



E. Boschitsch, Wien

# Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Zehn Jahre nach der ersten Publikation der WHI-Studie, im Herbst 2012, wurden in einem von der International Menopause Society (IMS) organisierten Workshop, an dem Experten aus 24 Ländern teilnahmen, sämtliche evidenzbasierte Daten zur menopausalen Hormontherapie (MHT) analysiert. Im Frühjahr 2013 wurden sowohl die umfassenden Empfehlungen der IMS<sup>1</sup> als auch, gemeinsam mit sechs anderen führenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften, eine Kurzfassung als „globaler Konsensus“<sup>2</sup> (GC) veröffentlicht.

Die Empfehlungen der IMS<sup>1</sup> bestehen aus drei in sich geschlossenen Teilen: 1. den eigentlichen, hier in der deutschen Übersetzung vorliegenden, aktualisierten Empfehlungen, in denen auch der durch Fettdruck hervorgehobene GC enthalten ist, 2. dem inhaltlich ähnlichen, in Form von Schlüsselbotschaften strukturierten Teil und 3. einem ausführlichen Verzeichnis weiterführender Literatur.

Die Übersetzung soll dazu beitragen, einem erweiterten Leserkreis in den deutschsprachigen Ländern die aktualisierten IMS-Empfehlungen und damit die weltweit anerkannten Prinzipien und Möglichkeiten einer zeitgemäßen MHT näherzubringen.

Für die freundliche Genehmigung der Publikation danke ich Tobie J. de Villiers, Past President der IMS, Malavika Legge, Publishing Rights Manager von Informa Healthcare, Nick Panay, Editor-in-Chief von Climacteric, Jean Wright, Managing Editor von Climacteric, und Lee Tomkins, Executive Director der IMS.

*Dr. Ewald Boschitsch*

Ärztlicher Leiter des Ambulatorium KLIMAX  
Ambulatorium für Klimakterium und Osteoporose

<sup>1</sup> 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: 316-37 ([www.imsociety.org](http://www.imsociety.org))

<sup>2</sup> de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ et al: Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203-4 ([www.imsociety.org](http://www.imsociety.org))

# Aktualisierte Empfehlungen 2013 der International Menopause Society zur menopausalen Hormontherapie und zu Präventionsstrategien im mittleren Lebensalter

T. J. de Villiers, A. Pines, N. Panay, M. Gambacciani, D. F. Archer, R. J. Baber, S. R. Davis, A. A. Gompel, V. W. Henderson, R. Langer, R. A. Lobo, G. Plu-Bureau and D. W. Sturdee, on behalf of the International Menopause Society

E. Boschitsch, Ambulatorium KLIMAX, Wien (Übersetzung)

## EINLEITUNG

Zehn Jahre nach Publikation der ersten Ergebnisse der *Women's Health Initiative (WHI) Study* scheint sich wieder ein rationaler und evidenzbasierter Umgang mit der menopausalen Hormontherapie (MHT) durchzusetzen. Das Stimmungsspendel ist aus seiner negativen Amplitude zurückgeschwungen, vor allem weil die Bedeutung des Alters bei Einleitung der MHT und ihr gutes Sicherheitsprofil bei Frauen unter 60 Lebensjahren allgemein anerkannt wurden. Im November 2012 organisierte die International Menopause Society (IMS) einen Workshop unter Beteiligung von Repräsentanten der American Society for Reproductive Medicine, der Asia Pacific Menopause Federation, der Endocrine Society, der European Menopause and Andropause Society, der International Osteoporosis Foundation, der North American Menopause Society und verwandten medizinischen Gesellschaften, um einen globalen Konsens über die Anwendung der MHT und die Aktualisierung der IMS-Empfehlungen 2011 zu erarbeiten. Dieser von allen genannten Gesellschaften befürwortete globale Konsens wurde im April 2013 simultan in *Climacteric* und *Maturitas* publiziert.

Die aktualisierten IMS-Empfehlungen 2013 sind in ihren Grundsätzen und Strukturen wie die Version 2011 aufgebaut, wurden aber, wo notwendig, mit aktuellen klinischen Daten ergänzt. Der in den Empfehlungen allgemein verwendete Begriff MHT umfasst Östrogen-, Progesteron- und kombinierte Therapien.

Die IMS ist sich der regional unterschiedlichen Faktoren, die einen Einfluss auf die Anwendung der MHT haben, bewusst: verschiedene Prioritäten der medizinischen Versorgung, ungleiche Prävalenz von Erkrankungen und länderspezifischer Umgang der Öffentlichkeit, der Ärzteschaft und der Gesundheitsbehörden mit dem Klimakterium sowie die unter-

schiedliche Verfügbarkeit und Zulassung von Präparaten. Deshalb sind diese Empfehlungen und die nachfolgenden Schlüsselbotschaften als allgemeiner Überblick zu verstehen. Sie bilden eine gemeinsame Grundlage, auf der Inhalte zu verschiedenen Aspekten der Hormontherapie einfach adaptiert und dem lokalen Bedarf entsprechend modifiziert werden können.

