

Erkenntnisse und Empfehlungen zur postmenopausalen Hormontherapie

Kernaussagen der Interdisziplinären S3-Leitlinie Hormontherapie (HT) in der Peri- und Postmenopause

Postmenopausal Hormone Therapy: Knowledge and Recommendations

Key-Messages of the Interdisciplinary German Guideline on Hormone Therapy (HT) during Peri- and Postmenopause

Erika Baum¹, Martina Dören²

Hintergrund: In Deutschland werden vermehrt interdisziplinäre Leitlinien auf hohem methodischem Niveau erarbeitet und publiziert.

Methoden: In einer interdisziplinären Arbeitsgruppe deutscher Fachgesellschaften, der auch eine Hausärztin angehörte, und Patientinnenorganisationen wurde eine S3-Leitlinie zur Hormontherapie (HT) in der Peri- und Postmenopause erarbeitet. Diese wurde 2009 publiziert. Die Kernaussagen, weitere Hintergrundinformationen und Bewertungen sowie neue wichtige Studiendaten nach Abschluss der Literatursuche dieser Leitlinie werden dargestellt. In der tabellarischen Übersicht werden die in großen Studien ermittelten numbers-needed-to-treat und numbers-needed-to-harm aus der S3-Leitlinie benannt.

Ergebnisse: Die HT ist geeignet zur Behandlung von Hitzewallungen und vaginaler Trockenheit, die in dieser Lebensphase gehäuft auftreten. Auch ein Therapieversuch bei rezidivierenden Harnwegsinfekten ist gerechtfertigt. Alle Anwendungsformen sind wirksam, für den Urogenitalbereich sollten lokale Anwendungen bevorzugt werden. Zur kardiovaskulären Prävention ist die HT ungeeignet, zur Osteoporoseprophylaxe ist die HT nur bei Unverträglichkeit oder Wirkungslosigkeit anderer Arzneimitteltherapien anwendbar.

Schlussfolgerungen: Vor Therapiebeginn und im weiteren Verlauf sind Nutzen und Therapierisiken, die insbesondere vermehrtes Auftreten von Mammakarzinom, Thromboembolien, Schlaganfällen und Gallenerkrankungen betreffen, sorgfältig abzuwägen. Alternative Therapien können mangels Evidenz nicht empfohlen werden.

Schlüsselwörter: Hormontherapie, Postmenopause, Leitlinie, Hitzewallungen, Risiko

Background: In Germany an increasing number of interdisciplinary guidelines aiming at a high methodological level have been developed.

Methods: An interdisciplinary working group of German colleges including a Family Practitioner and patients advocacy groups developed a guideline for peri- and postmenopausal hormonal therapy (HT) which was published in 2009. The key-messages as well as some background information, further evaluations and new important information (published after the deadline for studies contributing to the guideline) are reported. The table constructed for the guideline contains information about numbers-needed-to-treat and numbers-needed-to-harm derived from large randomized controlled trials.

Results: HT is useful for treatment of hot flushes and vaginal dryness which show an increased prevalence in this period of life. Probatory use is justified for recurrent urinary-tract infections. Although all forms of administration are effective, local application should be preferred for urogenital symptoms. HT is not indicated for cardiovascular prevention and offers only a second-line prophylactic treatment for osteoporosis.

Conclusions: Before starting HT and during HT administration benefits and risks (especially breast cancer, thromboembolic events, strokes and diseases of the biliary tract) have to be considered carefully. Due to lack of data alternative (complementary) treatment options cannot be recommended.

Keywords: hormonal therapy, postmenopause, guideline, hot flushes, risk

¹ Abteilung Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin, Universität Marburg

² Klinisches Forschungszentrum Frauengesundheit, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin

