



Hormontherapie in den Wechseljahren

Fast zehn Jahre ist es her, dass alarmierende Untersuchungsergebnisse zu bedenklichen Nebenwirkungen der Hormontherapie gegen Wechseljahresbeschwerden für Aufsehen sorgten. Zahlreiche Studien zu diesem Thema folgten. In Deutschland wurde schließlich 2009 die interdisziplinäre S3-Leitlinie „Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause“ verabschiedet, in welche die neuen Erkenntnisse eingeflossen waren. Dazu zählt z. B. ein erhöhtes Demenzrisiko für Frauen über 60 Jahre, die Hormone einnehmen. Der Beitrag fasst den Stand der Forschung zusammen. Maria J. Beckermann

Im Jahre 2002 wurde die weltweit größte, randomisierte Studie zur Hormontherapie nach der Menopause, also der letzten Regelblutung, veröffentlicht. In der Women's Health Initiative (WHI) ging es nicht um die Frage, ob eine Hormontherapie gegen Wechseljahresbeschwerden hilft, untersucht wurde vielmehr, ob eine Hormontherapie vorbeugend wirksam ist gegen Herzgefäßerkrankungen, wie in den 1990er-Jahren postuliert.¹ Deswegen wurden in die Studie überwiegend Frauen nach der Menopause aufgenommen. Die Frauen, die eine intakte Gebärmutter hatten, bekamen Ös-

trogene plus Gestagen, während die Frauen, deren Gebärmutter entfernt worden war, nur Östrogene einnahmen.

Nach 4,5 Jahren wurde der Teil der Studie, in dem eine Östrogen-Gestagen-Kombination eingenommen wurde, vorzeitig gestoppt, weil sich unter der Hormoneinnahme eine deutliche Zunahme verschiedener Krankheiten zeigte. Später musste auch der andere Teil der Studie mit der reinen Östrogen-Einnahme abgebrochen werden. Die Ergebnisse waren so alarmierend, dass es seither in vielen Ländern

einen deutlichen Rückgang der Hormontherapie gegen Wechseljahresbeschwerden gegeben hat. In den USA, Kanada und Deutschland wurde parallel zu gesunkenen Hormonverordnungszahlen ein Abfall der Brustkrebshäufigkeit beobachtet.

Potenzieller Nutzen und Schaden einer Hormontherapie

Auch vor der Veröffentlichung der WHI-Studie hat es nie eine Datenlage gegeben, die den breiten Einsatz der Hormontherapie, wie er in den 1990er-Jahren aus sogenannten präventiven Gründen praktiziert wurde, gerechtfertigt hätte.² Im September 2009 wurde in Deutschland die interdisziplinäre S3-Leitlinie „Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause verabschiedet“.³ S3-Leitlinien haben den höchsten Qualitätsstandard, um Manipulationen und Verzerrungen so weit wie möglich zu vermeiden. Das heißt, die Behandlungsempfehlungen beruhen auf systematisch in qualitativ hochwertigen Studien, z. B. randomisiert kontrollierten Doppelblindstudien, gewonnenen Erkenntnissen. Es wird transparent dargelegt, welche Datenbasis verwendet wurde und wie die Abstimmungsprozesse in der Expertengruppe gelaufen sind. Weniger als 10 % der medizinischen Leitlinien in Deutschland entsprechen diesem Standard. Die errechneten Risikozahlen der S3-Leitlinie Hormontherapie sind im Balance-Sheet im Sinne einer quantitativen Nutzen-Scha-

den-Abwägung dargelegt. Einige wichtige Daten sollen hier in ihrer Bedeutung kommentiert und um neuere Erkenntnisse ergänzt werden.

Koronare Herzerkrankungen. Die WHI-Studie hatte gezeigt, dass eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie das Risiko für Koronare Herzerkrankungen erhöht.⁴ Eine alleinige Östrogentherapie erhöht das Risiko für Herzinfarkte nicht so sehr wie eine kombinierte Hormontherapie. Die Auswertung drei Jahre nach dem Abbruch der WHI-Studie zeigte, dass das Risiko in dieser Zeit wieder auf die Ausgangswerte zurückgegangen war. 2007 analysierte die Forschergruppe das kardiovaskuläre Risiko bei Frauen verschiedener Altersgruppen.⁵ Bei den Frauen, die zeitnah zur Menopause mit der Hormoneinnahme begonnen hatten, fand sich ein geringeres Risiko als bei den Frauen, die erst später Hormone eingenommen hatten. Die Unterschiede waren aber weder in den Gruppen noch zwischen den Gruppen statistisch zu beweisen.