Die sich vom globalen Konsens (GC) 2013 und dem Konsens der Asia Pacific Menopause Federation (APMFC) ableitenden Schlüsselbotschaften werden an entsprechender Stelle hervorgehoben.

## ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE

Eine MHT sollte im Rahmen einer umfassenden Strategie zur Erhaltung der Gesundheit peri- und postmenopausaler Frauen in Erwägung gezogen werden. Diese soll auch Empfehlungen zum Lebensstil beinhalten, einschließlich Ernährung, Bewegung, Rauchen und Alkohol.

Eine MHT soll individualisiert angewendet werden, angepasst an die Symptomatik, an die Indikation zur Prävention, die persönliche und die Familienanamnese, die Ergebnisse relevanter Untersuchungen und nicht zuletzt an die Wünsche und Erwartungen der betroffenen Frau.

Risiken und Nutzen einer MHT unterscheiden sich bei Frauen während der Wechseljahre (d.h. bis 10 Jahre nach der Menopause) von jenen bei älteren Frauen.

Zur MHT eignet sich eine Vielzahl hormoneller Wirkstoffe, die z.T. auf verschiedenen Wegen verabreicht werden können und potenziell unterschiedliche Risiken und Vorteile aufweisen. Der Begriff „Klasseneffekt“ ist deshalb verwirrend und ungeeignet. Evidenzbasierte Daten zu unterschiedlichen Risiken und Vorteilen einzelner Medikamente sind jedoch nur begrenzt verfügbar.

Frauen, die vor dem Alter von 45 (oder 40) Jahren spontan oder iatrogen ihre Menopause erleben, haben ein höheres (oder deutlich höheres) Risiko, an Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Osteoporose und möglicherweise an affektiven Störungen und Demenz zu erkranken. Eine MHT kann u.a. die klimakterischen Beschwerden lindern und die Knochenmasse bewahren. Ihre Anwendung wird bis mindestens zum Durchschnittsalter der natürlichen Menopause empfohlen.

**Bei Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz wird eine systemische MHT bis zum Durchschnittsalter der natürlichen Menopause empfohlen. (GC)**

Im Beratungsgespräch sollen die Vorteile und Risiken der MHT klar und verständlich vermittelt werden, z.B. als absolute Zahlen anstatt oder zusätzlich zu prozentualen Veränderungen von den Ausgangsdaten, dem relativen Risiko. Eine umfassende ärztliche Beratung soll einer Frau ermöglichen, eine gemeinsame Entscheidung über die Anwendung einer MHT zu treffen.

**Die Option für eine MHT ist eine individuelle Entscheidung unter Berücksichtigung von Lebensqualität und Gesundheitsbewusstsein, von persönlichen Faktoren, wie Alter und Zeit seit der Menopause, sowie dem Risiko für venöse Thromboembolien, Schlaganfall, ischämische Herzkrankheit und Brustkrebs. (GC)**

Schriftliche Informationen über Risiken und Vorteile einer MHT und andere Entscheidungshilfen können nützlich sein.

Eine MHT sollte nicht ohne klare Indikationen, d.h. belastende Beschwerden oder Östrogenmangelerscheinungen, empfohlen werden.

Frauen mit MHT sollen mindestens einmal jährlich gynäkologisch untersucht werden. Im Zuge dessen sollen neben einer Aktualisierung der Eigen- und der Familienanamnese relevante Labor- und bildgebende Untersuchungen durchgeführt sowie der Lebensstil und Strategien zur Vermeidung oder Reduktion chronischer Krankheiten erörtert werden. Für ein intensiviertes Mammografie- oder Zervikalabstrich-Screening gibt es derzeit keinen Grund.

Es ist nicht notwendig, die Anwendungsdauer der MHT willkürlich zu beschränken. Daten aus der WHI- und anderen Studien bestätigen generell bei gesunden Frauen, die mit der Behandlung vor dem 60. Lebensjahr beginnen, eine sichere Anwendung für mindestens 5 Jahre. Eine Fortsetzung der Therapie über diesen Zeitraum hinaus kann bei einem entsprechenden Risikoprofil sinnvoll sein.

Ob eine Therapie weitergeführt wird oder nicht, soll im Ermessen der gut informierten Patientin und ihres Arztes/ihrer Ärztin liegen und von den konkreten Zielen und einer objektiven Einschätzung der aktuellen persönlichen Vorteile und Risiken abhängig gemacht werden.

Niedrigere als die früher üblichen Dosierungen der Wirkstoffe können die Symptome ausreichend lindern und bei vielen Frauen eine gute Lebensqualität aufrechterhalten. Langzeitdaten mit niedrigen Dosierungen zu Knochenbrüchen, Krebsrisiko und dem Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System fehlen jedoch noch.

