

Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause

Sophie Meyer, Vanadin Seifert-Klauss



2002 und 2004 wurden die beiden Women's-Health-Initiative-Studien, welche die Hormontherapie (HT) bei Frauen in der Peri- und Postmenopause untersuchten, abgebrochen – seither war die HT umstritten. Die jetzt publizierten 18-Jahres-Daten der beiden Studien könnten diesen Streit beenden. Dieser Beitrag fasst neue Erkenntnisse zu den Phasen der Perimenopause und den aktuellen Wissensstand zu Anwendung, Nutzen und Risiken der HT zusammen.

Physiologie der Peri- und Postmenopause

Frauen erleben nach der Pubertät noch eine zweite, teilweise von heftigen hormonellen Schwankungen geprägte Lebensphase: die Perimenopause, die bereits bis zu 10 Jahre vor der tatsächlichen Menopause beginnen kann. Als Menopause gilt die letzte spontane Menstruationsblutung im Leben einer Frau. In weiten Teilen der Welt wird mit Menopause allerdings der gesamte Lebensabschnitt nach den reproduktiven Jahren bezeichnet. Zur präziseren Definition der Phasen rund um die letzte Periodenblutung wurden 2001 und 2011 im „Stages of Reproductive Aging Workshop“ der WHO die STRAW-Kriterien erarbeitet. Sie sollen eine Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Studien in dieser Lebensphase ermöglichen [1].

- Die menopausale Transition beginnt, wenn nach zuvor regelmäßigen Zyklen Schwankungen von ≥ 7 Tagen Zykluslänge auftreten.
- In der mittleren und späten Perimenopause kommen dann Zykluslängen von ≥ 60 Tagen vor.
- Auch das Jahr nach der letzten Periodenblutung ist noch Teil der Perimenopause.
- Die Postmenopause beginnt definitionsgemäß erst nach dieser 12-monatigen Amenorrhö und kann somit erst retrospektiv definiert werden.

Die Variabilität und Dauer dieser Transition ist erheblich – über 20 Muster des menopausalen Übergangs sind bekannt: Das Vorkommen und die Dauer der einzelnen Phasen sind interindividuell sehr unterschiedlich.

In Deutschland liegt das durchschnittliche Alter bei der Menopause bei 52 Jahren. Der Zeitpunkt ist teilweise genetisch bedingt; häufig korreliert das Alter der Mutter bei der Menopause mit dem Alter der Töchter bei der letzten Menstruation. Aber auch Umweltfaktoren wie Rauchen oder Besonderheiten in der Anamnese wie Diabetes, Strahlenexposition oder zytotoxische Medikamente

haben Einfluss auf den Zeitpunkt der Menopause. Bei ca. 1 % der Frauen tritt die letzte Regelblutung bereits vor dem 40. Lebensjahr auf, bei einer von 1000 bereits unter 30 Jahren (prämatüre Ovarialinsuffizienz, POI).

„Wechseljahresbeschwerden“

Als Ursache für Beschwerden wie Hitzewallungen wurde früher vor allem das Östrogendefizit gesehen. Heute werden eher auch plötzliche starke Änderungen des Östrogenspiegels als auslösend für diese vegetativen Beschwerden erkannt. Dies erklärt, warum Frauen mit noch vorhandener Menstruation Hitzewallungen vor allem prämenstruell bekommen. Je höher dabei zuvor der Östrogenspiegel ist, desto stärker die Symptomatik zum Ende des Zyklus. Das älter werdende Ovar produziert weniger Inhibine, die in der Hypophyse die Sekretion von FSH (Follikelstimulierendes Hormon) hemmen. Durch den Wegfall der Hemmung kommt es zu vermehrter Ausschüttung von FSH. Dies führt zu einer endogenen Stimulation der Follikel und der dort aktiven Granulosazellen – und damit zu einer vermehrten Östrogenproduktion.