Peer reviewed article eingereicht: 17.01.2010, akzeptiert: 22.02.2010

DOI 10.3238/zfa.2010.0230

Hintergrund

Nachdem frühere Beobachtungsstudien Hinweise auf sehr positive Effekte der HT gegeben hatten, wurde deren Gebrauch für möglichst viele Frauen ab der Menopause zunehmend propagiert [1]. Daraufhin wurde in den USA die öffentlich finanzierte, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte WHI-Studie mit den damals dort am meisten verwendeten Präparaten bei weitgehend beschwerdefreien 50- bis 79-jährigen Frauen in der Postmenopause initiiert. Getrennt geführt wurden die Arme kombinierte HT (EPT, kontinuierlich Medroxyprogesteronazetat und 0,6 mg konjugierte equine Östrogene) gegen Placebo bei Frauen mit vorhandenem Uterus und Monotherapie (ET, kontinuierlich 0,6 mg konjugierte equine Östrogene) gegen Placebo bei hysterektomierten Frauen. Primärer Hauptendpunkt war koronare Herzerkrankung, primärer Sicherheitsparameter Brustkrebs. Für viele überraschend wurde der EPT-Arm mit 16.608 eingeschlossenen Patientinnen nach durchschnittlich 5,2 Jahren wegen Überwiegen unerwünschter Ereignisse, ermittelt anhand eines sogenannten Globalindex von verschiedenen prädefinierten Endpunkten bei erhöhter Brustkrebsrate, in der Verumgruppe abgebrochen [2]. Der ET-Arm mit 10.739 Frauen wurde nach durchschnittlich 6,8-jähriger Behandlungsdauer abgebrochen, weil bis dahin kein kardiovaskulärer Nutzen der HT nachweisbar war, bei erhöhtem Risiko für Schlaganfälle und während der Studie unverändertem Brustkrebsrisiko [3]. Diese Ergebnisse, die bis heute in zahlreichen auch post-hoc Analysen weiter analysiert werden, führten bei vielen Ärztinnen und Ärzten zu einem Umdenken ihrer bisherigen Empfehlungen und waren dann auch wesentliche Basis für eine methodisch hochwertige Leitlinie.

Eine deutsche interdisziplinäre Arbeitsgruppe* erstellte eine S3-Leitlinie zur postmenopausalen Hormontherapie (HT), die 2009 verabschiedet und publiziert [4] wurde.

Der vorliegende Artikel soll wesentliche Aussagen daraus darstellen, aber

auch Hintergrundinformationen liefern, die für Hausärztinnen und Hausärzte von Interesse sind sowie auf Publikationen eingehen, die in der Leitlinie (noch) nicht benannt werden konnten. Hierzu wurde allerdings von den Autorinnen keine erneute systematische Literaturrecherche durchgeführt, sondern es wird im Sinne einer selektiven Literaturauswahl insbesondere auf neue Metaanalysen und neue Studien Bezug genommen, die das Wissen der angesprochenen Themengebiete erweitern und erst nach Ende des prädefinierten Zeitraums für Identifikation relevanter Literatur der Leitlinie publiziert wurden. Kern der Leitlinie sind – in der Regel breit konsenterte – Statements und Empfehlungen. Diese werden hier wörtlich zitiert und *kursiv* geschrieben. Im Textkasten sind die verwendeten Evidenzstufen und Empfehlungsgrade benannt.

rungen sind inkonsistent berichtete Beschwerden (LoE 2a). Hieraus ergibt sich die Empfehlung: Bei der Nutzen-Risiko-Bewertung muss bedacht werden, dass nur Hitzewallungen und vaginale Trockenheit die Beschwerden darstellen, die am konsistentesten von Frauen zur Zeit des menopausalen Übergangs angegeben werden (A).

Östrogene sind wirksam zur Behandlung von Hitzewallungen (LoE 1a). Konjugierte equine Östrogene, orales 17 β -Östradiol und transdermales 17 β -Östradiol vermindern Hitzewallungen in vergleichbarer Weise (LoE 1a). Eine zusätzliche Gestagenbehandlung beeinträchtigt die Wirkung von Östrogenen hinsichtlich vasomotorischer Beschwerden nicht (LoE 1a). Tibolon ist wirksam zur Behandlung von Hitzewallungen (LoE 1a). Wirkungen von Östrogen-therapien auf Hitzewallungen unterscheiden sich nicht zwischen Frauen mit natürlicher Menopause oder bilateraler Ovariekto-

- LoE** Studien zur Prävention/Ätiologie/Therapie nach Philipps B, Sackett D, Badenoch D, Strauss S, Haynes B, Dawes M. Centre of Evidence Based Medicine Oxford, 2001. Dt. autorisierte Übersetzung: Schlömer G. FR Gesundheit, Universität Hamburg
- 1a** systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
1b eine RCT (mit engem Konfidenzintervall)
1c Alle-oder-keiner-Prinzip
2a systematische Übersicht über gut geplante Kohortenstudien
2b eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität
2c Outcome-Studien, ökologische Studien
3a systematische Übersicht über Fallkontrollstudien
3b eine Fallkontrollstudie
4 Fallserien oder Kohorten-/Fallkontrollstudien minderer Qualität
5 Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der „Evidenz“ oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung

Konsensuskriterien für den Empfehlungsgrad:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- ethische Verpflichtung
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit

Grad Empfehlungsgrad für die Handlungsoption

- A** starke Empfehlung „SOLL“
B Empfehlung „SOLLTE“
O Empfehlung offen „KANN“ (Handlungsoption)

Typische Beschwerden

Hitzewallungen und vaginale Trockenheit sind mit dem Übergang von der Prä- zur Postmenopause assoziiert und werden mit unterschiedlicher Häufigkeit berichtet (LoE 2a).