Fazit: Auch das intensive Bemühen, kleine Gruppen herauszufiltern, die von einer Hormon-beziehungsweise alleinigen Östrogentherapie zur Prävention koronarer Herzerkrankungen profitieren könnten, hat bisher nicht zu Erfolg geführt. Ein entsprechender Nutzen konnte nicht nachgewiesen werden.

Thrombosen/Embolien. Für die kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie ist ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien zweifelsfrei nachgewiesen. Nach einer dreijährigen Nachbeobachtungszeit ist das Risiko wieder in den Normbereich abgefallen. Die höchste Ereignisrate besteht in den ersten zwei Behandlungsjahren. Die alleinige Östrogentherapie bringt auch ein leicht erhöhtes Risiko für Thromboembolien mit sich, dieses erreicht aber keine statistische Signifikanz. Viele Fachleute hoffen, dass das Thrombose-/Embolie-Risiko bei einer transdermalen Hormontherapie – d. h. bei Verabreichung über die Haut, z. B. durch Pflaster –, nicht so ungünstig ist. Transdermale Östrogene haben durch Vermeidung der Leberpassage einen geringeren Einfluss auf die Gerinnungsparameter. Valide Studien, die diese Hypothese beweisen können, stehen aber noch aus.

Fazit: Thromboembolien stellen ein gesichertes Risiko der Hormontherapie dar. Frauen mit erhöhtem Thromboserisiko sollten möglichst keine Hormone einnehmen. Eine sehr niedrig dosierte transdermale Behandlung hat offensichtlich das geringste Risiko.

Schlaganfälle. Die S3-Leitlinie weist ein signifikant erhöhtes Risiko für Schlaganfälle aus, und zwar sowohl unter alleiniger Östrogen- als auch unter kombinierter Östrogen-



Gestagen-Therapie. Die Analyse von Untergruppen der Studienteilnehmerinnen nach dem zeitlichen Abstand des Beginns der Hormontherapie von der Menopause findet ausgerechnet in der Gruppe der jüngeren Frauen, die vor oder bis zu zehn Jahre nach der Menopause mit der Hormontherapie begonnen haben, das größte Risiko und hohe Signifikanz. Es lassen sich also genau die Frauen als Risikogruppen identifizieren, die bezüglich koronarer Herzkrankungen als risikoarm eingestuft worden waren.

Wie bei den Thromboembolien wird auch bei den Schlaganfällen viel Hoffnung auf die transdermale Verabreichung gesetzt. Aber die Datenlage lässt bisher nur Hypothesenbildung zu. Es gibt vor allem Hinweise für eine Dosisabhängigkeit, speziell der Risiken für Thromboembolien und für Schlaganfälle. Möglicherweise liegen die günstigeren Ergebnisse der Studien mit Hormonpflastern daran, dass die durchschnittlichen Blutspiegel beim Pflaster niedriger sind als bei Tabletteneinnahme. Eine große Fallkontrollstudie aus Eng-

land zeigt eine klare Dosisabhängigkeit des Schlaganfallrisikos.⁶ Orale Hormontherapie mit einer Dosis über 0,625 mg equinem Östrogen, das aus Stutenharn gewonnen wird, oder über 2 mg Östradiol hatte das höchste Risiko, gefolgt von einer hoch dosierten transdermalen Therapie mit mehr als 50 µg Estradiol und darüber. Das erhöhte Risiko unter oraler Therapie näherte sich etwa vier Monate nach dem Absetzen der Hormone wieder dem Ausgangswert.

Fazit: Alleinige Östrogen- und kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapien haben ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle. Das Risiko betrifft auch die jüngeren postmenopausalen Frauen und besteht auch für kurze Behandlungszeiten von drei Jahren und erhöht sich dosisabhängig. Eine transdermale Behandlung reduziert möglicherweise das Risiko.

