

Priv.-Doz. Dr. med. Petra Stute

Leitende Ärztin Gynäkologische Endokrinologie
Abt. für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital Bern

Peri- und postmenopausale Beschwerden

Welchen Stellenwert hat die Hormontherapie?

2002 wurde ein Studienarm der US-amerikanischen Women's Health Initiative (WHI) abgebrochen. Die Einnahme von Östrogen plus Progestin hatte während der Studiendauer von 5,6 Jahren zu einer erhöhten Rate von Brustkrebs, Schlaganfällen und thromboembolischen Ereignissen geführt. In der Folge kam es zu einem massiven Einbruch bei der Hormontherapie-Verordnung. Hat sich das bis heute verändert?

— Das durchschnittliche „normale“ Menopausenalter beträgt 51 Jahre. Unter später Menopause versteht man den Menopauseneintritt nach dem 55. Lebensjahr (Prävalenz 5%), unter früher einen Menopauseneintritt zwischen 40 und 45 Jahren (uneinheitliche Definition; Prävalenz 5%) und unter vorzeitiger den Menopauseneintritt vor dem 40. Lebensjahr (Prävalenz 1%) [1].

Indikation einer Hormontherapie

Die Indikation für eine Hormontherapie (HT) hängt vom Menopausenalter ab. Bei der „normalen“ und späten Menopause ist eine HT bei akuten Wechseljahresbeschwerden (v. a. Hitzewallungen und Schweißausbrüche) indiziert, bei der frühen und vorzeitigen Menopause immer (!) bis zum Erreichen des „normalen“ Menopausenalters, sofern keine Kontraindikationen vorliegen [2–4]. Dadurch sollen langfristige Östrogenmangelfolgen wie z. B. Osteoporose vermieden werden.

Die konventionelle HT umfasst Östrogene und Gestagene. 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 Östrogenkonzentrationen auf die Leber. Eine systemische Östrogenmonotherapie (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 i. d. R. nicht erforderlich ist.

Nach dem Abbruch der WHI ist international ein Trend zu niedrigeren Östrogendosen zu verzeichnen. Man unterscheidet eine „hohe“, „standard“, „niedrige“ und „ultraniedrige“ Östrogendosis (Tab. 1).

Es stehen zahlreiche Gestagene mit unterschiedlichen, therapeutisch nutzbaren Partialwirkungen zur Verfügung. Mit der Reduktion der Östrogendosis in vielen Präparaten ist auch eine Reduktion der Gestagendosis möglich geworden.



© Getty Images/Stockphoto

Hitzewallungen: eine Hormontherapie kann Frequenz und Intensität reduzieren.

Die folgenden themenbezogenen Statements zu Nutzen und Risiken einer HT sind nach Evidenzniveau (Level of Evidence, LoE) geordnet: A = hohe, B = moderate, C = niedrige und D = sehr niedrige Datenqualität [1–4].

Nutzen einer Hormontherapie Vasomotorische Symptome (VMS)

Eine standarddosierte Östrogen/Östrogen-Gestagentherapie reduziert die Frequenz und Intensität vasomotorischer Beschwerden (VMS); eine niedrigere Östrogendosis 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 Atro-

Tabelle 1

Östrogendosierungen (modifiziert nach [5])				
Östrogentyp	Dosierung			
	Hoch	Standard	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
Östradiol vaginal	–	–	25 µg	10 µg
Östriol vaginal	0,5 mg (täglich)	0,5 mg (2/Woche)	–	30 µg

phie und reduziert die Inzidenz rezidivierender Harnwegsinfekte. Vaginale oder systemische Östrogene reduzieren Symptome einer überaktiven Blase. Tibolon verbessert eine urogenitale Atrophie. (LoE-A)

Lebensqualität

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

Affekt

Östrogene wirken bei peri-, aber nicht postmenopausalen Frauen antidepressiv (LoE-B). Positive Effekte sind eher zu erwarten, wenn gleichzeitig klimakterische Beschwerden auftreten (LoE-C).