**Die Dosierung und die Dauer einer MHT sollen sich an den Behandlungszielen, z.B. der Linderung von Beschwerden, orientieren und sollen individualisiert gehandhabt werden. (GC)**

Üblicherweise sollen alle Frauen mit erhaltener Gebärmutter zusätzlich zu einer systemischen Östrogen-Therapie auch ein Progestogen (d.h. mikronisiertes Progesteron oder ein synthetisches Gestagen) erhalten, um das Endometrium vor Hyperplasie und Karzinom zu schützen.

**Eine systemische Östrogen-Monotherapie eignet sich nur für Frauen nach Hysterektomie, ansonsten ist zum Schutz des Endometriums die zusätzliche Verabreichung von mikronisiertem Progesteron oder einem synthetischen Gestagen erforderlich. (GC)**

Mikronisiertes Progesteron und einige Gestagene haben neben ihrer bekannten Wirkung auf das Endometrium spezifische positive Partialwirkungen,

derentwegen man sie bevorzugt einsetzen könnte, z.B. Drospirenon wegen seiner gut dokumentierten blutdrucksenkenden Wirkung.

Verschiedene Gestagene verhalten sich nicht gleich im Hinblick auf mögliche metabolische Nebenwirkungen, kognitive Prozesse oder das Brustkrebsrisiko, wenn sie mit einer systemischen Östrogen-Therapie kombiniert werden.

Niedrig dosierte vaginal verabreichte Östrogene zur Therapie der urogenitalen Atrophie, Östradiol und Östriol, werden zwar systemisch absorbiert, aber nicht in Konzentrationen, die das Endometrium stimulieren; ein Progestogen ist deshalb nicht erforderlich.

Durch die direkte Verabreichung von Progestogenen in die Gebärmutter, über die Vagina oder ein Intrauterinsystem, wird das Endometrium geschützt und können systemische Nebenwirkungen gegenüber anderen Verabreichungswegen reduziert werden.

Eine Androgen-Substitution sollte Frauen mit klinischen Zeichen oder Symptomen einer Androgen-Insuffizienz vorbehalten bleiben; in erster Linie bei reduziertem sexuellem Verlangen und verminderter Erregbarkeit. Androgene führen bei Frauen nach bilateraler Ovariectomie und mit Hypophysen- oder Nebenniereninsuffizienz oft zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik, vor allem der eingeschränkten Lebensqualität und Sexualität.

### NUTZEN UND VORTEILE EINER MHT

#### Allgemeines

Die MHT ist die wirksamste Therapie bei vasomotorischen Beschwerden und der urogenitalen Atrophie.

**Die MHT ist die wirksamste Therapie bei mäßigen bis starken klimakterischen Beschwerden und ist vor dem 60. Lebensjahr, oder innerhalb von zehn Jahren nach der Menopause von besonders großem Nutzen. (GC)**

Andere klimakterische Beschwerden, einschließlich Gelenks- und Muskelschmerzen, Depressionen, Schlafstörungen und der vaginalen Atrophie, können mit einer MHT gelindert werden. Die individualisierte Handhabung der MHT (einschließlich der Substitution von Androgenen bei entsprechendem Bedarf) kann sowohl die Sexualität als auch die Lebensqualität insgesamt verbessern.

### Postmenopausale Osteoporose

Die MHT wirkt präventiv dem in den Wechseljahren beschleunigten Knochenumsatz entgegen und kann den dadurch hervorgerufenen Knochenabbau verhindern. Sie verringert die Häufigkeit aller osteoporotischen Frakturen, einschließlich jener der Wirbelsäule und der Hüfte; auch bei Frauen ohne hohes Risiko für Knochenbrüche. Bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Risiko, die jünger als 60 Jahre sind oder sich innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause befinden, kann die MHT als eine First-Line-Therapie zur Prävention und Behandlung der Osteoporose und der durch sie verursachten Frakturen betrachtet werden.

**Die MHT ist eine wirksame Behandlung zur Prävention von Frakturen bei gefährdeten Frauen vor dem 60. Lebensjahr oder innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause. (GC)**

Die Einleitung einer MHT zum alleinigen Zweck der Prävention von Frakturen nach dem 60. Lebensjahr wird derzeit nicht empfohlen, da die Gefahr langfristiger Komplikationen, z.B. Brustkrebs, die potenziellen Vorteile überwiegt. Die Fortsetzung der MHT zum alleinigen Zweck der Frakturprävention nach dem 60. Lebensjahr sollte die möglichen langfristigen Vorteile und Risiken bestimmter Dosierungen und Verabreichungsmethoden, im Vergleich zu anderen bewährten nicht-hormonellen Therapien, berücksichtigen.