Schlafstörungen, verschiedene körperliche Beschwerden, Harnwegsbeschwerden, sexuelle Probleme, Stimmungsände-

mie (LoE 1a) (Verweis auf Abschnitt „Urogenitale Symptome“).

Zur Behandlung von Hitzewallungen können Östrogene, ggf. Östrogen-Gestagenkombinationen oder Tibolon eingesetzt werden. Bei der Indikationsstellung sind die im folgenden Text dargestellten möglichen Nutzen und Risiken zu beachten (A).

* Erstautorin: von der DEGAM, Zweitautorin: von der EMAS (European Menopause and Andropause Society) zur Mitarbeit benannt.

Lebensqualität

Bei Frauen, die mit unterschiedlichen Östrogenen bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen behandelt worden sind, werden sowohl positive als auch negative Effekte als auch das Fehlen von Effekten auf die Lebensqualität von Frauen gefunden (LoE 1a). Die alleinige Verbesserung der sogenannten allgemeinen oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist keine Indikation zur HT (B).

Urogenitale Symptome: Vulvovaginale Atrophie und Harninkontinenz, Harnwegsinfekte

Eine HT ist zur Vermeidung und/oder Behandlung der Vaginalatrophie geeignet (LoE 1a). Wenn eine symptomatische Vaginalatrophie die einzige Therapieindikation ist, soll eine lokale vaginale Östrogentherapie (ET) empfohlen werden (A). Eine orale HT hat einen negativen Effekt auf die Harninkontinenz (LoE 1a). Ein eindeutiger positiver Effekt einer lokalen und transdermalen Therapie konnte nicht gezeigt werden (LoE 1a). Fazit: Zur Therapie der Harninkontinenz sollte keine orale HT empfohlen werden (B). Zur Therapie der Harninkontinenz stehen andere Medikamente und sonstige Therapieverfahren mit nachgewiesener Wirkung zur Verfügung, die eingesetzt werden sollten (LoE 1a).

Eine orale HT ist zur Prävention rezidivierender Harnwegsinfekte nicht geeignet (LoE 1a). Eine vaginale Östrogenbehandlung ist wirksam (LoE 2a). Eine vaginale Östrogenbehandlung kann bei rezidivierenden Harnwegsinfekten empfohlen werden (B).

Bewegungsapparat und Knochenstoffwechsel

Eine HT reduziert signifikant die Inzidenz von Frakturen (LoE 1a). Allerdings ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer solchen Therapie zur Frakturprophylaxe problematisch. Bei Frauen mit hohem Frakturrisiko kann eine HT zur Prävention einer Fraktur, unter Berücksichtigung der Nutzen-Risiko-Abwägung, nur eingesetzt werden, sofern eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporosetherapie vorrangig empfohlenen Arzneimitteln besteht (A). Weiterhin sei hier angemerkt, dass sich zur Beeinflussung von Arthrose sowie rheumatischen Er-

krankungen oder Beschwerden durch eine HT keine belastbare Evidenz fand.

Kardiale und vaskuläre Erkrankungen

Bezüglich der KHK gab es heftige Diskussionen und keinen Konsens für ein Statement. Allerdings konnten wir uns auf eine klare Empfehlung einigen: Eine HT ist nicht zur Primär- oder Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit indiziert (B). Zur Primär- und Sekundärprävention stehen andere Strategien zur Verfügung, deren Wirksamkeit bewiesen ist (A). Eindeutige Zustimmung fanden folgende Aussagen: Eine HT erhöht das Risiko für einen zerebralen ischämischen Insult (LoE 1a). Die Erhöhung des Schlaganfallrisikos muss in die Nutzen-Risiko-Abwägung einer HT eingehen (A). Eine orale HT erhöht das Risiko für venöse Thrombosen und Lungenembolien (VTE) (LoE 1a). Das erhöhte Risiko für VTE muss in die Nutzen-Risiko-Abwägung einer HT eingehen, wobei das Risiko während des ersten Jahres besonders hoch ist und sich bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für VTE zusätzlich erhöht (A).

