



# Hormon- ersatz- therapie

Wen,  
wann und womit  
behandeln?

## **Der Mangel an Sexualhormonen kann zu einer Reihe von Funktionsstörungen führen. Sie sind meist durch eine charakteristische Symptomatik und/oder durch gynäkologische und hormonanalytische Untersuchungen frühzeitig zu erkennen.**

Die Hormonersatztherapie (*Hormone Replacement Therapy*, **HRT**) hat primär das Ziel diese Funktionsstörungen zu beheben und damit die Patientinnen von ihren Symptomen zu befreien. Sekundär kann die HRT dazu beitragen der Ausprägung chronischer Erkrankungen entgegenzuwirken und deren Verlauf günstig zu beeinflussen.

Für die meisten Frauen wird eine HRT relevant, wenn die typischen Symptome der Perimenopause auftreten. Zunächst sind das meist Symptome des Progesteron-Mangels und eines relativen Östrogen-Überschusses.

Erst mit dem Näherrücken der Menopause, der letzten spontanen Menstruationsblutung, treten die Symptome des Östrogen-Mangels in den Vordergrund.

Zu diesen klassischen Östrogen-Mangel-Symptomen gehören vasomotorische und psychische Beschwerden, wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen, depressive Verstimmungen etc. und die Folgen der urogenitalen Atrophie, wie vaginale Trockenheit, Dyspareunie, häufiger Harndrang.

Etwa 75 Prozent aller Frauen in den Wechseljahren leiden unter diesen Beschwerden und mindestens 50 Prozent wollen eine Behandlung.

### **Wen behandeln?**

Frauen mit klimakterischen Beschwerden soll man behandeln. Neue Evidenzbasierte Daten zeigen, dass man vielen von ihnen in den vergangenen Jahren zu Unrecht eine HRT vorenthalten hat.

Sie hätten weder ihre Beschwerden ertragen noch auf einen potentiellen Schutz vor Osteoporose und Herz-Kreislauferkrankungen verzichten müssen. Frauen mit stärkeren vasomotorischen Beschwerden haben ein höheres Risiko für diese chronischen Erkrankungen, die wegen ihrer schwerwiegenden Folgen einen Großteil der

Kosten unseres Gesundheitswesens verursachen.

Zwei im April 2009 publizierte Studien aus Holland und Kalifornien bekräftigen den schon seit längerem vermuteten Zusammenhang zwischen der Präsenz klimakterischer Symptome und niedriger Knochendichte und damit erhöhtem Osteoporoserisiko. Andere Studien zeigen den Zusammenhang zwischen klimakterischen Beschwerden und kardiovaskulären Risikofaktoren auf.

Wie bei jeder anderen medikamentösen Therapie ist die klare Indikation Voraussetzung für die Einleitung einer HRT. Es sollen nur jene Beschwerden, Funktionsstörungen und Erkrankungen behandelt werden, für die - unter Berücksichtigung der individuellen Situation der Patientin - ein evidenzbasierter Nutzen gegeben ist.

Darüber hinaus soll die HRT immer als Teil einer Gesamtstrategie zur Erhaltung der Gesundheit postmenopausaler Frauen verstanden werden. Diese Strategie soll immer auch Maßnahmen beinhalten, die den Lebensstil hinsichtlich Ernährung, Bewegung, Rauchen und Alkohol positiv beeinflussen.

Frauen mit vorzeitiger (vor dem 40. Lebensjahr) oder früher Menopause (vor dem 45. Lebensjahr) muss man, unabhängig von der Frequenz und Inten-

sität klimakterischer Beschwerden, eine HRT empfehlen. Eine vorzeitige oder frühe Menopause kann entweder spontan oder iatrogen, z. B. nach operativer Entfernung oder Bestrahlung der Eierstöcke eintreten.

Diese Frauen haben im Allgemeinen nicht nur eine schlechtere Lebensqualität sondern auch ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Osteoporose. Sie profitieren deshalb besonders von einer HRT.