Die schützende Wirkung der MHT auf die Knochenmineraldichte nimmt nach Beendigung der Therapie in einem nicht vorhersehbaren Ausmaß ab, obwohl ein teilweiser Schutz vor Frakturen erhalten bleiben kann. Falls die Patientin nach Beendigung der MHT noch als frakturgefährdet einzustufen ist, soll eine bewährte knochenspezifische Therapie verabreicht werden.

Evidenzbasierte Daten zur Frakturprävention beschränken sich auf die orale Anwendung von konjugierten equinen Östrogenen (CEE) und Medroxyprogesteronacetat (MPA) in Standarddosierungen. Evidenzbasierte Daten zum Schutz vor einer Abnahme der Knochenmineraldichte sind auch für niedrigere als Standarddosierungen bei oraler (CEE und 17-β-Östradiol) und transdermaler (17-β-Östradiol) Anwendung verfügbar.

Tibolon, ein synthetischer Wirkstoff, dessen Metaboliten an Östrogen-, Progesteron- und Androgen-Rezeptoren binden, hat sich als wirksam gegen vertebrale und nicht vertebrale Frakturen erwiesen.

Die selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs) Raloxifen und Bazedoxifen reduzieren das Risiko vertebraler Frakturen bei postmenopausalen

Frauen mit oder ohne prävalente vertebrale Frakturen. Bazedoxifen verhindert zusätzlich Hüftfrakturen bei Risikopatientinnen. Mit der Kombination von Bazedoxifen und CEE können vasomotorische Symptome gelindert, die Knochenumbaurate reduziert und der Knochenabbau verhindert werden.

Raloxifen ist auch zur Reduktion des Brustkrebsrisikos bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose indiziert, aber auch, ähnlich wie eine MHT, mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden.

### Kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Ursache für die Morbidität und Mortalität postmenopausaler Frauen. Wichtige primäre Präventionsmaßnahmen sind Raucherentwöhnung, Gewichtsreduktion, Blutdrucksenkung, regelmäßiges körperliches Training und die kontrollierte Einstellung von Zucker- und Fettstoffwechselstörungen. Eine MHT hat das Potenzial, durch ihre vorteilhaften Wirkungen auf die Gefäßfunktion, den Cholesterinspiegel und den Glukosestoffwechsel das Herz-Kreislauf-Risikoprofil zu verbessern.

Wenn eine Östrogen-Therapie perimenopausal begonnen wird, kann sie nachweislich kardioprotektiv wirken („Window of opportunity“-Konzept).

Die MHT verringert das Diabetesrisiko durch Verbesserung der Insulinwirkung bei Frauen mit Insulinresistenz und hat positive Auswirkungen auf andere Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, z.B. auf ein gestörtes Lipidprofil und das metabolische Syndrom.

In der WHI-Population hatten jüngere Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren oder innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause mit MHT eine tendenziell niedrigere Rate an koronarer Herzkrankheit (KHK). Unter Östrogen-Monotherapie war der Gesamtrisikoscore signifikant reduziert; nach 10-jähriger Beobachtungszeit waren die kardialen Zwischenfälle insgesamt, die Herzinfarkte und die Mortalität signifikant niedriger. Unter Östrogen-Gestagen-Therapie ergab die Punktschätzung ebenfalls eine – wenn auch nicht statistisch signifikante – Risikoreduktion.

Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien (RCTs), einschließlich der WHI-Daten, zeigten eine signifikante Reduktion der KHK und der Mortalität bei Frauen unter 60 Jahren. Eine 10-Jahres-Beobachtungsstudie der WHI bestätigte bei jüngeren Frauen mit Östrogen-Monotherapie die früheren Ergebnisse: eine Reduktion der koronaren Herzkrankheit und der Mortalität.

In der kürzlich publizierten *Danish Osteoporosis Prevention Study* (DOPS) RCT erhielten jüngere Frauen knapp nach der Menopause 10 Jahre lang, einem Open-Label-Design folgend, entweder Standarddosierungen von Östradiol und Norethisteron oder keine MHT und wurden 16 Jahre lang beobachtet. Die Mortalität und die Spitalsaufenthalte wegen Herzinfarkten und Herzinsuffizienz waren signifikant reduziert.

In zwei weiteren RCTs wurden die kardiovaskulären Wirkungen der MHT durch Messung intermediärer Endpunkte, der Intima-Media-Dicke der A. carotis und des Kalkgehalts der Koronararterien, untersucht. In der vor Kurzem abgeschlossenen *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) war kein Unterschied zwischen CEE 0,45mg, transdermalem Östradiol 0,05mg und Placebo zu sehen. Diese jungen, gesunden Frauen hatten praktisch keine KHK; wobei möglicherweise die Progression in 4 Jahren zu gering war, um Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen zu können. Die Daten aus dem *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol* (ELITE), in dem die Wirkungen von oralem Östradiol 1mg und Placebo bei zwei Gruppen von Frauen, <6 Jahre und >10 Jahre postmenopausal, geprüft werden, werden im Jahr 2014 analysiert.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass bei unter 60-jährigen postmenopausalen Frauen ohne Anzeichen bestehender Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine Östrogen-Monotherapie die Morbidität und Mortalität in Bezug auf koronare Herzkrankheit reduziert. Die Daten für eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie sind weniger robust, aber ein kardioprotektiver Nutzen ist in dieser jüngeren Altersgruppe möglich. Über die Fortsetzung einer MHT nach dem 60. Lebensjahr soll im Rahmen der Gesamt-Risiko-Nutzen-Analyse entschieden werden, wenn es auch nur wenige RCT-Langzeitdaten für die Anwendung einer MHT in diesem Zusammenhang gibt.