Kognition und Demenz

Eine HT hat keine positive Wirkung auf die Kognition bei älteren postmenopausalen Frauen (LoE 2a). Eine HT soll nicht zur Verringerung kognitiver Beeinträchtigungen bei postmenopausalen Frauen empfohlen werden (B). Eine HT zeigt keinen Nutzen in Bezug auf Demenzsymptome bei Frauen mit Alzheimer Erkrankung (LoE 1a). Eine kombiniert kontinuierliche HT erhöht das Risiko einer Demenz für Frauen im Alter über 65 Jahre (LoE 2a). Daraus ergibt sich eindeutig: Eine HT soll zur Verringerung des Risikos einer Demenz nicht empfohlen werden (A).

Karzinome

Eine EPT (Kombinationstherapie aus Östrogenen und Gestagenen) erhöht das Brustkrebsrisiko (LoE 1b). Eine ET (reine Östrogentherapie) erhöht das Brustkrebsrisiko weniger als eine EPT (LoE 2a). Eine HT erhöht das Ovarialkarzinomrisiko, inwieweit Unterschiede zwischen ET und EPT bestehen, ist unklar (LoE 2a). Die Erhöhung dieser Krebsrisiken muss in die Nutzen-Risiko-

wertung der HT eingehen (A). Eine ET erhöht das Endometriumkarzinomrisiko, eine kombinierte EPT mit mindestens 10- besser 12-tägiger Gestagenanwendung pro Behandlungsmonat nicht (LoE 1a). Eine ET soll nur bei hysterektomierten Frauen durchgeführt werden. Eine kombinierte EPT bei nicht-hysterektomierten Frauen soll eine mindestens 10- besser 12-tägige Gestagenanwendung pro Behandlungsmonat enthalten (A). Eine EPT senkt das Risiko für kolorektale Karzinome, eine ET nicht (LoE 2a). Hieraus ergibt sich keine Indikation für eine HT (A). Eine HT steigert das Risiko für ein Rezidiv nach behandeltem Mammakarzinom (LoE 2b). Eine HT ist nach behandeltem Mammakarzinom kontraindiziert. (A). Dies gilt nach einer neueren randomisierten, placebo-kontrollierten Studie auch für Tibolon [5]. Das Risiko einer HT nach behandelten Endometrium-, Ovarial- oder kolorektalen Karzinomen ist nicht ausreichend untersucht (LoE 2b). Zu anderen Tumorentitäten können, aufgrund fehlender Daten, keine Aussagen gemacht werden (LoE 5).

Alterungsprozesse und Androgenisierungserscheinungen der Haut

Eine Abmilderung des Alterungsprozesses (LoE 2b) oder Androgenisierungserscheinungen der Haut (LoE 5) durch eine HT sind nicht belegt. Eine HT ist nicht indiziert um Androgenisierungserscheinungen der Haut abzumildern (A).

Erkrankungen der Gallenblase und -gänge und andere Erkrankungen

Unter HT finden sich Hinweise für eine erhöhte Häufigkeit von Gallenblasen und -gangserkrankungen, insbesondere für Cholezystolithiasis und Cholezystitis/Cholangitis sowie auch für Cholezystektomien (LoE 1b). Bei der Nutzen-Risiko-Abwägung ist das erhöhte Risiko für Cholezystitis/Cholangitis, Cholezystolithiasis und Cholezystektomien mit einzubeziehen (A).

Gastroösophageale Refluxbeschwerden werden wahrscheinlich ebenfalls durch eine HT gefördert, wie die Nurses' Health Study nahelegt, eine etablierte prospektive Beobachtungsstudie von über 50.000 Frauen [6]; randomisierte Studien zu Refluxbeschwerden sind nicht durchgeführt worden. Befunde zu

