



**Dr. med. Corinna Mann**

Leiterin des Standorts Innenstadt des Hormon- und Kinderwunschzentrums, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Ludwig-Maximilians-Universität, München

**Koautoren:** PD Dr. med. Nina Rogenhofer<sup>1</sup>; Prof. Dr. med. Sven Mahner<sup>2</sup>; Prof. Dr. med. Christian J. Thaler<sup>1</sup>;

<sup>1</sup> Hormon- und Kinderwunschzentrum, Ludwig-Maximilians-Universität, München;

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Ludwig-Maximilians-Universität, München

**Erst weitläufig verordnet, dann in Verruf geraten**

# Renaissance der Hormontherapie

Profitiert sie von Hormonen?

**In den 1980er-Jahren wurden Frauen in den Wechseljahren Hormone z. T. recht unkritisch verordnet. 2002 kam diese Therapie dann nach der Publikation der WHI-Studie in Verruf. Wie ist der aktuelle Wissensstand zu Nutzen und Risiken?**



© Juanmonino / Getty Images / iStock

— Aufgrund der deutlich gestiegenen Lebenserwartung erleben 95% aller Frauen ihre Menopause. Sie findet bei westlichen Frauen mit durchschnittlich 52 Jahren statt. Bei einer Lebenserwartung von 83 Jahren leben Frauen somit heute 30 Jahre, also über ein Drittel ihres Lebens, in der Postmenopause.

## Hitzewallungen, Schlafstörungen, vulvovaginale Atrophie

Fast drei Viertel aller Frauen haben während der Perimenopause vasomotorische Beschwerden wie Hitzewallungen oder nächtliche Schweißausbrüche [1]. Etwa jede dritte Frau hat so starke Beschwerden, dass sie in ihrer Lebensqualität – privat wie auch beruflich – deutlich beeinträchtigt ist. Ein Teil der Frauen leidet zehn Jahre oder länger an den Beschwerden. Hitzewallungen können auch Schlafstörungen und depressive Verstimmungen verursachen und das Kurzzeitgedächtnis beeinträchtigen [2].

Des Weiteren leidet fast jede zweite postmenopausale Frau infolge des Östrogenmangels an einer symptomati-

schen vulvovaginalen Atrophie. Weitere periklimakterische Beschwerden wie Stimmungsschwankungen, Ängstlichkeit, Erschöpfung und Harnwegsbeschwerden haben nicht unbedingt einen hormonellen Ursprung, sondern können auch durch die besonderen Umstände dieser Lebensphase bedingt sein [3, 4].

Der Pathomechanismus, der Hitzewallungen und Schweißausbrüche zugrunde liegt, ist noch nicht eindeutig geklärt. Der Ursprung liegt im Hypothalamus: Durch stark schwankende und sinkende Östrogenspiegel kommt es zu einer neuroendokrinen Dysregulation mit Verschiebung der Solltemperatur. Dies führt zu gehäuftem Adaptationsversuchen in Form von Frösteln und Schweißausbrüchen.

Hitzewallungen können unterschiedlich häufig auftreten: von 1–2 x/Tag bis zu 20–30 x/Tag. Durch eine adäquate Östrogensubstitution verschwinden diese vasomotorischen Beschwerden meist innerhalb weniger Wochen [5].

Neben der eingeschränkten Lebensqualität der Betroffenen verursachen un-

behandelte klimakterische Beschwerden auch höhere Kosten im Gesundheitssystem durch häufigere Arztbesuche und volkswirtschaftliche Kosten durch mehr Krankheits- und Fehltage [6].