**RCTs und Beobachtungsstudien liefern solide evidenzbasierte Daten, die eine Verringerung der koronaren Herzkrankheit und der Gesamtmortalität bei Frauen nachweisen, wenn diese mit Standarddosierungen einer Östrogen-Monotherapie vor dem 60. Lebensjahr und innerhalb der ersten 10 postmenopausalen Jahre behandelt werden. (GC)**

**Für Daten einer Östrogen-Gestagen-Therapie zeigt sich in dieser Population ein ähnlicher, aber weniger deutlich ausgeprägter Trend. (GC)**

**Eine MHT bewirkt bei gesunden Frauen vor dem 60. Lebensjahr und innerhalb der ersten 10 postmenopausalen Jahre keinen Anstieg koronarer Zwischenfälle. (GC)**

Die Einleitung einer MHT bei älteren oder länger als 10 Jahre postmenopausalen Frauen kann mit einem erhöhten Risiko für koronare Zwischenfälle einhergehen; vor allem in den ersten beiden Anwendungsjahren. Einige Daten weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Statinen dieses Risiko bei Frauen über 60 Jahren abschwächen kann. Es wird daher nicht empfohlen, eine MHT nach dem 60. Lebensjahr ausschließlich zum Zweck einer Primärprävention der KHK zu initiieren. Die Auswirkungen für jene, die mit der MHT vor dem 60. Lebensjahr begonnen haben, sind offen.

### Andere vorteilhafte Eigenschaften

Mit einer systemischen MHT und vorzugsweise mit einer lokalen Östrogen-Therapie können Östrogenmangelerkrankungen des Urogenitaltraktes korrigiert und die vaginale Gesundheit erhalten werden.

**Für Frauen, deren Symptome sich auf vaginale Trockenheit oder damit verbundene Beschwerden beim Geschlechtsverkehr beschränken, ist eine lokale, niedrig dosierte Östrogen-Therapie vorzuziehen. (GC)**

Zusätzlich zur Linderung der vaginalen Symptome reduziert eine lokale, niedrig dosierte Östrogen-Therapie nachweislich auch den verstärkten Harnrang und die Häufigkeit von Harnwegsinfekten. Eine MHT wirkt sich auch vorteilhaft auf Bindegewebe, Haut, Gelenke und Bandscheiben aus. Für kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapien und Tibolon konnte ein Zusammenhang mit einem geringeren Risiko für Dickdarmkrebs gezeigt werden. Eine bei peri- und jüngeren postmenopausalen Frauen initiierte MHT ist mit einem reduzierten Risiko für die Alzheimer-Krankheit assoziiert.

### MÖGLICHE ERNSTE NEBENWIRKUNGEN EINER MHT

Studien über die Risiken einer MHT konzentrierten sich hauptsächlich auf Mamma- und Endometriumkarzinome, venöse thromboembolische Ereignisse (Lungenembolie oder tiefe Venenthrombose), Schlaganfall und koronare Zwischenfälle.

### Brustkrebs

Die Brustkrebsinzidenz ist länderbezogen unterschiedlich hoch. Deshalb sind die derzeit verfügbaren Daten nicht überall anwendbar.

Das Ausmaß von MHT-assoziiertem Brustkrebs bleibt kontrovers. Der mögliche Risikoanstieg ist klein (<0,1% pro Jahr, d.h., die Inzidenz beträgt <1,0 pro 1.000 Frauen pro Anwendungsjahr) und geringer als die Risikoerhöhung im Zusammenhang mit häufigen Lebensstil-Störfaktoren wie reduzierter körperlicher Aktivität, Übergewicht und Alkoholkonsum.

Randomisiert kontrollierte Daten aus der WHI-Studie zeigten bei Erstanwenderinnen einer MHT in den ersten 5 bis 7 Jahren nach Behandlungsbeginn kein erhöhtes Risiko. Die WHI-Studie zeigte auch, dass bei hysterektomierten Frauen eine 7,1 Jahre lange Behandlung mit CEE allein das Brustkrebsrisiko und die Mortalität reduziert. Die meisten Teilnehmerinnen der WHI-Studie waren allerdings übergewichtig oder fettleibig, wodurch ihr basales Brustkrebsrisiko möglicherweise beeinflusst wurde. Diese Daten dürfen also nicht auf jüngere und weniger übergewichtige Frauen extrapoliert werden.