Merke

Die „endogene Überstimulation“ der Perimenopause kann in der 2. Zyklushälfte zu überhöhten Estradiolspiegeln im Serum führen sowie wegen der nachlassenden Ovulationstätigkeit zu Follikelzysten an den Ovarien.

Brustspannen, Wassereinlagerungen oder Spannunggefühl im ganzen Körper können Ausdruck dieser Hyperöstrogenämie mit Estradiolwerten von bis zu 1000 pg/ml sein – normal sind periovulatorische Werte von 150–250 pg/ml. Starke Schwankungen in Östrogenkonzentrationen können anfallsbegünstigend hinsichtlich neurologischer Erregbarkeit (Epilepsie) und kardiovaskulärer Vasokonstriktionen (pektanginöse Beschwerden) wirken.

Anovulation

Schon Jahre vor der Menopause nimmt die Rate der Ovulationen ab: von 60 % etwa 7 Jahre vor der Menopause bis auf 5 % in den letzten 6 Monaten vor dem Sistieren der Menstruation.

Das Ausbleiben der Ovulation, gepaart mit der verstärkten Follikelstimulation, bringt vermehrt die typische perimenopausale Funktionszyklenbildung hervor. Die große Mehrzahl dieser Funktionszyklen bildet sich jedoch innerhalb weniger Wochen spontan zurück.

Eine zweite Folge der Anovulationen ist das Ausbleiben der Progesteronbildung im Gelbkörper. Progesteron wirkt in der 2. Zyklushälfte am Endometrium antiproliferativ und differenzierend sowie – über den Metabolit Allopregnanolon und GABA-Rezeptoren im Gehirn – beruhigend und schlaffördernd. Folgen der unopponierten Östrogendominanz können verstärkte, verlängerte und (wieder) schmerzhaftes Periodenblutungen sein.

Dauer der Beschwerden

Vasomotorische Symptome (VMS) wie Hitzewallungen und nächtliches Schwitzen sind Ausdruck der menopausalen Transition und betreffen bis zu 80 % der Frauen in diesem Lebensabschnitt [2]. Sie können die Lebensqualität signifikant beeinträchtigen. Häufig treten sie in Kombination mit Schlafstörungen, depressiven Verstimmungen oder Angstgefühlen auf [3]. Eine Auswertung von über 1500 Frauen mit VMS, die über 13 Jahre in der großen Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) beobachtet wurden, zeigte:

Merke

Die Dauer vasomotorischer Beschwerden ist deutlich länger als früher angenommen [3]. Möglicherweise hat dies mit der zunehmenden Berufstätigkeit von Frauen zwischen 50 und 60 Jahren über die letzten Jahrzehnte zu tun.

Im Durchschnitt halten VMS 7,4 Jahre an, davon 4,5 Jahre nach der letzten Menstruation. Frauen, die bereits in der Perimenopause – mit noch vorhandener Östrogenversorgung – unter VMS litten, berichteten häufiger über eine längere Persistenz der Symptome (median 11,8 Jahre). Im Gegensatz dazu waren Frauen, die beim Auftreten vasomotorischer Symptome bereits postmenopausal waren, deutlich kürzer betroffen (median 3,4 Jahre, $p < 0,001$). Risikofaktoren für das lange Anhalten von VMS waren u. a. Rauchen, hoher Body-Mass-Index (BMI), Angststörungen und depressive Störungen [3].

Diagnostik

Die Diagnose „klimakterische Beschwerden“ bedarf nicht per se einer laborchemischen Überprüfung der Ovarialfunktion. Diese kann in speziellen Situationen sinnvoll sein, beispielsweise bei jungen Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden oder Amenorrhö oder bei symptomatischen Patientinnen im Zustand nach Hysterektomie ohne beidseitige Adnexektomie [4]. In diesen Fällen kann eine Bestimmung von FSH, LH (Luteinisierendes Hormon) und Estradiol erfolgen, obwohl die Vorhersagekraft dieser Werte unter 55 Jahren eingeschränkt ist: Schon Wochen später kann die Situation verändert sein.