## Wann ist eine Hormontherapie (HT) indiziert?

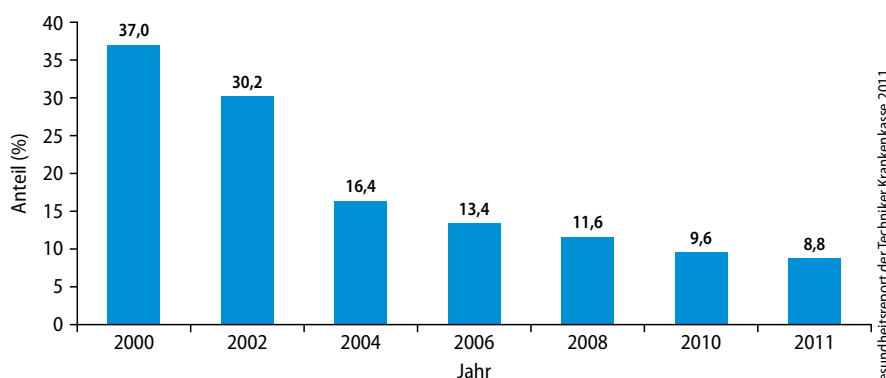
Eine HT mit Östrogenen ist die effektivste Behandlung bei vasomotorischen Beschwerden. Bei noch vorhandenem Uterus ist eine Kombination mit Gestagenen erforderlich, um Endometriumhyperplasien und Karzinome zu vermeiden. Das Ziel der HT in Peri- und Postmenopause ist aber nicht, die physiologischen Verhältnisse wiederherzustellen. Die HT erfolgt vielmehr symptomorientiert und nur bei entsprechender Indikation (**Tab. 1**).

Zur Primärprävention ist die HT nur im Hinblick auf die Osteoporose zugelassen, wobei hier ein hohes Frakturrisiko und eine Unverträglichkeit gegenüber anderen Osteoporosemedikamenten vorliegen müssen. Eine Substitutionstherapie im klassischen Sinn ist die HT lediglich bei der primären ovariellen

Tab. 1 Die Hormontherapie im Überblick

|                           |                                                                                                                          |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Indikation</b>         | Vasomotorische Beschwerden, urogenitale Atrophie, Prävention von Osteoporose (bei Unverträglichkeit anderer Medikamente) |
| <b>Präventive Wirkung</b> | Osteoporose, Kolonkarzinom, vor dem 60. Lebensjahr: Kardiovaskuläre Erkrankungen                                         |
| <b>Kontraindikationen</b> | Thrombembolien, Mammakarzinom, Myokardinfarkt, Endometriumkarzinom, akute Lebererkrankungen                              |
| <b>Risikoerhöhung</b>     | Venöse Thrombembolien, Apoplex, > 60 Jahre, kardiovaskuläre Erkrankungen, Mammakarzinom, Ovarialkarzinom                 |

Abb. 1 Anteil der Frauen zwischen 45–65 Jahre, die Hormonpräparate eingenommen haben



© Gesundheitsreport der Techniker Krankenkasse 2011

Insuffizienz bzw. beim Klimakterium praecox. In diesen Fällen ist die Indikation zur Substitution fehlender Sexualsteroiden unstrittig, um vielfältige Konsequenzen des Östrogenmangels zu vermeiden: Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, urogenitale Atrophie, psychovegetative Störungen etc.

### 37% der Frauen nahmen Hormone

1942 erhielt das erste Hormonpräparat „Premarin“ (aus Stutenharn gewonnen) in den USA die Zulassung. Seit den 1980er-Jahren wurde die HT großzügig und z. T. auch unkritisch bei klimakterischen Beschwerden, aber auch häufig mit dem Ziel einer Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen und Osteoporose verordnet. Im Jahr 2000 nahmen 37% aller Frauen zwischen 45 und 65 Jahren eine HT ein [7]. Auch wenn Daten aus der Grundlagenforschung und epidemiologischen Beobachtungsstudien ganz überwiegend einen Schutz

vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch eine HT nahegelegt hatten, fehlte die Bestätigung derartiger Effekte anhand prospektiv randomisierter Studien.

### Vorzeitiger Studien-Stopp

Im Jahr 2002 erschien die erste Publikation zur Women's Health Initiative (WHI)-Studie. Sie brachte die HT über Nacht in Verruf. Das National Institute of Health (NIH) in den USA hatte die weltweit bislang größte Studie an 16.000 postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 79 Jahren, die im Östrogen-Gestagen-Arm waren, vorzeitig gestoppt.