Mehrere Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass die Langzeitanwendung einer Östrogen-Monotherapie bei schlanken, jüngeren Frauen zu einer geringen Erhöhung des relativen Brustkrebsrisiko führt, das aber niedriger ist als das mit einer kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapie assoziierte Risiko. In der britischen *Million Women Study* (MWS), einer großen Fragebogen-Studie, wurden beispielsweise Bedenken bezüglich der langfristigen Sicherheit einer MHT hinsichtlich Brustkrebs geäußert. Die Studiendaten wurden jedoch vor Kurzem unter Berücksichtigung von Kausalitätskriterien, wie systematischen Fehlern und biologischer Plausibilität, kritisch überprüft. Die Analyse hob mehrere Fehler des Studiendesigns, die sich potenziell verzerrend auf die Ergebnisse ausgewirkt haben könnten, hervor.

Eine große europäische Beobachtungsstudie zeigt, dass mikronisiertes Progesteron oder Dydrogesteron in Verbindung mit oralem oder perkutanem Östradiol ein besseres Risikoprofil für Brustkrebs aufzuweisen scheinen als synthetische Gestagene. Eine Registerstudie aus Finnland weist nach mindestens 5-jähriger Anwendung von Dydrogesteron ebenfalls auf keine Zunahme des Risikos hin; im Vergleich mit synthetischen Gestagenen, die mit einem geringen Risikoanstieg verknüpft waren.

Darüber hinaus scheint es keinen Unterschied des Risikos bei oraler und transdermaler Verabreichung der Östrogene zu geben. Allerdings liegen nicht genug Daten aussagekräftiger klinischer Studien vor, um mögliche Unterschiede der Brustkrebsinzidenz bei verschiedenen Arten, Dosierungen und Administrationsrouten von Östrogenen, mikronisiertem Progesteron, Gestagenen und Androgenen abschließend bewerten zu können.

Die zugrunde liegende mammografische Dichte ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Brustkrebsrisiko.

Einige MHT-Präparate erhöhen die mammografische Dichte, in erster Linie bei Frauen mit zugrunde liegender hoher Dichte. Es ist unklar, ob die MHT-induzierte Zunahme der mammografischen Dichte mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko korreliert.

Die durch eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie bedingte Zunahme der mammografischen Dichte kann die diagnostische Auswertung von Mammografien einschränken.

Das mögliche unter MHT beobachtete höhere Brustkrebsrisiko könnte zum Teil durch die Auswahl von Frauen mit einem individuell niedrigeren Risiko (z.B. keine zugrunde liegende oder durch die Behandlung induzierte Erhöhung der Brustdichte) und durch die Aufklärung über präventive Lifestyle-Maßnahmen (Reduzierung des Körpergewichts, des Alkoholkonsums und vermehrte körperliche Aktivität) verringert werden.

Eine Einschränkung besteht jedoch insofern, als eine MHT die Brustkrebsdiagnose bei übergewichtigen und fettleibigen Frauen nicht zu erhöhen scheint; bei nicht Übergewichtigen hingegen schon.

Tibolon scheint sich auf die mammografische Dichte nicht nachteilig auszuwirken. Tibolon dürfte mit einem niedrigeren Brustkrebsrisiko einhergehen als eine Östrogen-Gestagen-Therapie, erhöht aber die Rezidivrate bei Brustkrebs-Überlebenden.

**Das mit einer MHT assoziierte Brustkrebsrisiko bei Frauen über 50 Jahre ist ein komplexes Thema. (GC)**

**Das erhöhte Brustkrebsrisiko hängt vor allem von der zusätzlichen Gabe eines Gestagens zur Östrogen-Therapie und von der Anwendungsdauer ab. (GC)**

**Das auf eine MHT zurückzuführende Brustkrebsrisiko ist gering, und es sinkt nach Absetzen der Behandlung. (GC)**

**Sicherheitsdaten, die eine MHT (Östrogen- oder Östrogen-Progestogen-Therapie) bei Brustkrebs-Überlebenden befürworten würden, fehlen. (GC)**

### Endometriumkarzinom

Eine Östrogen-Monotherapie induziert eine dosisabhängige Stimulation des Endometriums. Frauen mit

Uterus sollten ein Progestogen erhalten, um diesem Effekt entgegenzuwirken. Kontinuierlich kombinierte Östrogen-Progestogen-Therapien sind mit einer geringeren Inzidenz von Endometriumhyperplasien und -karzinomen assoziiert als in der unbehandelten Bevölkerung. Direkte intrauterine Abgabesysteme können Vorteile haben. Therapien mit niedrigen und ultraniedrigen Östrogen- und Progestogendosierungen verursachen eine geringere endometriale Stimulation und weniger Blutungen. Langzyklustherapien und die langfristige Anwendung monatlicher sequenzieller Therapien bieten keinen optimalen endometrialen Schutz.