Differenzialdiagnostisch kommen bei VMS auch Schilddrüsenstörungen und primärer Hyperparathyreoidismus (jeweils mit ca. 5 % der Fälle) in Betracht. Diese lassen sich mit einem normalen TSH (Thyreidea-stimulierendes Hormon) und Kalzium im Serum näherungsweise ausschließen.

PRAXISTIPP

Anamnese vor Hormontherapie

Für eine gelingende Hormontherapie ist anamnestisch zu erfassen, ob die Patientin eher peri- oder postmenopausale Beschwerden hat und ob eine Hysterektomie vorausgegangen ist. Kennzeichen der frühen Perimenopause sind phasenweises Brustspannen, gefolgt von unregelmäßigen, oft verlängerten und überperiodenstarken Blutungen u. U. mit Dysmenorrhö. Spät perimenopausale und postmenopausale Frauen erleben hingegen vermehrt Schleimhauttrockenheit, die Augen, Vulva, Vagina und auch Harnröhre und Blase anfälliger für Infektionen macht. Erstaunlich häufig sind auch Gelenksbeschwerden (bis zu 30 %), eine Folge vorübergehender erhöhter FSH-Wirkung.

Beratung der Patientin

Milde VMS sind häufig durch nicht medikamentöse Maßnahmen zu lindern. Vermeidung auslösender Stressoren, regelmäßige Bewegung und Änderung der Ernährungsgewohnheiten mit Verzicht auf Koffein und scharfe Speisen können die Beschwerden sowie den gesamten Gesundheitszustand positiv beeinflussen [4]. Eine Verminderung des Körpergewichts um 10 % reduziert signifikant das Auftreten von VMS [5]. Kognitive Verhaltenstherapie sowie klinische Hypnose reduzieren das Auftreten. Auch Stressmanagement und Entspannungsübungen können zur Therapie von VMS eingesetzt werden, allerdings sind hier mehr klinische Studien notwendig, um eine klare Empfehlung auszusprechen. Ähnlich verhält es sich mit der Einnahme von Isoflavonen. Zu folgenden

Therapiestrategien liegen unzureichende Daten vor: Yoga, Atemübungen, nicht rezeptpflichtige Kräutertherapien, Akupunktur und chiropraktische Interventionen [6].

Merke

Sicherheitsfragen vor der Verordnung einer Hormontherapie betreffen Thrombose, Bluthochdruck, Brustkrebs, Osteoporose und Darmkrebs in der Eigen- und Familienanamnese.

Gesundheitsrelevante Themen wie Knochengesundheit, Alkohol- und Nikotinkonsum, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Krebsvorsorge sollten abgefragt werden. Die prätherapeutische Blutdruckmessung ist obligat. Blutungsstörungen – vor allem Zwischenblutungen als mögliches Leitsymptom gynäkologischer Malignome – sollten abgeklärt werden.

Hormontherapie – klinische Anwendung

Einem Drittel aller Frauen verschaffen die genannten nicht medikamentösen Maßnahmen keine ausreichende Linderung der Beschwerden. Für sie stellt die Hormontherapie (HT) eine hilfreiche Therapieoption dar.

Lokaltherapie

Bei lokalen Beschwerden (Schleimhauttrockenheit) wird das systemisch kaum wirksame Estriol (E3) eingesetzt. Unter diesem im Vergleich zu Estradiol deutlich schwächer wirksamen Östrogen wird die physiologische Lactobacillus-Besiedlung durch Glykogen-Einlagerung im Vaginalepithel in der Vagina erhalten – und damit ein niedriger pH mit antibakterieller Wirkung. Damit kann wiederholten Harnwegsinfekten entgegengewirkt und die Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen vermindert werden. Probat ist die zunächst tägliche (abendliche) Anwendung von 0,5 mg oder 0,03 mg Vaginalsuppositorien für 2 Wochen, danach genügt meist eine Erhaltungsdosis von 2- bis 3-mal pro Woche.

