

Perimenopausale Hormontherapie

Nutzen und Risiken

Vor 12 Jahren, 2002, wurde ein Studienarm der US-amerikanischen Women's Health Initiative (WHI) abgebrochen. Das führte international zu einer 180-Grad-Wende der Einstellung gegenüber der peri- und der postmenopausalen Hormontherapie (HT) und zu einem massiven Einbruch der Hormontherapie-(HT-)Verordnungen. In diesem Artikel wird der aktuelle evidenzbasierte Wissensstand über den gesundheitlichen Nutzen sowie die Risiken bei Frauen im «normalen» Perimenopausenalter erläutert.

PETRA STUTE

Menopause: Begriffsklärungen

Unter Menopause versteht man das permanente Ausbleiben der Ovulation und der Menstruation. Die Menopause ist eingetreten, wenn während eines Zeitraums von 12 Monaten keine Regelblutung mehr aufgetreten ist und es dafür keinen anderen offensichtlichen (pathologischen oder physiologischen) Grund gibt. Das durchschnittliche Menopausenalter beträgt 51 Jahre. Daneben werden die sogenannte späte Menopause, die frühe und die vorzeitige Menopause unterschieden. Unter später Menopause versteht man den Menopauseneintritt nach dem 55. Lebensjahr (Prävalenz 5%), unter früher Menopause einen Menopauseneintritt zwischen 40 und 45 Jahren (uneinheitliche Definition; Prävalenz 5%) und unter vorzeitiger Menopause den Menopauseneintritt vor dem 40. Lebensjahr (Prävalenz 1%) (1).

Hormontherapie

Die Indikation für eine Hormontherapie (HT) unterscheidet sich in Abhängigkeit vom Menopausenalter. Bei der «normalen» und späten Menopause ist eine HT bei akuten Wechseljahrbeschwerden (v.a. Hitzewallungen und Schweissausbrüche) indiziert, bei der frühen und vorzeitigen Menopause jedoch immer (!) bis zum Erreichen des «normalen» Menopausenalters, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (2–4). Dadurch sollen langfristige Östrogenmangelfolgen wie Osteoporose vermieden werden.

Die konventionelle HT umfasst den Einsatz von Östrogenen und Gestagenen. Eine HT kann oral, transdermal (Pflaster, Gel), vaginal und intramuskulär appliziert werden. Die parenterale Therapie vermeidet die primäre Leberpassage mit dem First-Pass-Effekt und damit den Einfluss hoher Östrogen-Konzentrationen auf die Leber. Eine systemische Östrogen-Monotherapie (ET) ist nur bei hysterektomierten

Frauen statthaft. Frauen mit intaktem Uterus sollten eine Kombination aus Östrogen und Gestagen (EPT) erhalten, da unter einer systemischen ET das Endometriumkarzinomrisiko erhöht ist. Die für die vaginale Applikation zugelassenen Präparate erzielen keine systemisch relevanten Wirkstoffspiegel, sodass ein Gestagen zur Endometriumprotektion in der Regel nicht erforderlich ist (5).

Nach dem Abbruch des WHI-Studienarms war international ein Trend zu niedrigeren Östrogendosen zu verzeichnen. Man unterscheidet eine hohe, eine mittlere, eine niedrige und eine ultraniedrige Östrogendosis (Tabelle 1).

Ferner stehen zahlreiche Gestagene mit unterschiedlichen therapeutisch nutzbaren Partialwirkungen zur Verfügung. Mit der Reduktion der Östrogendosis in vielen Präparaten ist auch eine entsprechende Reduktion der Gestagen-Dosis möglich geworden.

Nutzen und Risiken einer HT

Die folgenden themenbezogenen Statements sind nach Evidenzniveau (Level of Evidence [LoE]) geordnet: A = hohe, B = moderate, C = niedrige und D = sehr niedrige Datenqualität (1–4, 7, 8). Der Fokus liegt auf dem Einsatz einer HT in der Perimenopause.

Nutzen einer HT

■ Vasomotorische Symptome

Eine Östrogen/Östrogen-Gestagen-Therapie in Standarddosis reduziert die Frequenz und die Intensität vasomotorischer Beschwerden (VMS); eine niedrigere Östrogen-Dosis ist ebenfalls bei vielen Frauen effektiv. Tibolon reduziert signifikant postmenopausale VMS (LoE-A).