SERMs, ausgenommen Tamoxifen, stimulieren das Endometrium nicht und erhöhen nicht die Inzidenz von Schmierblutungen oder Blutungen im Vergleich zu Frauen, die keine Hormontherapie anwenden.

### Thromboembolien und zerebrovaskuläre Ereignisse

Das MHT-bezogene Risiko für schwere venöse thromboembolische Ereignisse steigt mit dem Alter (wenngleich selten bei Frauen mit geringem Risiko bis zum 60. Lebensjahr) und ist auch mit Übergewicht, Rauchen und Thrombophilie positiv assoziiert. Mit transdermale Östrogen lassen sich durch Umgehung der ersten Leberpassage Risiken, die mit einer oralen MHT einhergehen, vermeiden. Dementsprechend sollte bei Frauen mit höherem Risiko die transdermale Therapie bevorzugt angewendet werden.

Auch die Art und Anwendungsdauer des Gestagens können einen Einfluss auf das thromboembolische Risiko ausüben. MPA kann bei oraler Anwendung ein höheres Risiko aufweisen, und kontinuierlich kombinierte Präparate können im Vergleich mit sequenziell kombinierten ebenfalls das Risiko erhöhen. Bei jüngeren Frauen ist das absolute Risiko einer VTE gering. In der WHI-Studie waren in der Gruppe der 50- bis 59-jährigen Frauen 11 zusätzliche Fälle unter Östrogen-Gestagen-Therapie und 4 zusätzliche Fälle unter Östrogen-Monotherapie pro 10.000 Frauenjahre aufgetreten, beides weit geringer als das Risiko bei sonst normal verlaufenden Schwangerschaften.

RCTs zeigen keinen Anstieg des VTE-Risikos unter Tibolon, aber es scheint ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle bei Frauen ab dem 60. Lebensjahr zu bestehen.

Das Schlaganfallrisiko korreliert mit dem Alter, aber ein Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr ist ein seltenes Ereignis. Eine MHT kann dieses Risiko weiter erhöhen, um nach dem 60. Lebensjahr Signifikanzniveau zu erreichen. Das Risiko bei jüngeren Frauen

ist von eingeschränkter Bedeutung; ein um 30% erhöhtes Risiko bedeutet ein nur sehr geringes absolutes Risiko. In der WHI-Studie betrug das Risiko ein bis zwei zusätzliche Fälle pro 10.000 Frauen.

Die Ergebnisse der *Nurses' Health Study*, einer großen Beobachtungsstudie, waren sogar bei jüngeren Frauen in dieser Größenordnung signifikant; aber bei niedrigeren oralen Dosierungen (CEE 0,3mg) wurde keine Risikoerhöhung beobachtet.

In einer großen Beobachtungsstudie aus Großbritannien war das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls mit transdermale Östradiol in einer Dosierung  $\leq 50\mu\text{g}$  nicht erhöht; mit höheren Dosierungen von transdermale Östradiol und mit oralen Östrogenen kam es hingegen zu einem Risikoanstieg. Niedrig dosierte transdermale Präparate scheinen daher nicht mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einherzugehen, obwohl die absolute Sicherheit bei seltenen Ereignissen schwierig zu beurteilen ist. Die Sicherheitsdaten von Studien mit niedrig dosierten und ultraniedrig dosierten Östrogen- und Progestogen-Präparaten sind ermutigend und es treten weniger Nebenwirkungen auf, aber die Ergebnisse großer prospektiver Studien stehen noch aus.

**Das Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse und ischämischer Schlaganfälle steigt unter oraler MHT, aber das absolute Risiko ist bei Frauen unter 60 Jahren gering. (GC)**

**Beobachtungsstudien weisen auf ein geringeres Risiko mit niedrig dosierter transdermaler Therapie hin. (GC)**

**Die Häufigkeit venöser Thromboembolien unter MHT ist bei asiatischen Frauen sehr gering. (APMFC)**

#### ALTERNATIVE BEHANDLUNGEN

Wirksamkeit und Sicherheit der alternativen Komplementärmedizin zur Linderung ernster klimakterischer Beschwerden wurden nicht nachgewiesen; weitere Studien sind gefordert.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und Gabapentin haben sich in Kurzzeitstudien als wirksam zur Reduktion vasomotorischer Symptome erwiesen. Zum Nachweis ihrer langfristigen Sicherheit bedarf es weiterer Untersuchungen.

Ein oraler SERM (Ospemifen) erhielt vor Kurzem die FDA-Zulassung für die Behandlung mittelschwerer bis schwerer Dyspareunie.

„Maßgeschneiderte bioidentische Hormonpräparate“ sind hinsichtlich Dosierung und Wirksamkeit nicht ausreichend in Studien untersucht; ihre Reinheit und Risiken sind nicht bekannt.