Bei diesen Frauen zeigte sich das Risiko für Brustkrebs und Herzinfarkte unter der Östrogen-Gestagen-Kombination signifikant erhöht im Vergleich zu Placebo. Pro 10.000 Personenjahre erhöhte sich das absolute Risiko um acht invasive Brustkrebserkrankungen (+26%), acht venöse Thrombosen (+100%), acht Insulte (+41%) und sieben

Myokardinfarkte (+29%). Das Risiko für Hüftfrakturen reduzierte sich pro 10.000 Personenjahre um fünf Fälle (–33%) und die Zahl der Kolonkarzinome um sechs (–37%). Insgesamt zeigten die Ergebnisse aber ein deutliches Überwiegen der Risiken gegenüber den Vorteilen [8].

Als eine der unmittelbaren Konsequenzen sanken die Verordnungen in den USA von Juni bis Dezember 2002 um fast die Hälfte. Auch in Deutschland reduzierte sich der Anteil der Frauen, die eine HT nahmen, deutlich (Abb. 1).

Kritikpunkte an der WHI-Studie waren das mit durchschnittlich 63 Jahren deutlich höhere Alter der Studienteilnehmerinnen als der perimenopausalen Frauen, denen eine HT mit Einsetzen der Menopause üblicherweise verordnet wird, sowie Risikofaktoren wie Adipositas, Hypertonie oder Nikotinabusus bei einem Großteil der Frauen.

Die weiterführenden Subanalysen der WHI-Daten führten 2007 zur Erkenntnis, dass der Zeitpunkt des HT-Beginns offenbar von großer Bedeutung für die nachfolgenden kardiovaskulären Ereignisse ist: So zeigten die altersstratifizierten Auswertungen, dass Frauen unter 60 Jahren durch eine HT eher eine Risikoreduktion von Myokardinfarkten und eine geringere Gesamtmortalität aufwiesen [9] im Gegensatz zu Frauen, die mit > 60 Jahren die HT begannen. Hier war das Risiko für eine koronare Herzkrankung erhöht.

### Neubewertung der WHI-Studie

2013 reevaluierten die WHI-Autoren ihre Ergebnisse. Die Post-hoc-Analyse zeigte, dass das Risiko für jüngere Frauen unter 60 Jahren für eine KHK tendenziell reduziert wurde. Zudem war das absolute Risiko für Insulte und venöse Thrombose bei diesen Frauen insgesamt gering [10].

In den folgenden Jahren kam es zu einem Konsens, wonach gesunden Frauen mit relevanten klimakterischen Beschwerden unter 60 Jahren oder Menopausenbeginn vor weniger als 10 Jahren eine HT ohne Probleme empfohlen werden kann [11, 12, 13]. Tatsächlich ergaben sowohl die Post-hoc-Analysen der WHI-Studie als auch weitere Beobach-

tungsstudien, dass bei diesen Frauen die Vorteile die Risiken übertreffen.

Zu einem endgültigen Umdenken kam es, als die WHI-Autoren 2016 im New England Journal of Medicine darauf hinwiesen, dass ihre Daten missinterpretiert worden waren. Sie stellten fest, dass unter Berücksichtigung der Risiken für 20% aller postmenopausalen Frauen eine HT dringend indiziert wäre, aber nur ein Bruchteil eine adäquate Behandlung erhält, obwohl sie unter Beschwerden leiden, die signifikant ihre täglichen Aktivitäten und die Lebensqualität beeinträchtigen. Manson und Kanitz weisen darauf hin, dass die WHI-Studie darauf angelegt war, die Vorteile und Risiken einer längerfristigen HT auf die Prävention von chronischen Erkrankungen bei postmenopausalen Frauen zu untersuchen, und dass die Daten der durchschnittlich 63-jährigen Studienteilnehmerinnen fälschlich auf die HT bei deutlich jüngeren Frauen zwischen 40–60 Jahren übertragen worden seien [14]. Sie stellen klar, dass bei Frauen unter 60 Jahren das absolute Risiko für KHK, Apoplex, Thrombosen und Brustkrebs sehr gering und dass die Mortalität unter einer HT neutral oder sogar geringer ist. Zusätzlich sehen die Autoren dringenden Handlungsbedarf in der Ausbildung junger Ärzte, die aufgrund des Rückgangs der HT über wenig Erfahrung diesbezüglich verfügen [2, 15].