■ Urogenitales System

Eine vaginale ET verbessert Symptome und objektive Zeichen der vaginalen Atrophie und reduziert die Inzidenz rezidivierender Harnwegsinfekte. Vaginale oder systemische Östrogene reduzieren die Sym-

Tabelle 1:

Östrogendosierungen; modifiziert nach (6)

Östrogentyp	Dosierung			
	Hoch	Mittel	Niedrig	Ultraniedrig
Mikronisiertes Östradiol oral	4 mg	2 mg	1 mg	(0,25-) 0,5 mg
E2-Valerat oral	4 mg	2 mg	1 mg	(0,25-) 0,5 mg
Konjugierte equine Östrogene (CEE) oral	1,25 mg	0,625 mg	0,3/0,45 mg	-
Östriol oral	4-8 mg	2-4 mg	1-2 mg	< 1 mg
Östradiol transdermal (Pflaster)	100 µg	50 µg	25 µg	14 µg (nur USA)
Östradiol transdermal (Gel)	2-3 mg	1-1,5 mg	0,5 mg	< 0,5 mg

ptome einer überaktiven Blase. Tibolon verbessert eine urogenitale Atrophie (LoE-A).

■ **Lebensqualität**

Eine HT steigert die gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund einer Symptomreduktion, einer Schlafverbesserung und einer Affektsteigerung (LoE-B).

■ **Affekt**

Östrogene wirken bei perimenopausalen, aber nicht postmenopausalen Frauen antidepressiv (LoE-B). Positive Effekte sind eher bei Frauen mit gleichzeitig auftretenden klimakterischen Beschwerden zu erwarten (LoE-C).

■ **Metabolismus**

Eine Östrogen/Östrogen-Gestagen-Therapie ist mit einem verringerten Diabetes-mellitus-Typ-II-Risiko verbunden. Eine HT ist mit einer verringerten Gewichts-, Fettmasse- und/oder Abdominalfettakkumulation verbunden (LoE-B).

■ **Knochen und Gelenke**

Eine Östrogen/Östrogen-Gestagen-Therapie verhindert den frühen postmenopausalen Knochenverlust sowie Hüft- und vertebrale Frakturen. In der WHI hielt der protektive Effekt auch nach dem Absetzen der Östrogen-Gestagen-Therapie an (9). Tibolon reduziert signifikant (non-)vertebrale Frakturen bei Frauen > 60 Jahre mit Osteoporose. Östrogene üben einen protektiven Effekt auf eine Arthrose aus (LoE-B).

■ **Mortalität**

Eine HT ist bei Frauen < 60 Jahre respektive bei Therapiestart innerhalb der ersten 10 postmenopausalen Jahre mit einer 40%igen Reduktion der Mortalität verbunden (LoE-B).

Risiken einer HT

■ **Koronare Herzerkrankung (KHK)**

Präklinische, Tier- und Observationsstudien unterstützen die Hypothese eines präventiven Effektes einer HT auf die Arterioskleroseentwicklung und die Reduktion von koronaren Ereignissen. Die wichtigste Erkenntnis aus der WHI ist die Abhängigkeit des Risikos für koronare Ereignisse vom Alter beziehungsweise Zeitraum seit der Menopause (YSM = years

since menopause) bei HT-Start (10). Frauen, deren Menopause weniger als 10 Jahre zurücklag, hatten unter einer HT ein geringeres Risiko für koronare Ereignisse als Frauen, deren Menopause mehr als 20 Jahre zurücklag (relatives Risiko < 10 YSM 0,76; 95%-KI: 0,50–1,16; relatives Risiko ≥ 20 YSM 1,28; 95%-KI: 1,03–1,58) (11). Diese Beobachtung wurde von diversen anderen randomisierten klinischen Studien bestätigt (12). Die Auswertung der WHI-Interventions- plus Postinterventionsphase zeigte für Frauen, die bei ET-Start jünger als 60 Jahre alt waren, nicht nur ein reduziertes koronares Risiko während der Hormonbehandlung, sondern auch noch 6 Jahre später (9, 13)! Dieser nachhaltige Effekt wurde von der Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) unterstützt (14).