Endpunkt	Relative Risiken (RR)	Absolute Risiken (AR)	(+NNH/-NNT)
Hitzewallungen	OR 0,13 (95 % KI 0,07–0,23)	k. A.	k. A.
Rezidivierende Harnwegsinfekte	Vaginale ET (2 Studien): RR 0,25 (95 % KI 0,13–0,30) RR 0,64 (95 % KI 0,47–0,86)	k. A.	k. A.
Koronare Herzkrankheit	ET: Myokardinfarkt und koronaren Tod HR 0,91 (95 % KI 0,75–1,12) nach Herzinfarkt HR 0,99 (95 % KI 0,70–1,41) EPT HR 1,24 (95 % KI 1,00–1,54) (3–5, 9)	–5 Ereignisse/10000 Frauen/Jahr [entsprechend 49 (Hormongruppe) versus 54 Ereignisse (Placebogruppe)] (Statistisch nicht signifikant) +6 Ereignisse/10000 Frauen/Anwendungsjahr [39 (Hormongruppe) versus 33 Ereignisse (Placebogruppe)]	+1667
Insult	ET: zerebrale Insulte HR: 1,39 (95 % KI 1,10–1,77) EPT: ischämische Insulte HR: 1,44 (95 % KI 1,09–1,90) hämorrhagischer Schlaganfall HR: 0,82 (95 % KI 0,43–1,56)	+12 Ereignisse/10000 Frauen/Anwendungsjahr (44 (Hormongruppe) versus 32 Ereignisse (Placebogruppe)) +8 Ereignisse/10000 Frauen/Anwendungsjahr [26 (Hormongruppe) versus 18 Ereignisse (Placebogruppe)] +0 Ereignisse/10000 Frauen/Anwendungsjahr [4 (Hormongruppe) versus 4 Ereignisse (Placebogruppe)]	+833 +1250
Thromboembolische Ereignisse	ET: HR: 1,47 (95 % KI adjustiert 0,87–2,47) EPT: HR: 2,06 (95 % KI adjustiert 1,57–2,70)	+6 Ereignisse/10000 Frauen/Anwendungsjahr [21 (Hormongruppe) versus 15 Ereignisse (Placebogruppe)] +17 Ereignisse/10000 Frauen /Anwendungsjahr [35 (Hormongruppe) versus 17 Ereignisse (Placebogruppe)]	+1667 +588
Demenz	EPT: RR 1,97 (95 % CI 1,16–3,33)	+23 Ereignisse/10000 Frauen/Anwendungsjahr [45 (Hormongruppe) versus 22 Ereignisse (Placebogruppe)]	+435
Frakturen	EPT: Schenkelhalsfrakturen HR: 0,66 (95 % KI 0,45–0,98) Wirbelkörperfrakturen HR: 0,66 (95 % KI 0,44–0,98) Gesamtfrakturrate HR 0,76 (95 % KI 0,69–0,85) ET: Proximale Femurfrakturen: HR 0,61 (95 % KI 0,41–0,91) Wirbelkörperfrakturen HR: 0,62 (95 % KI 0,42–0,93) Gesamtfrakturrate HR 0,70 (95 % KI 0,63–0,7)	–5 Ereignisse/10000 Frauen/Anwendungsjahr [10 (Hormongruppe) versus 15 Frakturen (Placebogruppe)] –6 Ereignisse/10000 Frauen/Anwendungsjahr [9 (Hormongruppe) versus 15 (Placebo) Frakturen] –44 Ereignisse/10000 Frauen/Anwendungsjahr [147 (Hormon-Gruppe) versus 191 Frakturen (Placebo-Gruppe)] –6 Ereignisse/10000 Frauen/Anwendungsjahr [11 (Hormon-Gruppe) versus 17 Frakturen (Placebo-Gruppe)] –6 Ereignisse/10000 Frauen/Anwendungsjahr [11 (Hormon-Gruppe) versus 17 Frakturen (Placebo-Gruppe)] –56 Ereignisse/10000 Frauen/Anwendungsjahr [139 (Hormon-Gruppe) versus 95 Frakturen (Placebo-Gruppe)]	–2000 –1667 –227 –1667 –1667 –179
Jegliche Gallenwegserkrankungen	ET: HR 1,67 (KI 95 % 1,35–2,06) EPT: HR: 1,59 (95 % KI 1,28–1,97)	+31 Ereignisse/10000 Frauen/Anwendungsjahr [78 (Hormongruppe) versus 47 (Placebogruppe)] +20 Ereignisse/10000 Frauen/Anwendungsjahr [55 (Hormongruppe) versus 35 (Placebogruppe)]	+323 +500
Mammakarzinom	EPT RR 1,26 (95 % CI, 1,00–1,59) ET RR 0,77 (95 % CI, 0,59–1,01)	+8 Mammakarzinome/10000 Frauen/Anwendungsjahr [38 (Hormongruppe) versus 30 (Placebogruppe)] –7 Mammakarzinome/10000 Frauen/Anwendungsjahr (statistisch nicht signifikant)	+1250
Ovarialkarzinom	EPT: RR 1,11 (95 % CI 1,020–1,207) ET: RR 1,284 (95 % CI 1,178–1,399)		
Kolorektalkarzinom	EPT: HR 0,63 (95 % CI, 0,43–0,92) ET: HR 1,08(95 % CI, 0,75–1,55)	–6 Kolorektale Karzinome/10000 Frauen/Anwendungsjahr [10 (Hormongruppe) versus 16 (Placebogruppe)] +1 Kolorektale Karzinome/10000 Frauen/Anwendungsjahr (statistisch nicht signifikant)	–1667
Nach Mammakarzinom	HR: 2,4 (95 %CI, 1,3–4,2)		