Demenz und kognitive Funktionen. Die WHI-Studie hatte entgegen aller Erwartungen gezeigt, dass eine Hormontherapie die kognitiven Fähigkeiten von Frauen nicht verbessert, sondern verschlechtert. Das Risiko, an Demenz zu erkranken, ist für Frauen über 65 Jahre, die Hormone einnehmen, signifikant erhöht. Ein Cochrane Review von 2008 kann weder für eine kombinierte noch für eine alleinige Östrogentherapie einen positiven Effekt auf kognitive Funktionen finden.⁷ Im Gegenteil: Nach einem Jahr Östrogentherapie beziehungsweise nach drei Jahren Östrogen-Gestagen-Therapie sind negative Effekte nachweisbar.

Nachuntersuchungen zur WHI-Studie in der Women's Health Initiative Memory Studie (WHIMS) gingen der Frage nach, ob die kognitiven Einschränkungen durch Durchblutungsstörungen verursacht sein könnten, da Hormontherapie auch das Risiko für Schlaganfälle durch Gefäßverschlüsse erhöht.⁸ Es ließen sich aber in der Magnetresonanztomografie (MRT) nicht mehr Durchblutungsstörungen nachweisen als in der Placebogruppe. Stattdessen waren aber bestimmte Hirnareale bei den Frauen, die Hormone eingenommen hatten, kleiner als bei den Frauen in der Kontrollgruppe.⁹ Was dieser Befund zu bedeuten hat, ist noch unklar.

Fazit: Eine Hormontherapie verbessert nicht die kognitiven Funktionen von Frauen. Frauen über 65 Jahren haben unter einer Hormontherapie ein erhöhtes Risiko für eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen und für Demenz.

Brustkrebs. Wie der S3-Leitlinie zu entnehmen ist, erhöht eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Hormontherapie das Risiko, Brustkrebs zu bekommen. Im Oktober 2010 zeigte eine neue Auswertung der WHI-Studie nicht nur eine Zunahme der Häufigkeit von Brustkrebs, sondern auch häufigeren Lymphknotenbefall und eine höhere Brustkrebssterb-



lichkeit bei den Frauen, die Hormone eingenommen hatten.¹⁰ Vor der Veröffentlichung dieses Ergebnisses waren viele Experten davon ausgegangen, dass Brustkrebs unter einer Hormontherapie zwar häufiger auftritt, aber eine günstigere Prognose habe.

Auch die Million Women Study (MWS) aus England brachte im Januar 2011 neue Ergebnisse.¹¹ Sie ist zwar keine randomisierte Studie, aber eine prospektive Kohortenstudie mit einer sehr hohen Teilnehmerinnenzahl von über 1 Mio. Frauen. Im Auswertungszeitraum von 7,2 Jahren waren deutlich mehr Brustkrebsfälle bei Hormonanwenderinnen festgestellt worden als bei den Frauen, die nie Hormone eingenommen hatten. Auffällig war, dass das Brustkrebsrisiko größer war bei den Frauen, die früh, d. h. vor oder weniger als fünf Jahre nach der Menopause, mit der Hormontherapie begonnen hatten. Beide Studien bestätigen auch, dass eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie riskanter ist als eine Östrogentherapie alleine.

Die MWS erfasst auch das Brustkrebsrisiko durch Tibolon-Einnahme über sieben Jahre. Tibolon ist ein künstlich hergestellter hormonähnlicher Stoff, der Eigenschaften von weiblichen, männlichen und Gelbkörperhormonen aufweist und seit der Markteinführung sehr stark beworben wird, auch mit seiner Risikoarmut in Bezug auf Brustkrebs. Tatsächlich hat Tibolon ein ähnliches Risiko wie Östrogen. Auch bei Tibolon zeigt sich der Unterschied in Abhängigkeit vom Beginn der Hormontherapie. Beide Studien finden, dass das Brustkrebsrisiko innerhalb weniger Jahre nach dem Absetzen der Hormone wieder abfällt. Drei bis fünf Jahre nach dem Absetzen der Hormone ist das Ausgangsniveau nahezu wieder erreicht.