Metabolismus

Eine Östrogen/Östrogen-Gestagentherapie ist mit einem geringeren Typ-2-Diabetes-Risiko verbunden. Eine HT ist mit einer geringeren Gewicht-, Fettmasse- und/oder Abdominalfettakkumulation verbunden. (LoE-B)

Knochen und Gelenke

Eine Östrogen/Östrogen-Gestagentherapie verhindert den frühen postmenopausalen Knochenverlust sowie Hüft- und ver-

tebrale Frakturen. In der WHI hielt die Protektion auch nach dem Absetzen der Östrogen-Gestagentherapie an [6]. Tibolon reduziert signifikant (non-)vertebrale Frakturen bei Frauen > 60 Jahren mit Osteoporose. Östrogene üben einen protektiven Effekt auf eine Arthrose aus. (LoE-B)

Mortalität

Eine HT ist bei Frauen < 60 Jahren bzw. Start innerhalb der ersten zehn postmenopausalen Jahren mit einer 40%-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 Reduktion koronarer Ereignisse. Die wichtigste Erkenntnis aus der WHI ist die Abhängigkeit des Risikos für koronare Ereignisse vom Alter bzw. Zeitraum seit der Menopause (YSM = years since menopause) bei HT-Start [7].

Frauen, deren Menopause weniger als zehn Jahre zurücklag, hatten unter einer HT ein geringeres Risiko für koronare Ereignisse als Frauen, deren Menopause mehr als 20 Jahre zurücklag (relatives

Risiko (RR) < 10 YSM 0,76; 95% KI 0,50–1,16); RR ≥ 20 YSM 1,28; 95% KI 1,03–1,58) [8]. Eine Metaanalyse aus 39 Studien mit über 39000 Frauen kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Hier reduzierte ein HT-Start vor dem 60. Lebensjahr signifikant das Risiko für koronare Ereignisse (RR 0,68; 95% KI 0,48–0,96), nach dem 60. Lebensjahr jedoch nicht (RR 1,03; 95% KI 0,91–1,16) [9].

Die Auswertung der WHI Interventions- plus Postinterventionsphase zeigte für Frauen, die bei ET-Start unter 60 Jahre alt waren, nicht nur ein reduziertes koronares Risiko während der Hormonbehandlung, sondern auch noch fünf Jahre später [6, 10]! 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, anti-inflammatorischen und anti-atherosklerotischen Einfluss, wenn sie auf gesunde oder gering atherosklerotisch veränderte Koronararterien treffen, wohingegen ihr Einfluss neutral oder nachteilig, weil pro-inflammatorisch und Plaque-destabilisierend ist, wenn sie auf Koronararterien mit fortgeschrittener Atherosklerose treffen [11].

Venöse Thromboembolie (VTE)

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

Apoplex

Eine standarddosierte orale Östrogen/Östrogen-Gestagentherapie 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 evtl. das Mamma-Ca.-Risiko, eine ET > 5 Jahre erhöht es, insbesondere, wenn die Therapie in der frühen Postmenopause begonnen

wird. Die Auswertung der WHI Interventions- plus Postinterventionsphase zeigte für eine ET nicht nur ein reduziertes Mamma-Ca.-Risiko während der HT, sondern auch noch fünf Jahre später [6, 10]! Eine EPT erhöht das invasive Mamma-Ca.-Risiko nach drei- bis fünfjähriger Anwendung und nimmt danach weiter zu. Das Mamma-Ca.-Risiko sinkt drei Jahre nach ET/EPT-Stopp auf das Niveau von Nichtanwenderinnen. (LoE-B)

Es gibt Hinweise dafür, dass Progesteron und evtl. Dydrogesteron in Kombination mit Östrogenen das Mamma-Ca.-Risiko nicht erhöhen, wenn die Anwendung < 5 Jahre beträgt (LoE-C). Tibolon reduziert das Mamma-Ca.- (LoE-B), erhöht aber das Rezidiv-Risiko (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 standarddosierten Östrogenen (LoE-C).

Kognition und Demenz

Ein HT-Start > 60 Jahren verbessert das Gedächtnis nicht (LoE-A). Eine HT besitzt wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Kognition in der Lebensmitte. Ein HT-Start > 65 Jahren erhöht das Demenzrisiko (LoE-B).