Die benötigten Dosierungen der Präparate sind in der Regel - vor allem zu Beginn - höher als jene, die bei Frauen mit zeitgerechter Menopause im Alter von 51 bis 52 Jahren eingesetzt werden.

### **Wann behandeln?**

Idealerweise soll bei Frauen mit zeitgerechter Menopause eine HRT mit dem Auftreten oder der Zunahme klimakterischer Beschwerden begonnen werden, das heißt in der Peri- bis frühen Postmenopause. Dieser Zeitraum wird „window of opportunity“ genannt, weil dann dem großen Nutzen der HRT ein nur kleines Risiko gegenübersteht.

Das Kardinalsymptom der Perimenopause sind Blutungsstörungen, zunächst mit Änderungen der Blutungsstärke, der Blutungsdauer und der Zykluslänge, rund um das 45. Lebensjahr, später mit irregulären Zyklen und ausbleibenden Blutungen.

Die Perimenopause endet ein Jahr nach der Menopause mit durchschnittlich 53 Jahren.

Neben Blutungsstörungen sind Wasserretention, Gewichtszunahme, Mastalgie, Schlafstörungen, Gereiztheit und depressive Verstimmung häufige Symptome der frühen perimenopausalen Jahre.

Später, mit längeren Phasen des Östrogenmangels, treten die klassischen vasomotorischen Beschwerden sowie die Zeichen der Atrophie an Haut, Schleimhäuten, Gelenken und im Urogenitalbereich in den Vordergrund.

Zusätzlich zur Anamnese können die gynäkologische Untersuchung inklusive Vaginalsonographie und gezielte Hormonanalysen die Diagnose, vor allem bei klinisch nicht eindeutiger



Symptomatik in der Perimenopause, erleichtern.

Charakteristisch für die Perimenopause sind Serum-Konzentrationen von erhöhtem Follikel-stimulierendem Hormon (FSH), hohem Estradiol (E2) und niedrigem Progesteron (P). Die typisch postmenopausalen Hormonparameter sind durch hohe FSH- und niedrige Estradiol (E2)- (sowie niedrige Progesteron-) Serum-Konzentrationen gekennzeichnet.

Die Beschwerden der späten Perimenopause dominieren auch die Postmenopause.

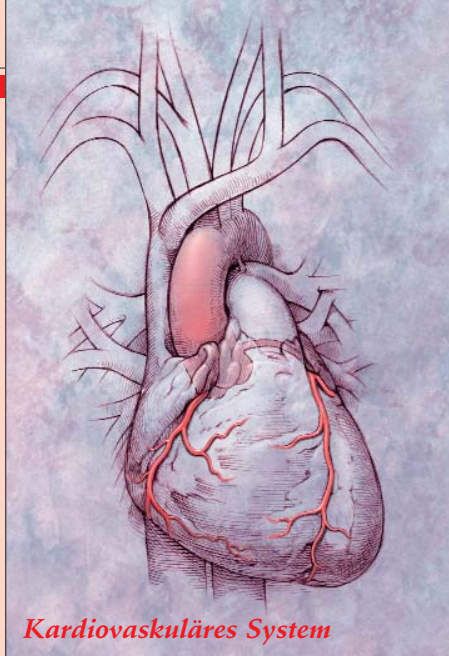
Sie sind individuell höchst unterschiedlich ausgeprägt, können so gut wie unbemerkt bleiben aber auch zu einer schweren Beeinträchtigung der Lebensqualität führen.

Während die vasomotorischen Symptome nach unterschiedlich langer Zeit, von wenigen Monaten bis vielen Jahren, schwächer werden und schließlich verschwinden, bleiben die urogenitalen und oft auch die psychischen Beschwerden bestehen. Fatalerweise sind gerade dort, wo der emotionale Bereich und die Intimsphäre betroffen sind, auch die Kommunikationsprobleme zwischen Patientinnen und Ärzten/innen am größten.

Die Libidoreduktion und die gestörte Sexualität postmenopausaler Frauen sind seit eh und je die stärksten Tabus und werden dementsprechend schlecht oder gar nicht behandelt. Neben dem verletzten Selbstwertgefühl und persönlichen Leidensdruck können daraus Beziehungs- und familiäre Probleme entstehen.