MARIE, eine Fallkontrollstudie aus Deutschland, analysiert, mit welchen Faktoren Frauen das Brustkrebsrisiko beeinflussen können und welche Faktoren nicht beeinflussbar sind.¹² Die Forscher kommen zu dem Ergebnis, dass 19,4 % der Brustkrebsfälle in Deutschland auf eine Hormontherapie zurückzuführen sind und somit vermeidbar wären. 12,8 % der Brustkrebsfälle seien auf Bewegungsmangel zurückzuführen.¹³

Fazit: Eine Hormontherapie ist mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko und einer erhöhten Brustkrebssterblichkeit verbunden. Möglicherweise erhöht besonders der frühe Beginn das Risiko. Dann wäre auch eine Therapie gegen Wechseljahresbeschwerden von diesem Risiko belastet. Das Risiko ist bei einer alleinigen Östrogentherapie nicht so hoch wie bei einer kombinierten Therapie. Auch die Behandlung mit Tibolon ist mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden.

Sonstige Erkrankungen. Den weiteren Erkrankungen, die laut S3-Leitlinie mit einer Hormontherapie assoziiert sind, sind kaum neue Erkenntnisse hinzuzufügen. Hormone – vornehmlich oral eingenommene Östrogene – erhöhen das Risiko für Erkrankungen der Gallenwege und das Risiko für Eierstockkrebs. Eine Hormontherapie wirkt sich günstig aus auf Knochenbrüche, Darmkrebs und wiederholte Blasenentzündungen. Der günstige Effekt auf Frakturen verliert sich wenige Jahre nach dem Absetzen wieder.

Bedeutung der Ergebnisse für die Praxis. Analog der S3-Leitlinie bleibt es bei der klaren Empfehlung, eine Hormontherapie nur gegen Wechseljahresbeschwerden einzusetzen und nicht aus präventiven Gründen. Für Frauen über 65 Jahre gibt es keine Indikation zur Verordnung von Hormonen, zum einen weil Wechseljahresbeschwerden überwunden sein sollten – es sei denn, die Beschwerden sind durch Hormoneinnahme hinausgezögert –, zum anderen, weil das Risikoprofil für diese Altersgruppe in jeder Hinsicht ungünstig ist. Die Empfehlung schlägt sich in den Verordnungszahlen noch nicht nieder – im Gegenteil: Der Verordnungsrückgang in den Jahren 2002 bis 2007 ist hauptsächlich bei den jüngeren Frauen zu beobachten.¹⁴ Selbst vier Jahre nach der WHI bekommen noch 16 % der 70 bis 74-Jährigen, 10 % der 75 bis 79-Jährigen und 7 % der 80 bis 84-jährigen Frauen eine Hormontherapie. Erklärbar ist das nicht alleine durch das aktuelle Ordnungsverhalten der Ärzte und Ärztinnen. In der Praxis zeigt sich, dass viele ältere Frauen, denen über mehr als zehn Jahre Hormone als verjüngend und lebensverlängernd angepriesen wurden, große Abhängigkeitsgefühle von Hormonen entwickelt haben und über ein Absetzen der Hormone nicht mit sich reden lassen.

Die Behandlung von Wechseljahresbeschwerden

Ob vasomotorische Beschwerden wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche behandelt werden müssen, ist eine subjektive und autonome Entscheidung der Frauen. Sie brauchen sowohl evidenzbasierte Informationen zur Hormontherapie als auch zu Alternativen, mit denen sie ihre Beschwerden beeinflussen können, um eine eigene Entscheidung treffen zu können. Frauen sollten wissen, dass eine Hormontherapie sehr wirksam ist und vasomotorische Beschwerden in 75 % der Fälle lindert oder aufhebt. Sie sollten aber auch wissen, dass vasomotorische Beschwerden auch durch viele andere Maßnahmen besser werden, allen voran durch Abwarten, denn ein großer Teil der Beschwerden kommt und geht von alleine. In einem systematischen Review zeigte sich bei 58 % der beteiligten Frauen eine durchschnittliche Verbesserung der Beschwerden in den Placebogruppen.¹⁵ Das bedeutet: Für Frauen, die heftig leiden, ist eine Hormontherapie eindeutig die wirksamste Behandlung.