Estriol wirkt so gering systemisch, dass dadurch kein Knochenschutz gewährleistet ist. Dennoch wurden darunter – individuell unterschiedlich – niedrige systemische Östrogenspiegel gemessen. Daher sollte der Einsatz beispielsweise bei Mammakarzinom nur nach gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung und sorgfältiger Aufklärung der Patientin erfolgen.

Nicht mit Estriol zu verwechseln ist die vaginale Estradiol-Therapie, z. B. mit einem Ring, der voll systemisch wirksames E2 abgibt. Diese Therapie sollte im Falle der nicht hysterektomierten Patientin durch Gestagengabe (z. B. oral) ergänzt werden (s. Abschnitt „Systemische Therapie“ [7]).

Systemische Therapie

Viele Blutungsstörungen in der Perimenopause können bei noch vorhandener endogener Östrogenversorgung mit einer zyklischen Gestagen-Monotherapie behandelt werden. Auch für die Behandlung frühpostmenopausaler Beschwerden durch reine Progesteron-Substitution gibt es seit 2012 Daten, die eine Besserung von klimakterischen Beschwerden belegen [8]. Entsprechend dem physiologischen Verlauf der menopausalen Transition wird Östrogen oft erst im Verlauf nötig – denn auch im Jahr nach der letzten Blutung sind endogene Estradiolspiegel um 50 pg/ml nicht selten. Klinische Orientierung bietet die unzureichende Besserung von Beschwerden unter Estradiol (s. „Fallbeispiel“).

Merke

Östrogen wird oral, transdermal oder vaginal appliziert. Der Vorteil der Therapie (Gel, Spray, Pflaster, Vaginalring) ist die Verringerung des hepatischen First-Pass-Effektes und somit eine geringere Aktivierung des Gerinnungssystems.

Bei milde erhöhtem Thromboserisiko (Varizen), Hypertonie, Hypertriglyceridämie, Adipositas, metabolischem Syndrom oder Zustand nach Gallenblasenerkrankung finden transdermale Östrogene Anwendung [4]. Bei Frauen im Zustand nach Hysterektomie ist eine Östrogen-Monotherapie möglich. Bei Frauen mit intaktem Uterus muss zum Schutz vor der Entstehung von Endometriumhyperplasien und (langfristig) -karzinomen die Kombination mit einem Gestagen erfolgen. Unter HT sollte nach 8–12 Wochen die Blutdruckmessung wiederholt werden.

Merke

Die Kombinationstherapie mit einem Gestagen erfolgt sequenziell oder kontinuierlich. Bei einer sequenziellen Gabe (beispielsweise Östrogen 20–25 Tage + Gestagen ab dem 15. Tag für 12–15 Tage) kommt es zur Abbruchblutung.

Unter kontinuierlicher täglicher Kombinationsgabe von Östrogen und Gestagen kann ab dem 55. Lebensjahr oder bei mehrjährigem Abstand von der Menopause mit hoher Wahrscheinlichkeit Blutungsfreiheit erreicht werden. Jüngere Frauen, die erst kurz nach der Menopause stehen, erleben unter kontinuierlicher Kombinationstherapie häufiger Durchbruchblutungen. Diese führen in einem hohen Prozentsatz (ca. 40 %) zum Absetzen der HT. Daher ist der Beginn mit zyklischer Kombinationstherapie oft sicherer, später kann auf ein kontinuierliches Regime umgestellt werden. Alternativ sollten Patientinnen über die Möglichkeit von Durchbruchblutungen bei kontinuierlicher Therapie in der späten Perimenopause oder frühen Postmenopause aufgeklärt werden.