Die sinnvolle bzw. notwendige Dauer einer HRT ist aufgrund des individuellen Bedarfs höchst unterschiedlich zu beurteilen.

Die „International Menopause Society“ (IMS), stellt dazu fest, dass es keine zwingende oder verbindliche zeitliche Limitierung der Behandlung gibt. Wie lange eine HRT weitergeführt wird, hängt vielmehr von den gegebenen Indikationen ab. Empfohlen werden jedenfalls mindestens jährliche Kontrolluntersuchungen, die unter anderem der Re-Evaluation der Indikationen und einer eventuellen Modifikation der Therapie dienen.



**Kardiovaskuläres System**

## **Womit behandeln?**

### **Prävention**

#### **kardiovaskulärer Erkrankungen**

Schon Anfang der 1970er Jahre war bekannt, dass die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen (cardiovascular diseases, CVD) bei postmenopausalen Frauen mehr als doppelt so hoch wie bei prämenopausalen Frauen der gleichen Altersgruppe ist. Schon damals hat man eine gefäßprotektive, antiatherogene Funktion der Östrogene vermutet.

Diese konnte später sowohl in labor- und tierexperimentellen Studien als auch in zahlreichen Fallkontroll- und großen Kohortenstudien bestätigt werden: Frauen, die in den Wechseljahren eine Substitution mit Östrogenen oder Östrogen/Gestagen-Kombinationen erhalten, haben ein um etwa 40 Prozent reduziertes CVD-Risiko.

### **Östrogene und Blutgefäße**

Heute weiß man, dass Östrogene auf vielfältige Weise und durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Wirkmechanismen für die adaptive Gefäßfunktion und den Schutz vor Atherosklerose verantwortlich sind.

Ein Beispiel dafür ist der günstige Einfluss auf die Lipide:

Östrogene gewährleisten die ausreichende Expression von Rezeptoren für Lipoproteine geringer Dichte (LDL) in der Leber. Dadurch ist die Entsorgung von LDL gesichert, die Serumkonzentrationen werden niedrig gehalten und in der Folge steht den in der Gefäßwand ausgereiften Ma-

krophagen weniger oxydiertes LDL als Substrat für die Bildung atheromatöser Plaques zur Verfügung.

Oxydiertes LDL hemmt die Produktion von Stickoxyd, das unter anderem für die Relaxation der Gefäßwände verantwortlich ist.

Östrogene hingegen stimulieren die NO-Produktion - auch durch direkte Wirkung auf die Gefäßwand - und fördern damit die Gefäßrelaxation.

Darüber hinaus wird auch der Zuckerstoffwechsel durch eine verminderte Insulinresistenz und verbesserte Glukosetoleranz günstig beeinflusst.

All diese Östrogen-Wirkungen leisten wichtige Beiträge zur kardiovaskulären Gesundheit und können durch Bestimmung der entsprechenden Laborparameter auf ihre Effizienz überprüft werden.

### **Studie der**

#### **Womens' Health Initiative (WHI)**

Im Sommer 2002 wurden erstmals Resultate einer randomisiert placebokontrollierten Studie publiziert.

Die Placebo-Kontrolle war nur möglich gewesen, weil die in diese Studie eingeschlossenen Frauen keine klimakterischen Symptome haben sollten; sonst wären jene Frauen, die Placebo erhalten hatten, sehr schnell wegen Unwirksamkeit der Behandlung ausgeschieden.

Man hat deshalb hauptsächlich ältere Frauen eingeschlossen; sie waren zu Studienbeginn durchschnittlich 64 Jahre alt!

Der immer wieder wegen der Placebo-Kontrolle behauptete hohe Evidenzgrad der WHI-Studie ist also falsch, wenn deren Resultate zur Interpretation einer HRT-Population herangezogen werden. Für diese Population, die durchschnittlich etwa 15 Jahre jünger ist, haben Kohortenstudien eine höhere Evidenz.