Hormontherapie. Wenn Frauen unter starken Wechseljahresbeschwerden leiden, ist es nicht angemessen, Ängste vor den Risiken zu schüren, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, wie Zustand nach thromboembolischen Ereignis, Brustkrebs, bei kardiovasulären Risikofaktoren oder Lebererkrankungen. Zahlenmäßig liegen alle genannten Risiken in einem Bereich, der als „sehr selten“ bezeichnet werden kann. Eine Hormontherapie hat ihren Sinn und ihre Berechtigung, wann immer eine Frau unter vasomotorischen Beschwerden so leidet, dass ihre Lebensqualität in einem für sie nicht tolerablen Maß eingeschränkt ist.

Eine Hormontherapie kann oral durchgeführt werden in Form von Tabletten oder transdermal in Form von Pflastern oder Gel. Eine niedrige Dosis von 1 mg Östradiol oral pro Tag, 0,25 mg Östradiol pro Pflaster zwei Mal die Woche oder 1 mg pro Dosis Gel pro Tag sind meistens ausreichend. Häufig hilft bereits eine ultraniedrige Dosis, d. h. die Hälfte der angegebenen Dosis oder noch weniger. Leider gibt es bisher noch keine ultraniedrig dosierten Präparationen, so dass Tabletten geteilt werden müssen. Am einfachsten ist es, die Geldosis zu halbieren. Frauen, die ihre Gebärmutter noch haben, müssen neben Östrogenen auch Gestagene nehmen.

Für alle Frauen mit leichteren und mittleren Beeinträchtigungen mag es sich lohnen, einfach abzuwarten oder auch Veränderungen einzuleiten, die generell das Wohlbefinden verbessern. Dazu zählen ausreichend Bewegung, gesunde Kost und Ausgeglichenheit in psychosozialen Belangen.

■ Dr. med. Maria J. Beckermann, Vorsitzende des Arbeitskreises Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft (AKF e.V.), Köln
Kontakt: mjbeckerm@aol.com

Anmerkungen:

- 1 Writing Group for the Womens's Health Initiative Randomized Controlled Trial W. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women, in: The Journal of the American Medical Association (JAMA) 288 (2002) 3, S. 321–333.
- 2 Beckermann, M., Evaluation epidemiologischer Studien zur Östrogen-Gestagen-Hormontherapie, in: Schweiz. Med. Forum (2001) 1, S. 65–93.
- 3 Die Leitlinien sind im Internet unter <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/dggg/hormontherapie-menopause-kurz.pdf> abrufbar.
- 4 Writing Group for the Womens's Health Initiative Randomized Controlled Trial W. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women, a. a. O.
- 5 Rossouw, J. et al., Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause, in: JAMA 297 (2007) 13, S. 1465–1477.
- 6 Lethaby, A. et al., Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women, in: Cochrane Database of Systematic Reviews (2008) 1, CD003122.
- 7 Ebenda.
- 8 Coker, L. et al., Postmenopausal hormone therapy and subclinical cerebrovascular disease: the WHIMS-MRI Study, in: Neurology 72 (2009) 2, S. 125–134.
- 9 Resnick, S. et al., Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI-Study, in: Neurology 72 (2009) 2, S. 135–142.
- 10 Chlebowski, R., G. Anderson, M. Gass, Estrogen plus Progestin and Breast Cancer Incidence and Mortality in Postmenopausal Women, in: JAMA 304 (2010) 15, S. 1684–1692.
- 11 Beral, V et al., Breast Cancer Risk in Relation to the Interval Between Menopause and Starting Hormone Therapy, in: Oxford Journals, Journal of the National Cancer Institute 103 (2011) 4, **Seitenzahl ???**
- 12 Barnes, B. et al. Population attributable risk of invasive postmenopausal breast cancer and breast cancer subtypes for modifiable and non-modifiable risk factors, in: Cancer Epidemiology 2010, **Bd. ???, S. ???**
- 13 Writing Group for the Womens's Health Initiative Randomized Controlled Trial W. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women, a. a. O.
- 14 Beckermann, M., Risikokommunikation und Ergebnistransfer in die Praxis, in: Robert Koch-Institut, Hormontherapie bei (post-)menopausalen Frauen in Deutschland 2007, Berlin 2007, S. 49–56.
- 15 MacLennan, A. et al, Oral Estrogen and combined Estrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes, in: The Cochrane Database of Systematic Reviews (2004) 4, John Wiley & Sons Ltd., Chichester 2004.