### Hormontherapie heute und Ausblick

Etwa 35 Jahre nach Beginn der HT und 15 Jahre nach der ersten Auswertung der WHI-Studien empfehlen zahlreiche relevante Fachgesellschaften wie die North American Menopause Society, das American College of Obstetricians and Gynecologists und die Endocrine Society klar die HT bei gesunden, symptomatischen Frauen unter 60 Jahren bzw. bei einem Menopausenbeginn vor weniger als zehn Jahren [1, 29]. Auch in Deutschland wird diese Aussage in den Anwendungsempfehlungen zur Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause unterstrichen, einer Publikation, die von der Deutschen Menopausen Gesellschaft (DMG), der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshil-

## MenoPro App

Die North American Menopause Society hat eine kostenlose mobile App, MenoPro, herausgebracht, die hilft, das individuelle Risiko vor Verordnung einer HT einzuschätzen. Es gibt einen Modus für Ärzte und einen für Patientinnen. Das Risiko für eine KHK kann durch Eingabe von anamnestischen Daten und Laborparametern berechnet werden und beinhaltet auch Lifestyle-Empfehlungen und nicht-hormonelle Optionen.



fe (DGGG) und auch acht weiteren wissenschaftlichen Fachgesellschaften 2015 in der Zeitschrift Frauenarzt konsentiert wurde [16].

### Drei wichtige Aspekte bei der Verordnung einer HT

- 1 Der richtige Zeitpunkt der Hormongabe.** Er ist ausschlaggebend für das kardiovaskuläre Risikoprofil der HT. Östrogene haben offenbar positive kardiovaskuläre Effekte, solange die arteriellen Gefäße noch gesund und ohne Vorschädigungen sind [17]. Die ELITE (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol)-Studie unterstützt diese „Timing-“ oder „Window-of-opportunity-Hypothese“. Sie zeigte auch, dass die HT die Inzidenz koronarer Herzerkrankungen bei Frauen < 60 Jahren bzw. bei HT-Beginn relativ bald nach der Menopause reduzierte [18].
- 2 Die Applikationsart.** Eine Serie von Studien zeigt, dass eine transdermale Applikation von Östrogenen im Gegensatz zur oralen Applikation das Risiko für venöse Thrombosen selbst in Risikokollektiven nicht erhöht. Dieser Vorteil erklärt sich offenbar durch Vermeidung des hepatischen First-pass-Effekts [19, 20, 21]. Zusätzlich gibt es Hinweise, dass auch das Apoplexrisiko der HT durch eine transdermale Östrogengabe verringert werden kann.
- 3 Stellenwert des Progestins.** In der WHI-Studie wurde das synthetische

Progesteronderivat Medroxyprogesteronacetat (MPA) verwendet. Nur in dieser Kombination zeigte sich bei der WHI ein signifikanter Anstieg des Brustkrebsrisikos [8]. Entsprechend weisen auch neuere Daten darauf hin, dass das Brustkrebsrisiko wesentlich vom Progestin beeinflusst wird [22].

Allgemeiner Konsens ist, dass eine HT in oder kurz nach der Menopause begonnen wird, so niedrig wie nötig und so kurz wie möglich. Bei älteren Frauen > 60 Jahren wird eine HT nur in Ausnahmefällen und nach kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Profiles begonnen. Eine HT sollte jährlich reevaluiert und ggf. langsam ausgeschlichen werden. ■

→ **Literatur:** [springermedizin.de/mmw](http://springermedizin.de/mmw)

→ **Title and Keywords:** The renaissance of hormonal therapy

*Hormonal therapy / WHI study / vasomotor symptoms / risks and benefits of hormonal therapy / menopause*

→ **Für die Verfasser:**

**Dr. med. Corinna Mann**

Leiterin des Standorts Innenstadt des Hormon- und Kinderwunschzentrums Ludwig-Maximilians-Universität  
Maistraße 11, D-80337 München  
E-Mail: [corinna.mann@med.lmu.de](mailto:corinna.mann@med.lmu.de)

## FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Bei gesunden Frauen unter 60 Jahren mit vasomotorischen und urogenitalen Beschwerden ist eine HT Therapie der ersten Wahl.
2. Es sollte der richtige Startzeitpunkt, die passende Applikationsform und das Progestin beachtet werden.
3. Eine sorgfältige differenzierte Aufklärung über die möglichen Risiken – Brustkrebs, KHK (bei älteren Frauen), Apoplex, venöse Thrombosen und Ovarialkarzinom – ist notwendig. Eine HT ist in hohem Maße zur Prävention der Osteoporose wirksam, allerdings sollte sie ohne weitere Indikationen (s.o.) nur genutzt werden, wenn ein hohes Frakturrisiko vorliegt und keine andere Medikation vertragen wird.

## Literatur

1. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3975–4011.
2. Santen RJ, Stuenkel CA, Burger HG, Manson JE. Competency in menopause management: whither goest the internist? *J Womens Health* 2014; 23: 281–5.
3. Weidner, Beckermann, MJ. Nicht nur eine Frage der hormonellen Situation. *Dtsch Arztebl* 2016; 113:2101–2106
4. Weidner K, Richter J, Bittner A, Stöbel-Richter Y, Brähler E: Klimakterische Beschwerden über die Lebensspanne? Ergebnisse einer repräsentativen Umfrage in der deutschen Allgemeinbevölkerung. *Psychother Psychosom Med* 2012; 62: 266–75.
5. Freedman RR. Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol.* 2001 Aug; 13(4):453–64.
6. Sarrel P1, Portman D, Lefebvre P, Lafeuille MH, Grittner AM, Fortier J, Gravel J, Duh MS, Aupperle PM. Incremental direct and indirect costs of untreated vasomotor symptoms. *Menopause.* 2015 Mar;22(3):260–6.
7. Gesundheitsreport der Techniker Krankenkasse 2011
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288:321–333.
9. Rossouw JE1, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297(13):1465–77
10. Rossouw JE1, Manson JE, Kaunitz AM, Anderson GL. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol.* 2013;121(1):172–6.
11. Stuenkel CA, Gass ML, Manson JE, et al. A decade after the women's health initiative—the experts do agree. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2617–2618.
12. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas.* 2013;74:391–392
13. Birkhauser M, Hadji P, Imthurn B, Mueck AO, Neulen J, Thaler CJ, Wiegatz I, Wildt L. 10 Jahre Women's Health Initiative (WHI) – was haben wir gelernt? *Frauenarzt.* 2013;54:346–356.
14. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause management – Getting clinical care back on track. *N Engl J Med* 2016; 374: 803–806.
15. Hsieh E, Nunez-Smith M, Henrich JB. Needs and priorities in women's health training: perspectives from an internal medicine residency program. *J Womens Health (Larchmt)* 2013; 22: 667–72.
16. Mueck AO. Anwendungsempfehlungen zur Hormonsubstitution im Klimakterium und Postmenopause. *Frauenarzt* 2015; 56: 657–659.
17. Bassuk SS, Manson JE. The timing hypothesis: Do coronary risks of menopausal hormone therapy vary by age or time since menopause onset? *Metabolism.* 2016 May;65(5):794–803.
18. Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D, Azen SP, Stanczyk FZ, Hwang-Levine J, Budoff MJ, Henderson VW. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. *Menopause.* 2015 Apr;22(4):391–401.
19. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol.* 2010;17(5):457–463.
20. Sweetland S, Beral V, Balkwill A et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J. Thromb. Haemost.* 10, 2277–2286 (2012).
21. Birkhaeuser M, Hadji P, Imthurn B, Mueck AO, Neulen J, Thaler CJ, Wiegatz I, Wildt L. Postmenopausale Hormonsubstitution und Thrombo-Embolierisiko: Unterschied zwischen oraler und transdermaler Applikation? *Gyne* 04/2014
22. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107:103–111.