Für jene Frauen der WHI-Studie, deren Menopause zu Studienbeginn  $\leq 10$  Jahre zurückgelegen war - die also auch in der Praxis für eine HRT in Frage gekommen wären - und die, weil sie hysterektomiert waren, eine Mono-Therapie mit konjugierten equinen Östrogenen (CEE) erhalten hatten, war ähnlich wie in den zahlreichen

Kohortenstudien davor, eine 44 Prozent Risikoreduktion von CVD gegenüber Placebo gefunden worden.

Hingegen hatten nicht hysterektomierte Frauen mit analogem Menopausalalter, die eine Therapie mit CEE plus Medroxyprogesteronazetat (MPA) erhalten hatten, eine nur 11-prozentige Risikoreduktion.

Bei älteren Frauen war das Risiko erhöht (bis zu 70 Prozent). Es war umso höher je später nach der Menopause mit der HRT begonnen wurde.

### **Behandlungsbeginn der HRT**

Neben dem offensichtlichen Unterschied zwischen CEE-Mono- und CEE+MPA-Kombinationstherapie wurde durch die WHI-Studie vor allem deutlich, dass die kardiovaskulären Benefits einer HRT vom rechtzeitigen Beginn in der Peri- oder der frühen Postmenopause, dem so genannten „window of opportunity“, abhängen.

Ein über mehrere Jahre andauernder Östrogenmangel begünstigt die Ausprägung der Atherosklerose: es entstehen größere atheromatöse Plaques.

Wenn man erst jetzt Östrogene, insbesondere CEE oral, verabreicht, stimuliert man die Produktion von Enzymen (Matrix-Metalloproteinasen), die bindegewebige Anteile dieser Plaques abbauen und zu einer Ruptur mit arte-

rieller Thrombenbildung führen können. Der Einsatz von Östrogenen in fortgeschrittenem Lebensalter, wie in der WHI-Studie, wird also nicht nur keine protektiven sondern eher kontraproduktive Auswirkungen haben

### **Hypertonie**

Einer der entscheidenden Risikofaktoren der CVD ist die Hypertonie, unter der etwa 40 Prozent der 55 bis 64-jährigen und etwa 60 Prozent der 65 bis 74-jährigen Frauen leiden.

Bis zum 55. Lebensjahr erkranken Männer häufiger, danach steigt die Prävalenz bei Frauen schneller und ist ab 65 bereits deutlich höher als bei Männern.

Für die Hypertonie und damit für das Herz-Kreislauf-Risiko ist der meist schon vor dem Östrogenmangel auftretende Mangel an Progesteron (Gelbkörperhormon) von großer Bedeutung. Er trägt dazu bei, dass etwa die Hälfte aller Frauen rund um die Menopause einen erhöhten Blutdruck entwickelt. Die Neigung zum Bluthochdruck können wir durch Messung der Gefäßsteifigkeit schon etwa ab dem 40. Lebensjahr feststellen.

Progesteron (P) hemmt in der Niere die Wirkung von Aldosteron, einem Hormon, das den Blutdruck steigert. P ist der natürliche Gegenspieler des Aldosterons.

Es fördert die Flüssigkeitsausscheidung und senkt den Blutdruck. Die synthetischen Gestagene sind dem P in manchen Eigenschaften ähnlich, können die Aufgaben des natürlichen P aber nur teilweise übernehmen. Neben P besitzt z.B. nur ein einziges Gestagen, das neu entwickelte Drospirenon (DRSP) die wichtige Eigenschaft der Blutdrucksenkung.

Es hat einen wesentlich stärkeren antimineralokortikoiden Effekt als P und eignet sich deshalb besonders gut zur HRT.

Die Gynäkologen können bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden und (Risikofaktoren für) Hypertonie und /oder CVD durch den gezielten Einsatz einer HRT sowohl im Rahmen der Prävention als auch der Therapie einen wichtigen Beitrag leisten.

### **Venöse Thromboembolien**

Ein anderer Problemkreis des kardiovaskulären Systems sind venöse Thromboembolien (venous thromboembolic events, VTE).