Kosten-Nutzen-Bilanz der HT

Die Entscheidung für oder gegen eine HT bei Frauen mit „normaler“ und später Menopause ist nicht allein vom Gedanken der KHK-Prävention geprägt. Es spielen neben ihrer Effektivität bezüglich Hitzewallungen und Schweißausbrüchen andere Organsysteme eine Rolle. Da Hitzewallungen als häufigstes Symptom der Wechseljahre nach durchschnittlich fünf Jahren regredient sind, zählen peri- und postmenopausale Frauen zwischen 50 und 59 Jahren bzw. mit Menopauseneintritt innerhalb der zurückliegenden zehn Jahre zur größten potenziellen Zielgruppe. In Tabelle 2 sind Vor- und Nachteile einer ET bzw. EPT für dieses Frauenkollektiv in absoluten Zahlen dargestellt: z. B. im Vergleich zu Nichtanwenderinnen findet man eine Reduktion um mehr als zehn Neudiagnosen eines Typ-2-Diabe-

Tabelle 2	
Vor- und Nachteile einer HT bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren bzw. mit Menopause innerhalb der letzten zehn Jahre (< 10 YSM) [3]	
Vorteile ET: + x/1000/5 Jahre	Nachteile <u>orale</u> ET: + x/1000/5 Jahre
0-1: keine	0-1: Zunahme Kolon-, Ovarial-Ca.
1,1-5: Reduktion KHK, Mamma-Ca.	1,1-5: Zunahme VTE, Apoplex
5,1-10: Reduktion Frakturen, Gesamtmortalität	5,1-10: keine
> 10: Reduktion Diabetes mellitus Typ 2	> 10: Zunahme Cholezystitis
Vorteile EPT: + x/1000/5 Jahre	Nachteile <u>orale</u> EPT: + x/1000/5 J.
0-1: Reduktion KHK, Endometrium-Ca.	0-1: Zunahme Apoplex
1,1-5: Reduktion Frakturen, Kolon-Ca.	1,1-5: Zunahme KHK
5,1-10: Reduktion Gesamtmortalität	5,1-10: Zunahme Mamma-Ca., VTE, Cholezystitis
> 10: Reduktion Diabetes mellitus Typ 2	> 10: keine

*ET = Östrogenmonotherapie; EPT = Kombination aus Östrogen und Gestagen; VTE = Venöse Thromboembolie
x = Anzahl zusätzlicher oder geringerer Ereignisse pro 1000 Frauen in 5 Jahren*

tes pro 1000 Frauen, die fünf Jahre eine HT anwenden.

Ausblick

Im Oktober 2013 wurde von der FDA der erste sog. Tissue Selective Estrogen Complex (TSEC), eine orale Kombination von konjugiertem equinen Östrogenen (CEE; 0,45 mg/Tag) mit dem SERM Bazedoxifen (BZA; 20 mg/Tag), für die Therapie von Hitzewallungen und zur Osteoporoseprävention zugelassen. Die Wirksamkeit wurden in den randomisierten placebokontrollierten SMART-Studien an postmenopausalen Frauen untersucht: Reduktion von Hitzewallungen (SMART-2-Studie), Reduktion von Symptomen der vulvovaginalen Atrophie (SMART-3-Studie) und Prävention der Knochendichteabnahme (SMART-5-Studie). Die Inzidenz der Endometriumhyperplasie nach einem Jahr war mit < 1% niedrig und mit den anderen Behandlungsarmen vergleichbar (SMART-1-Studie). Die bisherigen Studien zeigten kein erhöhtes venöses Thromboembolie- oder Herzinfarkt- und einen neutralen Brusteffekt. Langzeitdaten inkl. Frakturdaten stehen aus [12]. Für Frauen mit Uterus steht mit einem TSEC erstmals eine gestagenfreie HT zur Verfügung.