Die Beobachtung, dass der Zeitpunkt der hormonellen Intervention eine Rolle für das weibliche Herz spielt, wird «Timing-Hypothese» genannt. Demnach haben Östrogene einen vorteilhaften, weil vasodilatativen, antiinflammatorischen und antiatherosklerotischen Einfluss, wenn sie auf gesunde oder gering atherosklerotisch veränderte Koronararterien treffen. Wohingegen ihr Einfluss neutral oder nachteilig, weil proinflammatorisch und plaquedestabilisierend, ist, wenn sie auf Koronararterien mit fortgeschrittener Atherosklerose treffen (15).

■ **Venöse Thromboembolie (VTE)**

Eine HT verdoppelt das VTE-Risiko und ist ein Multiplikationsfaktor für andere VTE-Risikofaktoren wie Alter, hoher BMI, Thrombophilie, Operation und Immobilisation (LoE-A). Transdermale Östrogene erhöhen dagegen nicht das VTE-Risiko (LoE-C).

■ **Apoplex**

Eine orale Östrogen/Östrogen-Gestagen-Therapie in Standarddosis erhöht das Apoplexrisiko um etwa ein Drittel bei sonst gesunden postmenopausalen Frauen (LoE-B). Niedrig dosierte Östrogene erhöhen dagegen das Risiko nicht (LoE-C). Tibolon erhöht das Apoplexrisiko bei älteren, aber nicht bei jüngeren Frauen.

■ **Mammakarzinom**

Eine ET < 5 Jahre reduziert eventuell das Mammakarzinomrisiko. Eine ET > 5 Jahre erhöht das Mammakarzinomrisiko, insbesondere wenn die Therapie in

Tabelle 2:

Vor- und Nachteile einer HT bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren beziehungsweise bei Frauen, deren Menopause innerhalb der zurückliegenden 10 Jahre eintrat (< 10 YSM) (3)

Vorteile ET: + x pro 1000 pro 5 Jahre	Nachteile orale ET: + x pro 1000 pro 5 Jahre
■ 0-1: keine	■ 0-1: Zunahme Kolonkarzinom, Ovarialkarzinom
■ 1,1-5: Reduktion KHK, Mammakarzinom	■ 1,1-5: Zunahme VTE, Apoplex
■ 5,1-10: Reduktion Frakturen, Gesamt mortalität	■ 5,1-10: keine
■ > 10: Reduktion Diabetes mellitus Typ II	■ > 10: Zunahme Cholezystitis
Vorteile EPT: + x pro 1000 pro 5 Jahre	Nachteile orale EPT: + x pro 1000 pro 5 Jahre
■ 0-1: Reduktion KHK, Endometriumkarzinom	■ 0-1: Zunahme Apoplex
■ 1,1-5: Reduktion Frakturen, Kolonkarzinom	■ 1,1-5: Zunahme KHK
■ 5,1-10: Reduktion Gesamt mortalität	■ 5,1-10: Zunahme Mammakarzinom, VTE, Cholezystitis
■ > 10: Reduktion Diabetes mellitus Typ II	■ > 10: keine

der frühen Postmenopause begonnen wird. Die Auswertung der WHI-Interventions- plus Postinterventionsphase zeigte für eine ET nicht nur ein reduziertes Mammakarzinomrisiko während der Hormonbehandlung, sondern auch noch 5 Jahre später (9, 13)! Eine EPT erhöht das invasive Mammakarzinomrisiko nach 3- bis 5-jähriger Anwendung und nimmt danach weiter zu. Das Mammakarzinomrisiko sinkt 3 Jahre nach ET/EPT-Stopp auf das Niveau von Nichtanwenderinnen (LoE-B). Es gibt Hinweise dafür, dass Progesteron und eventuell Dydrogesteron in Kombination mit Östrogenen das Mammakarzinomrisiko nicht erhöhen, sofern die Anwendungsdauer < 5 Jahre beträgt (LoE-C). Tibolon reduziert das Mammakarzinom- (LoE-B), erhöht aber das Mammakarzinomrezidivrisiko (LoE-A).

■ **Gallenblasenerkrankung**

Eine ET/EPT erhöht das Risiko einer Gallenblasenerkrankung (LoE-A). Bei transdermalen oder niedrig dosierten oralen Östrogenen ist es jedoch niedriger als bei Östrogenen in Standarddosis (LoE-C).