Sie sind relativ häufige Nebenwirkungen im ersten Jahr einer HRT, allerdings nur - wie auch die Analysen der WHI-Daten zeigten - wenn bestimmte Risikofaktoren (RF) vorliegen und wenn eine Östrogenstherapie auf oralem Weg durchgeführt wird.

Die häufigsten RF neben dem Lebensalter sind: ein erhöhter BMI und die genetische Disposition durch eine Faktor V/Leiden-Mutation. Diese soll bei positiver Familienanamnese mit einer Bestimmung der Resistenz gegen aktiviertes Protein C (aPC-Resistenz) ausgeschlossen werden.

Die orale Verabreichung von CEE, aber auch von Estradiol (E2), führt infolge deren Metabolisierung in der Leber zu einer gesteigerten Produktion von Gerinnungsfaktoren, die gemeinsam mit den zugrunde liegenden RF schließlich auch das Thromboserisiko erhöht.

Bei einer indizierten HRT in dieser Konstellation, sollte der transdermalen Administration der Östrogenkomponente der Vorzug gegeben werden. Für die transdermale Substitution, allein oder in Kombination mit oralem P, konnte kein nachteiliger



Effekt auf die Hämostase gefunden werden.

### **Osteoporoseprävention**

Für die Osteoporoseprävention gilt es genauso wie für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen im „window of opportunity“ mit einer HRT zu beginnen, denn die Wirkungen des Östrogenmangels sind in den ersten 5 bis 10 Jahren nach der Menopause am deutlichsten ausgeprägt.

Während im Vordergrund die vasomotorischen, urogenitalen und psychischen Beschwerden des klimakterischen Syndroms stehen, laufen im Hintergrund die entscheidenden Veränderungen des Knochenstoffwechsels für die meist erst viele Jahre später auftretenden osteoporotischen Frakturen ab.

Die Sexualhormone sorgen bei gesunden Frauen während des reproduktiven Lebensabschnittes gemeinsam mit anderen Regulationsmechanismen für ein Gleichgewicht zwischen Knochenresorption und -formation.

Endogene und exogene, z.B. im Rahmen einer Hormonersatztherapie (HRT) zugeführte, Östrogene reduzieren die Rekrutierung der Osteoklasten und hemmen deren Aktivität während sie die Osteoblasten-Aktivität stimulieren, sie üben einen positiven Einfluss auf die intestinale Kalziumresorption aus, und sie steigern die Reaktionsfähigkeit und senken damit die Sturzfrequenz.

Im peri- und postmenopausalen Lebensabschnitt ist wegen der niedrigen Östrogenspiegel, das Gleichgewicht zwischen Knochenresorption und -formation gestört.

Die Knochenresorption überwiegt und führt unmittelbar nach der Menopause zu einem Verlust an Knochenmasse.

Ob sich daraus eine postmenopausale Osteoporose und ein erhöhtes Frakturrisiko entwickeln, und ob dieser Entwicklung mit entsprechenden Maßnahmen effizient begegnet werden kann, hängt maßgeblich von der frühzeitigen Erfassung des wichtigsten aller Risikofaktoren, der reduzierten Knochendichte (BMD), ab.



*Hüftknochen und Hüftgelenk*

Für die durch Östrogenmangel verursachte Osteopenie/Osteoporose ist logischerweise die Hormonsubstitution (HRT) die Therapie der Wahl.

Die in den vergangenen Jahren geäußerten Bedenken gegenüber der HRT wegen möglicher Risiken (Mammakarzinom, Thromboembolien) konnten nach Analyse aller verfügbaren Daten für symptomatische peri- und postmenopausalen Frauen nicht bestätigt werden. Unter Berücksichtigung des rechtzeitigen Therapiebeginns und der unterschiedlichen Wirkungsweise verschiedener HRT-Varianten, lassen sich die potentiellen Nachteile vermeiden und der Knochenstoffwechsel auf physiologische Art stabilisieren.

In praktisch allen Studien zu diesem Thema konnte eine durchschnittlich 33-prozentige Risikoreduktion von Frakturen der Wirbelkörper, des proximalen Femurs und anderer Knochen nachgewiesen werden.