Literatur unter mmw.de

Anschrift der Verfasserin:

Priv.-Doz. Dr. med. Petra Stute, Abt. für Gynäkolog. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern, Effingerstraße 102, CH-3010 Bern, E-Mail: petra.stute@insel.ch

Fazit für die Praxis

Bei vorzeitiger und früher Menopause sollte eine HT bis zum Erreichen des durchschnittlichen Menopausenalters im Sinne eines echten Hormonersatzes durchgeführt werden. Bei „normaler“ und später Menopause sind Hitzewallungen und vaginale atrophische Beschwerden das Hauptindikationsgebiet der HT. Die Prävention chronischer Erkrankungen mittels HT wird momentan nicht empfohlen, auch wenn gemäß der Timing Hypothese und bisheriger randomisiert-kontrollierter Studien an postmenopausalen Frauen ein positiver Einfluss auf weibliche Koronararterien gezeigt werden konnte, sofern das Alter bei HT-Start < 60 Jahren bzw. das Zeitintervall seit der Menopause < 10 Jahre beträgt.

Keywords

Hormone therapy during peri- and postmenopause
Menopause – hormone therapy – estrogen – risks and benefits

Literatur

1. EMA European Medicine Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizome. EMA/HMPC/600717/2007 Corr., first published 20/01/2011, last updated 26/04/2011.
2. Beer A-M, Osmers R, Schnitker J, Bai W, Mueck AO, Meden H. Efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) medicines for treatment of menopausal symptoms – comments on major statements of the Cochrane Collaboration report 2012 „black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms / review“. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(12):1022-5.
3. Beer A-M, Neff A. Differentiated evaluation of extract-specific evidence on *Cimicifuga racemosa*'s efficacy and safety for climacteric complaints. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013; Article ID 860602, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/860602>.
4. Osmers R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin H-H. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 2005;105:1074-83.
5. Bai W, Henneicke-von Zepelin HH, Wang S, Zheng S, Liu J, Zhang Z, Geng L, Hu L, Jiao C, Liske E. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas* 2007;58:31-41.
6. Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol* 2005;20(1):30-5.
7. Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ, Busch R, Gruenwald J, Wernecke KD. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:247-55.
8. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003;44(Suppl.):67-77.
9. Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte KU, Osmers R. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomised controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause* 2011;18(4):366-75.
10. Lundström E, Hirschberg AL, Söderqvist G. Digitized assessment of mammographic breast density. Effects of continuous combined hormone therapy, tibolone and black cohosh compared to placebo. *Maturitas* 2011;70(4):361-4.
11. Henneicke-von Zepelin HH, Meden H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D, Stammwitz U, Bacher H. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Intern J Clin Pharmacol Ther* 2007;45(3):143-54.
12. Heger M, Ventskovskiy BM, Borzenko I, Kneis KC, Rettenberger R, Kaszkin-Bettag M. Efficacy and safety of a special extract of *Rheum rhaponticum* (Err 731) in perimenopausal women with climacteric complaints: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2006;13(5):744-59
13. Kaszkin-Bettag M, Ventskovskiy BM, Solskyy S, Beck S, Hasper I, Kravchenko A, Rettenberger R, Richardson A, Heger P. Confirmation of the efficacy of Err 731 in perimenopausal women with menopausal symptoms. *Alternative Therapies* 2009; 15(1):24-34
14. EMA European Medicine Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Salvia officinalis* L., folium. EMA/HMPC/331653/2008, 12 Nov. 2009
15. Mohaisen HA, Saad S A-D, Ferial KK. Effect of aqueous extract of *Medicago sativa* and *Salvia officinalis* mixture on hormonal, ovarian and uterine parameters in mature female mice. *J. Mater. Environ. Sci.* 2013;4(4):423-33
16. Volk S, Friede M, Hasenfuß I, Wüstenberg P. Phytosedativum gegen nervöse Unruhezustände und Einschlafstörungen. *Zeitschrift für Phytotherapie* 1999;20:337-344
17. Beer AM, Schilcher H, Loew D. Phytopharmaka als Alternative zu Synthetika. *MMW – Fortschr. Med. Originalien* 2013; IV (155.Jg.):97-99