**Die Anwendung benutzerspezifisch zusammengesetzter bioidentischer Hormontherapie wird nicht empfohlen. (GC)**

Die Messung der Hormonspiegel im Speichel hat sich als nicht sinnvoll erwiesen.

#### FORSCHUNG

Es besteht dringender Bedarf an weiterer Forschung, vor allem über Risiken und Nutzen niedrig dosierter Therapien und die Verabreichungswege der MHT sowie die kognitiven Effekte im späteren Leben nach einer im mittleren Lebensalter angewendeten MHT.

#### SCHLUSSFOLGERUNGEN

Eine MHT ist keine Standard-Therapie für eine Standard-Frau. Der Nutzen und die Risiken variieren im Einzelfall stark, aber die Forschungsergebnisse der vergangenen 10 Jahre haben gezeigt, dass durch die Auswahl der optimalen Therapie zum optimalen Zeitpunkt die Risiken minimiert und der Nutzen maximiert werden können.

Die Sicherheit der MHT hängt weitgehend vom Alter ab. Gesunde Frauen, die jünger als 60 Jahre sind, sollten sich keine unnötigen Sorgen über das Sicherheitsprofil einer MHT machen, wenn deren Anwendung indiziert ist. Neue Daten und altersbezogene Reanalysen früherer Studien zeigen, dass sich für die meisten Frauen ein potenzieller Nutzen durch eine MHT ergibt, wenn eine eindeutige Indikation für ihre Anwendung besteht, und dass sie nur ein geringes Risiko birgt, wenn sie innerhalb weniger Jahre nach der Menopause eingeleitet wird.

Die Resultate der WHI- und anderer Studien weisen ausdrücklich darauf hin, dass die Progestogenkomponente einer MHT von wesentlich größerer Bedeutung für den Anstieg des Brustkrebsrisikos ist als Östrogene. Daher scheint es sinnvoll, die Anwendung von Progestogenen dort einzuschränken, wo es bei Einhaltung der Sicherheitskriterien möglich ist. Zukünftige Untersuchungen könnten klären, ob die Risiken

- mit bestimmten Progestogenen niedriger sind als mit anderen,
- sich abhängig von der Zyklusdauer unterscheiden und

- durch SERMs, welche die Brust nicht ungünstig beeinflussen, aber die Proliferation des Endometriums hemmen, reduziert werden können.

Immer mehr Daten weisen darauf hin, dass nicht-oral verabreichte Östrogene nur ein geringes oder gar kein erhöhtes Risiko für VTE aufweisen und sie deshalb als die Therapie der Wahl für Frauen mit thromboembolischen Risikofaktoren, bei denen eine MHT sinnvoll ist, anzusehen sind.

Es gibt auch zunehmend mehr Hinweise aus Labor-, tierexperimentellen, Beobachtungs- und randomisiert kontrollierten Studien auf die langfristige kardioprotektive und mögliche neuroprotektive Wirkung einer im mittleren Lebensalter gegen vasomotorische Beschwerden verschriebenen MHT (therapeutisches Fenster, „window of opportunity“).

Frauen können eine MHT so lange in Anspruch nehmen, solange sie davon symptomatisch profitieren und sich der Risiken ihrer Therapie und ihrer persönlichen Umstände bewusst sind. Sie können alle paar Jahre versuchen, ohne MHT auszukommen, aber bei manchen Frauen können die klimakterischen Beschwerden viele Jahre lang bestehen bleiben; sie sollten mit der niedrigsten wirksamen Dosis behandelt werden.

Es ist sehr unwahrscheinlich, dass große Langzeit-RCTs, wie die WHI-Studie, die vorzeitig beendet wurde, jemals wieder finanziert und praktisch ermöglicht werden. Deshalb müssen Ärzte aller Disziplinen abwägen, ob sie auf Basis der verfügbaren Daten eine Behandlung durchführen oder nicht. Solche bereits vorhandenen und in absehbarer Zukunft zu erwartenden Daten stammen von kleineren randomisierten Studien wie DOPS oder von Studien mit Surrogatendpunkten für chronische Erkrankungen, wie KEEPS und ELITE. Daten aus großen Langzeit-Kohortenstudien (z. B. der *Nurses' Health Study*) oder aus systematischen Reviews der Qualitätsliteratur sind dafür ebenfalls sehr nützlich.

Die übertrieben restriktive Haltung gegenüber der MHT, die 2002 durch die Präsentation der ersten Ergebnisse der WHI-Studie in den Medien ausgelöst wurde, hat viele Frauen mehr als ein Jahrzehnt lang benachteiligt. Sie haben unnötigerweise unter starken klimakterischen Beschwerden gelitten und möglicherweise das therapeutische Fenster verpasst, um ihr Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, osteoporotische Frakturen und Demenz zu reduzieren zu können. Diese evidenzbasierten Empfehlungen der IMS haben das Ziel, eine bessere Betreuung aller Frauen in den mittleren Lebensjahren zu fördern. ■