Tabelle Entscheidungshilfe (balance sheet). Die number-needed-to-treat (NNT) und number-needed-to-harm (NNH) sind aus den entsprechenden Studien entnommen. Sie variieren im Einzelfall entsprechend dem individuellen Ausgangsrisiko.

Prof. Dr. med. Erika Baum...



... seit 1982 Ärztin für Allgemeinmedizin und kontinuierliche Tätigkeit in einer Hausarztpraxis in Biebertal, gleichzeitig wissenschaftliche Mitarbeiterin an den Universitäten Gießen und Marburg. Seit 1990 Professur für Allgemeinmedizin an der Universität Marburg und – nach deren Etablierung – Leitung der entsprechenden Abteilung.
Von Beginn an Mitglied der ständigen Leitlinienkommission der DEGAM und der Leitliniengruppe des DVO (Osteoporose).

anderen Erkrankungen waren nicht genügend belastbar, um darauf näher einzugehen. Es fanden sich keine belastbaren relevanten Hinweise auf etwaigen Nutzen von HT bei z. B. Gelenkerkrankungen oder trockenem Auge.

Prämature Menopause

Ob sich Nutzen und Risiken einer HT bei Frauen mit prämenopausaler Menopause unterscheiden von denen bei Frauen mit Eintritt der Menopause um das 50. Lebensjahr, ist unklar (LoE 2a). Eine HT ist bei symptomatischen Frauen mit prämenopausaler Menopause zur Behandlung von Hitzewallungen und vaginaler Atrophie geeignet (LoE 2a). Eine HT kann bei Frauen mit prämenopausaler Menopause bis zum durchschnittlichen Menopausealter durchgeführt werden (0).

Alternative Therapien

Isoflavonhaltige Nahrungsergänzungsmittel aus Soja und Rotklee oder eine phytoestrogenreiche Ernährung vermindern Hitzewallungen nicht oder wenn überhaupt, dann nur marginal (LoE 1a). Mögliche Risiken alternativer Therapien können heute nicht ausreichend bewertet werden (LoE 1a). Phytoestrogene, andere pflanzliche und nichthormonale Therapien können daher nicht als Alternative zur HT empfohlen werden (0).

Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse und Diskussionen

Vermehrte körperliche Aktivität ist eine Option, die mehr Aufmerksamkeit verdienen sollte hinsichtlich ihrer möglichen Wirkung gegen vasomotorische Symptome [7].

Auch Beeinträchtigungen kognitiver Partialfunktionen – wie verbales Gedächtnis – sind offenbar ein vorüber-

gehendes Phänomen des Übergangs von der Prä- zur Postmenopause, wie Ergebnisse einer weiteren amerikanischen Frauengesundheitskohortenstudie nach 4-jähriger Beobachtung nahelegen [8].

Die in etlichen, aber nicht allen Ländern beobachtete Abnahme der Brustkrebshäufigkeit mit gleichzeitiger Abnahme der Anwendungsprävalenz von HT nach Publikation der WHI-Studien ist hier ein eindrucksvoller Beleg, dass HT insgesamt erhebliche Risiken birgt [9, 10]. Auch in Deutschland waren die Verordnungszahlen für HT von 2000–2004 erheblich rückläufig mit einer zusätzlichen Verschiebung zu nicht oralen Anwendungsformen und ohne erkennbare Zusammenhänge zu soziodemografischen Faktoren und Faktoren wie dem Body-Mass-Index. Ein Besuch in der gynäkologischen Praxis in den letzten 12 Monaten war überzufällig häufig mit einer Fortsetzung der HT verbunden, wie eine Berliner Kohortenstudie nahelegte [11].