■ **Kognition und Demenz**

Ein HT-Start > 60 Jahre verbessert nicht das Gedächtnis (LoE-A). Eine HT besitzt wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Kognition in der Lebensmitte. Möglicherweise existiert jedoch für die Kognition ähnlich wie am Herzen ein günstiges Zeitfenster für eine HT zur Prävention der Demenzerkrankung (16). Gemäss der Cache County Study genügt eine etwa 10-jährige HT in der Peri- und frühen Postmenopause, um das Demenzrisiko im höheren Alter zu reduzieren (17). Ein HT-Start > 65 Jahre erhöht das Demenzrisiko (LoE-B).

Kosten-Nutzen-Bilanz der HT bei postmenopausalen Frauen mit < 10 Jahren seit der Menopause

Selbstverständlich ist die Entscheidung für oder gegen eine HT bei Frauen mit durchschnittlicher und später Menopause nicht allein vom Gedanken der KHK-Prävention geprägt, auch wenn der Aspekt der «Timing-Hypothese» im Kontext HT und Herz (KHK)

respektive Gehirn (Kognition) zurzeit der am stärksten diskutierte ist.

Beim Abwägen der Vor- und Nachteile einer HT spielen neben ihrer Effektivität bezüglich Reduktion von Hitzewallungen und Schweissausbrüchen andere Organsysteme eine Rolle. Da Hitzewallungen als häufigstes Symptom der Wechseljahre nach durchschnittlich 5 Jahren regredient sind, zählen peri- und postmenopausale Frauen zwischen 50 und 59 Jahren beziehungsweise mit Menopauseneintritt innerhalb der zurückliegenden 10 Jahre (< 10 YSM) zur grössten potenziellen Zielgruppe einer HT. In Tabelle 2 sind die Vor- und Nachteile einer ET respektive EPT für dieses Frauenkollektiv in absoluten Zahlen dargestellt: Im Vergleich zu Nichtanwenderinnen beispielsweise findet man eine Reduktion von mehr als 10 Neudiagnosen eines Diabetes mellitus Typ II pro 1000 Frauen, die 5 Jahre eine HT anwenden. ■



PD Dr. med. Petra Stute
Gynäkologische Endokrinologie
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern
3010 Bern
E-Mail: petra.stute@insel.ch

Merkmale

- **Bei vorzeitiger und früher Menopause** sollte eine HT bis zum Erreichen des durchschnittlichen Menopausenalters im Sinne eines echten Hormonersatzes durchgeführt werden.
- **Bei durchschnittlicher und später Menopause** sind Hitzewallungen und vaginale atrophische Beschwerden das Hauptindikationsgebiet der HT.
- **Die Prävention chronischer Erkrankungen mit HT** wird momentan nicht empfohlen, auch wenn gemäss der «Timing-Hypothese» und bisherigen randomisierten, kontrollierten Studien mit postmenopausalen Frauen ein positiver Einfluss auf weibliche Koronararterien gezeigt werden konnte, dies, sofern das Alter bei HT-Start < 60 Jahre respektive das Zeitintervall seit der Menopause < 10 Jahre beträgt.

Quellen:

1. von Wolff M, Stute P.: Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin: Das Praxisbuch. 1 ed. Schattauer Stuttgart, 2013.
2. North American Menopause S.: The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012; 19(3): 257–71.
3. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al.: Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(7 Suppl 1): s1–s66.
4. DGGG.: Interdisziplinäre S3-Leitlinien Hormontherapie (HT) in der Peri- und Postmenopause. AWMF online, 2009.
5. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013; 20(9): 888–902; quiz 3–4.
6. Birkhauser MH, Panay N, Archer DF, et al.: Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric*. 2008; 11(2): 108–23.
7. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al.: Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2013; 74(4): 391–92.
8. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al.: Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013; 16(3): 316–37.
9. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al.: Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013; 310(13): 1353–68.
10. 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(13): 1465–77.
11. Hodis HN, Mack WJ.: A «window of opportunity»: the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age- and time-dependent. *Brain Res*. 2011; 1379: 244–52.
12. Hodis HN, Mack WJ.: Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 142: 68–75.
13. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al.: Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305(13): 1305–14.
14. Schierbeck LL, Rejmark L, Tofteng CL, et al.: Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012; 345: e6409.
15. Mendelsohn ME, Karas RH.: Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005; 308(5728): 1583–87.
16. Henderson VW.: Alzheimer's disease: review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 142: 99–106.
17. Shao H, Breitner JC, Whitmer RA, Wang J, et al.: Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study. *Neurology*. 2012; 79(18): 1846–52.

Interessenkonflikte: keine.