–30.  
 25. Modelska K, Litwack S, Ewing SK, et al. Endogenous estrogen levels affect sexual function in elderly post-menopausal women. *Maturitas* 2004; 49: 124–33.  
 26. Syrjala KL, Roth-Roemer SL, Abrams JR, et al. Prevalence and predictors of sexual dysfunction in long-term survivors of marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3148–57.  
 27. Kenemans P, Speroff L, Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005; 51: 21–8.  
 28. Hess R, Colvin A, Avis NE, et al. The impact of hormone therapy on health-related quality of life: longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2008; 15: 422–8.  
 29. Pitkin J, Smetnik VP, Vadász P, et al. Continuous combined hormone replacement therapy relieves climacteric symptoms and improves health-related quality of life in early postmenopausal women. *Menopause Int* 2007; 13: 116–23.  
 30. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: 1190–8.  
 31. Modelska K, Milan ML. Treatment of female sexual dysfunction in postmenopausal women – what is the evidence? *Gynaecol Practice* 2004; 4: 121–31.

32. Bachman G, Bancroft J, Braunstein G, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77: 660–5.  
 33. 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.  
 34. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523–34.  
 35. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791–804.  
 36. Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part I: Incidence and progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1484–90.  
 37. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591–602.  
 38. 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.  
 39. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.  
 40. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105: 2962–7.  
 41. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke. The role of time since menopause and age of initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 861–6.  
 42. Lobo RA. Menopause and stroke and the effects of hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 27–31.  
 43. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease in older women: the Cache County study. *JAMA* 2002; 288: 2123–9.  
 44. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997; 48: 1517–21.  
 45. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, et al. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007; 69: 1322–30.  
 46. Morimoto LM, White E, Chen Z, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 741–51.  
 47. Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B, et al. A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmö diet and cancer study. *Int J Cancer* 2003; 103: 246–2.  
 48. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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.  
 49. Schairer C, Lubin J, Sturgeon S, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485–91.  
 50. Kuhl H. Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas* 2005; 51: 83–97.  
 51. Kuhl H, Wiegatz I. Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution, 4. Aufl. UNI-MED-Verlag Bremen, 2008.

52. 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.

53. Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV Jr, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2091–100.

54. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-1, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 48–60.

55. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, 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.

56. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027–32.

57. Chlebowski RT, McTiernan A. Elements of informed consent for hormone replacement therapy in patients with diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 130–42.

58. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11: 108–23.

59. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007; 10: 120–31.

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

**Weiterführende Literatur:**

– Albertazzi P. Non-estrogenic approaches for the treatment of climacteric symptoms. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 115–20.

– Antoine C, Liebens F, Carly FB, et al. Safety of alternative treatments for menopausal symptoms after breast cancer: a qualitative systematic review. *Climacteric* 2007; 10: 23–6.

– Baber R, Hickey M, Kwik M. Therapy for menopausal symptoms during and after treatment for breast cancer safety considerations. *Drug Safety* 2005; 28: 1085–100.

– Castelo-Branco C, Figueras F, Martinez de Osaba M, et al. Facial wrinkling in postmenopausal women. Effects of smoking status and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1998; 29: 75–86.

– Bush TL, Whitteman M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 498–508.

– Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227–31.

– Chabbert-Buffet N, Fabre A, Rahy Z, et al. Prevention of estrogen-induced endometrial cancer in postmenopausal women: Micro-nized progesterone may not be as potent as

other progestins. 8<sup>th</sup> European Congress on Menopause (EMAS), London (UK), May 20, 2009. *Maturitas* 2009; 63 (Suppl 1); in press.

– Chen Z, Bassford T, Gree SB, et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition – a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 651–6.

– Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243–53.

– Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N J Engl Med* 2008; 359: 697–708.

– Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573–80.

– DiSaia P, Brewster W, Ziotas A, et al. Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 541–5.

– Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1549–56.

– Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, et al. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009; 27: 5138–43.

– 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* 2008; 107: 103–11.

– Fournier A, Berrino F, Riboli E, et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448–54.

– Goodwin PJ, Ennis M, Bahl M, et al. High insulin levels in newly diagnosed breast cancer patients reflect underlying insulin resistance and are associated with components of the insulin resistance syndrome. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114: 517–25.

– Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 42–51.

– Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *NEJM* 1997; 336: 1769–75.

– Gupta K, Krishnaswamy G, Karnad A, et al. Insulin: a novel factor in carcinogenesis. *Am J Med Sci* 2002; 323: 140–5.

– Hausauer AK, Keegan, Chang ET, et al. Recent trends in breast cancer incidence in US white women by county-level urban/rural and poverty status. *BMC Medicine* 2009; 7: 31–42.

– Hershman DL, Cho C, Crew KD. Management of complications from estrogen deprivation in breast cancer patients. *Curr Oncol Rep* 2009; 11: 29–36.

– Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomized comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453–5.

– Jackson S, Shepherd A, Brookes S, et al. The effect of estrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 711–8.

– Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 135–46.

– Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 65–74.

– Kuhl H. Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact? *Climacteric* 2004; 7: 319–23.

– Kuhl H, Wiegatz I. Kommentar zu den Ergebnissen der deutschen Brustkrebsstudie MARIE. *Frauenarzt* 2008; 49: 1033–4.

– Kurian AW, Clarke CA, Carlson RW. The decline in breast cancer incidence: real or imaginary? *Curr Oncol Rep* 2009; 11: 21–8.

– Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 267–75.

– de Lignieres B, De Vathaire F, Fournier S, et al. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric* 2002; 5: 332–40.

– Lock M, Kaufert P. Menopause, local biologies, and cultures of aging. *Am J Hum Biol* 2001; 13: 494–504.

– Lock M. Ambiguity of ageing: Japanese menopause. *Cult Med Psychiatry* 1986; 10: 23–47.

– Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 65–73.

– Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175–87.

– Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543–51.

– Mueck AO, Wallwiener D. Brustkrebsrate und HRT-Verordnungen: Differierende Daten aus USA und Europa. *Frauenarzt* 2007; 48: 812–7.

– Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Non-hormonal therapies for menopausal hot flashes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057–71.

– Opatrný L, Dell'Aniello S, Assouline S, et al. Hormone replacement therapy and variations

in the risk of breast cancer. *BJOG* 2008; 115: 169–75.

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

– Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The writing group for the PEPI trial. *JAMA* 1996; 276: 1389–96.

– Pritchard KI, Khan H, Levine M, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 14. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer. *CMAJ* 2002; 166: 1017–22.

– 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.

– Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N J Engl J Med* 2007; 356: 1670–4.

– Salpeter SR, Walsch JME, Greyber E, et al. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A Meta Analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 401–10.

– Schuetz F, Diel IJ, Poeschl M, et al. Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 342.e1–342.e9.

– 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.

– von Schoultz E, Rutqvist LE; Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: The Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 533–5.

– Weidnerpass 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.

– Wells M, Ulrich LG, Sturdee DW, et al. Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study. *BMJ* 2002; 325: 239–42.

– Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer: a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 447–57.

– Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The writing group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995; 273: 199–208.

# 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](#)