Eine neue Metaanalyse [12], deren Hauptautorin erhebliche Interessenkonflikte aufweist, ergab bei unter 60-jährigen Hormonanwenderinnen eine verringerte Mortalität; dabei hatten nur die (eingeschlossenen) WHI-Studien Mortalität als Endpunkt, alle anderen eingeschlossenen randomisierten Studien und Beobachtungsstudien (jeweils Surrogatparameter untersucht) mit den entsprechenden jüngeren Altersgruppen hatten Mortalität nicht als Endpunkt definiert.

Ältere Frauen haben insbesondere zu Therapiebeginn ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse durch eine HT, während das Brustkrebsrisiko initial nicht manifest wird [13, 14]. Bei einem subjektiven Symptom wie initialem Brustspannen unter HT besteht nach einer weiteren Auswertung des Östrogen-Gestagen-Arms der WHI-Studie ein erhöhtes Brustkrebsrisiko [15]. Beim Symptom Brustspannen

sollten mit der ratsuchenden Frau in Abhängigkeit von der Anamnese differenzialdiagnostisch weitere Maßnahmen vor Beginn der HT oder bei Auftreten des Symptoms überlegt und die Indikation nochmals sehr kritisch überdacht werden.

Drei Jahre nach Beendigung der kombinierten HT in der oben zitierten WHI-Studie bleibt die Ereignisrate – erfasst in einem prädefinierten Globalindex verschiedener Erkrankungen – um 12 % erhöht [16]. Hierzu tragen im Wesentlichen die erhöhten Krebsraten bei. Unmittelbar nach Therapieende ist das Risiko eines Kolonkarzinoms nicht mehr verringert; dabei sollte beachtet werden, dass in der entsprechenden Primärpublikation der WHI-Studie die in der HT-Gruppe diagnostizierten Karzinome weiter fortgeschritten waren als in der Kontrollgruppe. Das Brustkrebsrisiko blieb in den drei Folgejahren noch erhöht, dagegen bestand kein erhöhtes Risiko mehr für kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich Thromboembolien und Schlaganfälle. Allerdings war auch kein Frakturschutz mehr gegeben.

Subjektive Sicht der Autorinnen

Hitzewallungen sind ein häufiges Phänomen in den Wechseljahren. Sie bessern sich spontan und wir haben hohe Placeboeffekte bei der Therapie. Bei etlichen Frauen können sie aber so erhebliche Störungen des Gesamtbefindens hervorrufen, dass eine spezifische Therapie indiziert ist. Hier ist eine Hormontherapie in der niedrigsten wirksamen Dosis und so kurz wie möglich hilfreich. Alternative Therapieformen sind – wenn überhaupt – wesentlich weniger wirksam und in ihren Langzeit- und Nebenwirkungen völlig unzureichend untersucht.

Das Eingangskapitel der Leitlinie handelt die verschiedenen verwendeten Hormonpräparationen und Applikationsformen ab. Dabei muss man bedenken, dass umfangreiche randomisierte Studien nur zu konjugierten equinen Östrogenen in Monotherapie oder Kombination mit Medroxyprogesteronazetat vorliegen. Wenn also auf die geringeren Risiken von z. B. transdermalen Applikationen verwiesen wird, so liegen dazu im Wesentlichen Beobachtungsstudien

und kleine randomisierte Untersuchungen von Studien mit Surrogatparametern vor. Insbesondere die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen dieser Präparate z. B. hinsichtlich des Mammakarzinom-Risikos ist damit unzureichend quantifizierbar. Die Ergebnisse von Beobachtungsstudien mahnen hier zur Vorsicht, die Reanalyse von Daten aus den früheren Beobachtungsstudien haben aber das Bild von eindrucksvollen kardioprotektiven Effekten von HT korrigiert [14].

In letzter Zeit kursieren insbesondere in sogenannten Streuzeitschriften häufiger Artikel, die offensichtlich zu einer großzügigeren Indikationsstellung für die HT motivieren sollen. Sie verschweigen meist die oben genannten Bedenken und verweisen z. B. auf eine Metaanalyse von Salpeter et al. [12]. Diese Metaanalyse errechnet eine Mortalitätsreduktion durch HT, wenn diese bei jüngeren postmenopausalen Frauen begonnen wird. Allerdings beinhaltete die Mehrheit eingeschlossener Studien nicht den Endpunkt Mortalität und Angaben zu Frauen über 60 Jahre waren aufgrund der Methodik ausgeschlossen. Das Hauptproblem der HT bei jüngeren postmenopausalen Frauen stellt aber das

Mammakarzinom dar, da das Erkrankungsrisiko mit der Behandlungsdauer ansteigt [13, 14] – deutlicher bei Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie als bei Östrogenmonotherapie. Auch Phlebothrombosen und symptomatische Gallenerkrankungen treten gehäuft auf, ohne die Mortalität wesentlich zu beeinflussen. Letztere werden übrigens praktisch nur in hochwertigen Leitlinien explizit erwähnt und ansonsten weitgehend ignoriert.