Die HRT ist deshalb für diese Zielgruppe die am besten geeignete medikamentöse Maßnahme zur Prävention der Osteoporose.

### **Mammakarzinom-Risiko**

Heute werden die vielen Vorteile der HRT von einer unreflektierten Angst vor dem Mammakarzinom überschattet; ausgerechnet unter Berufung auf die WHI-Studie.

Wo doch gerade die WHI-Daten des Östrogen-Monoarms durch die - je nach Auswertung entweder eine signifikante oder knapp nicht signifikante - Reduktion(!) des Mammakarzinom-Risikos aufhorchen haben lassen:

In diesem Arm war das RR um 23 Prozent (HR 0.77) reduziert.

Bei Frauen, die eine kontinuierlich kombinierte Hormontherapie mit CEE+MPA erhalten hatten, war es hingegen um 24 Prozent - in der ersten Publikation nicht signifikant und in einer späteren Publikation knapp signifikant - erhöht.

Ein erhöhtes RR dieser Größenordnung für kombinierte Hormontherapien, hauptsächlich CEE+MPA, war z.B. schon 1997 durch die Ergebnisse einer Reanalyse von 51 epidemiologischen Studien mit insgesamt mehr als 160.000 Frauen bekannt gewesen.

Seit damals wird auch ein langsamer Anstieg der Mammakarzinom-Inzidenz mit zunehmender Anwendungsdauer einer HRT diskutiert.

Das RR steigt ähnlich wie unter endogener Östrogen-Produktion bei späterer Menopause, aber z.B. geringer als bei mäßigem Alkoholkonsum oder Übergewicht.

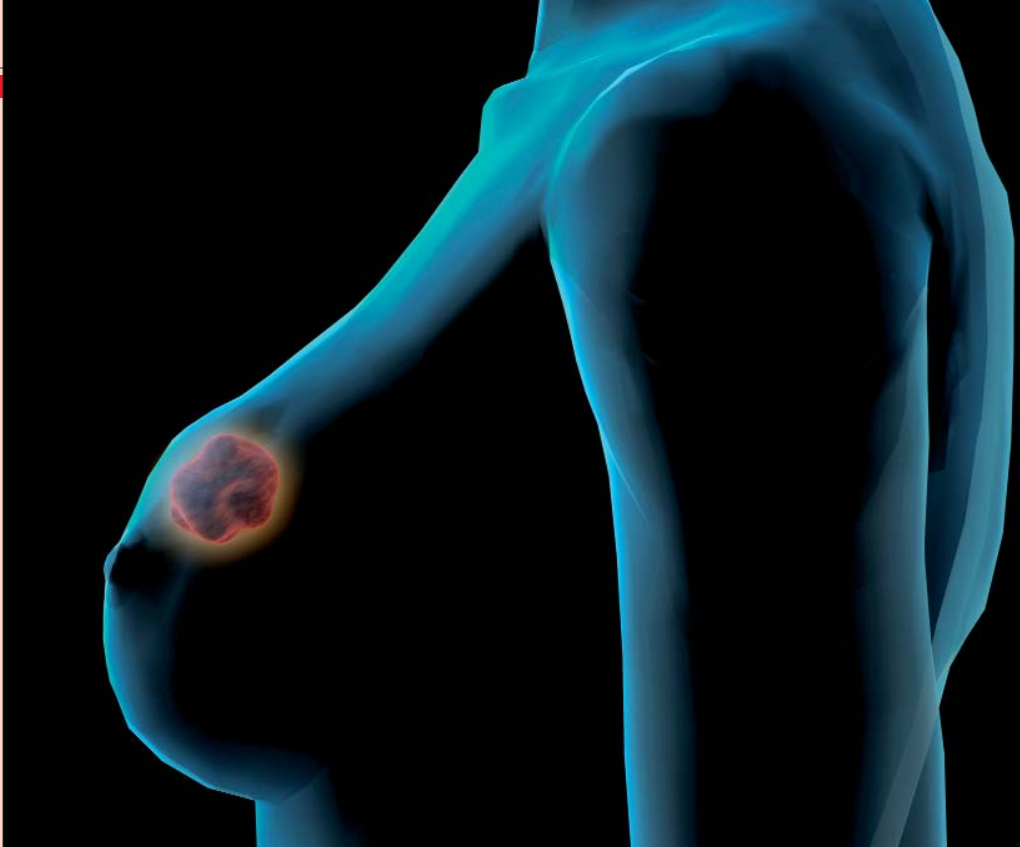
Dafür wird eine, meist über Jahre bis Jahrzehnte anhaltende, relativ erhöhte Östrogenexposition bestehender Tumore verantwortlich gemacht.