Angesichts nun klar nachgewiesener fehlender Nachhaltigkeit des Effektes der HT nach Therapieende auf Frakturaten macht es keinen Sinn, jüngeren Frauen Hormone zu geben, um einen „Knochenvorrat“ anzulegen. Das Frakturrisiko manifestiert sich i. d. R. im höheren Alter [17], wo eine HT wegen der Dybalance von Nutzen und Risiken vermieden werden sollte.

Fazit

Die Stufe-3-Leitlinie hat die Indikationsstellung für HT, wie in den zitierten Statements und Empfehlungen beschrieben, erarbeitet. Zu empfehlen ist ihre Anwendung nur für diese Indikatio-

nen für den kürzest möglichen Zeitraum mit der niedrigst möglichen Dosis sowie nur in Ausnahmefällen zur Osteoporoseprävention. Wir sollten ärztliche Bestrebungen ins Zentrum rücken, die Frauen zu mehr gesundem Lebensstil in der Postmenopause befähigen [18], einschließlich mehr sportlicher Aktivität, und von behaupteten präventiven Effekten von Hormonpräparaten, für die sich keine belastbaren wissenschaftlichen Belege finden lassen, Abstand nehmen. Hier ist der Hausarzt/die Hausärztin besonders gefragt, um unsere Patientinnen vor unnötigen Risiken und falschen Versprechen zu bewahren.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Erika Baum
Abt. für Allgemeinmedizin,
Präventive und Rehabilitative Medizin
Philipps-Universität Marburg
Karl-von-Frisch-Str. 4
35043 Marburg
Tel.: 064 21 / 28 65 120
Fax: 064 21 / 28 65 121
E-Mail: erika.baum@staff.uni-marburg.de

Literatur

1. Gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften zu dem Beitrag von Klaus Koch im DÄ 33 vom 18. August 2000: Hormonersatz-Therapie: Rechnung mit Unbekannten. *Dtsch Arztebl* 2000; 97: A-2512
2. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33
3. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–1712
4. Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT): www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/015-062.htm
5. Kenemans P, Bundred NJ, Foldart JM et al. LIBERATE Study Group: Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 135–46
6. Jacobson BC, Moy B, Colditz GA, Fuchs CS. Postmenopausal hormone use and symptoms of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1798–1804
7. Daley AJ, Stokes-Lampard HJ, MacArthur C. Exercise to reduce vasomotor and other menopausal symptoms: A review. *Maturitas* 2009, doi: 10.1016/j.maturitas.2009.02.004
8. Greendale GA, Huang MH, Wight RG et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 2009; 72: 1850–57
9. Stang A. Rückgang der postmenopausalen Hormonverordnungen und der Brustkrebsinzidenz. *Dtsch Arztebl* 2008; 105: 303–9
10. Roberts H. Reduced use of hormones and the drop in breast cancer. *BMJ* 2009; 338: 1513–1514 (b2116)
11. Du Y, Scheidt-Nave C, Schaffrath Rosario A, Ellert U, Dören M, Knopf H. Changes of menopausal hormone therapy use pattern since 2000: results of the Berlin Spandau Longitudinal Health Study. *Climacteric* 2009; 12: 329–340
12. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *The American Journal of Medicine* 2009; 122: 1016–1022
13. Prentice RL, Manson JE, Langer RD et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *American J of Epidemiology* 2009; 170: 12–23
14. Hernán MA, Alonso A, Logan R et al. Observational studies analyzed like randomized experiments. *Epidemiology* 2008; 19: 766–779
15. Crandall CJ, Aragaki AK, Chleboski RT et al. New-onset breast tenderness after initiation of estrogen plus progestin therapy and breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2009; 168: 1684–1691
16. Heiss G, Wallace R, Anderson GI et al. For the WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299: 1036–1045
17. DVO-Leitlinie Osteoporose. www.dv-osteologie.de
18. Schwarz S, Dören M. Wichtige Risikofaktoren häufiger Erkrankungen von Frauen in der 2. Lebenshälfte. *Präv Gesundheitsf* 2007; 2: 26–30