Der „Risikofaktor HRT“ muss also in Relation zu anderen Risikofaktoren, wie auffälliger Familienanamnese, Alkoholkonsum und Übergewicht individuell beurteilt werden.

Viel aussagekräftiger sind die 2008 in Frankreich publizierten Daten der E3N-Studie, einer wegen ihres realistischen Studiendesigns für die Praxis der HRT besonders wertvolle Kohortenstudie mit perimenopausalen, zu Therapiebeginn durchschnittlich 50-jährigen Frauen:

Insgesamt wurden über 80.000 Frauen, die verschiedene Hormonpräparate angewendet hatten, durchschnittlich 8,1 Jahre beobachtet.

Bei jenen Teilnehmerinnen, die das natürliche Estradiol (E2) transdermal in Kombination mit oral verabreichtem Progesteron verwendet hatten, war das relative Brustkrebsrisiko (RR) 1, das heißt die Mammakarzinom-Inzidenz in der HRT-Gruppe war mit und ohne HRT gleich hoch. Hingegen betrug das RR bei Östrogen-Monotherapie 1,3 und bei Kombination mit anderen Gestagenen 1,7.



### **Kontrolluntersuchungen**

Die HRT folgt dem Prinzip, die in der jeweiligen Zyklus- bzw. Lebensphase fehlenden Hormone zu substituieren. Dafür steht prä- und peri- und postmenopausal eine Reihe von Präparaten zur Verfügung.

Vor Beginn einer HRT sollen die Indikationen für jede Patientin genau definiert und eventuelle Risikofaktoren, unter zu Hilfenahme anamnestischer, klinischer, bildgebender und laborchemischer Parameter, kritisch bewerten werden.

Nutzen und Risiko der verwendeten Wirkstoffe sollen auf den individuellen Bedarf der einzelnen Patientin abgestimmt werden.

Während der HRT sollen regelmäßig, mindestens einmal jährlich, gynäkologische Untersuchungen, am besten inklusive Vaginalsonographie und E2-Plasmaspiegel-Bestimmungen sowie Mammographien - in einjährigen Intervallen - durchgeführt werden.

Die Dosis der in den HRT-Präparaten enthaltenen Wirkstoffe soll an den individuellen Bedarf der Patientinnen sorgfältig angepasst werden. Überdosierungen werden ohne E2-Bestimmungen häufig nicht entdeckt. Viele Frauen - unseren Daten zufolge etwa ein Drittel - zeigen bei objektiv zu hohen Östrogenwerten keinerlei Symptome einer Überdosierung.

Das wichtigste ist und bleibt aber bei jedem Besuch das ausführliche Gespräch, in dem für die Überprüfung der Indikation und für eine sachliche und detaillierte, dem letzten Wissensstand entsprechende, Aufklärung genügend Zeit sein soll. Nur so sind ein differenziertes und individualisiertes Vorgehen und damit eine Minimierung des Risikos bei maximalem Nutzen einer HRT möglich. (Dr.WAS)

**Prim. Dr. Ewald Boschtsch**  
**Ärztlicher Leiter**

**des „Ambulatorium Klimax“**  
**1060 Wien, Linke Wienzeile 56**  
**Tel. 01/586 18 48, Fax 01/587 71 70**  
**e.boschtsch@klimax.at**

*Mikroskopische Aufnahme einer Brustkrebszelle*