PRAXISTIPP

Kontrollen bei Hormontherapie

Unter einer HT sollten initial alle 2–3 Monate, später alle 6–12 Monate klinische Kontrollen erfolgen [4]. Atypische vaginale Blutungen bedürfen zum Ausschluss von Endometriumhyperplasie oder -karzinom einer gynäkologischen Kontrolle. Darüber hinaus ist vor Beginn einer HT eine unauffällige Mammadiagnostik (Sonografie und/oder Mammografie) und unter der HT die Teilnahme am Mammografie-Screening wünschenswert.

Hormontherapie kann ausschleichend oder abrupt abgesetzt werden, mit dem Ausschleichen kann man das kurzfristige Wiederauftreten der Symptome in manchen Fällen vermindern. Mit einer Östrogen-Entzugssymptomatik (wieder vermehrte vegetative Symptome) über 6–12 Wochen ist zu rechnen. Bei sehr starken und langanhaltenden Beschwerden mit erfolglosen Auslassversuchen kann eine jahre- bis jahrzehntelange HT erforderlich sein.

FALLBEISPIEL

Eine 46-jährige Patientin stellt sich in der Hormonsprechstunde wegen Hitzewallungen, Herzklopfen, Angstzuständen und Schlafstörungen vor. Vom Frauenarzt hat sie Estradiol-Gel erhalten, darunter trat keine Besserung ein. Der vaginale Ultraschall zeigt: rechtes Ovar mit 3 Follikeln mit 35, 25 und 17 mm als Anzeichen einer perimenopausalen endogenen ovariellen Überstimulation. Das Estradiol i. Serum beträgt 950 pg/ml, bei Kontrolle nach 14 Tagen 21 pg/ml. Kurz danach kommt es zu einer starken Blutung. Bei Vorstellung in der Schilddrüsen-Ambulanz zeigt sich eine Euthyreose, die Abklärung auf Hyperparathyreoidismus ist negativ. Bei der Patientin wird daraufhin eine Gestagen-Monotherapie begonnen.

Nach 2 Jahren stellt sich die Patientin erneut vor und klagt über starke Hitzewallungen nachts, verstärkte Psoriasis, Gewichtszunahme um 6 kg und Antriebslosigkeit. Die Therapie wird daher umgestellt auf eine kombinierte Hormontherapie mit Norethisteronacetat.

Mit 49 Jahren kommt es bei der Patientin zu einer deutlichen Besserung der Beschwerden, sie gibt keine Schlafstörungen mehr an. Bei einer Kontrolle nach weiteren 3 Jahren ist die Patientin unter HT jetzt beschwerdefrei, ein Auslassversuch verläuft jedoch erfolglos. Die nun 52-jährige Patientin wünscht vorerst weiter eine Hormontherapie.

Nutzen und präventive Effekte

Linderung von Wechseljahresbeschwerden

Die Frequenz von Hitzewallungen wird durch eine Hormontherapie um ca. 75 % gesenkt, der Schweregrad dieser Beschwerden sogar um 87 % (Placebo: um je ca. 50 %) [4]. Auch urogenitale Beschwerden wie vulvovaginale Atrophie, hyperaktive Blasenreizungen und rezidivierende Harnwegsinfekte lassen sich durch eine lokale HT effektiv vermindern [4]. In placebokontrollierten Studien litten Patientinnen unter HT signifikant seltener unter Schlafstörungen. Bei Einsatz einer HT wegen Arthralgien wurden Gelenksteifigkeit und -schmerzen signifikant verbessert [4, 5].

Osteoporose

Der protektive Effekt von Östrogen auf den Knochen ist sehr gut belegt. Gerade die WHI-Studien (WHI: Women's Health Initiative) haben auf Evidenzniveau Klasse A gezeigt, dass HT sogar in der nicht osteoporotischen Bevölkerung eine signifikante Reduktion von Wirbelfrakturen erreichte [9, 10]. Daher gilt die Hormonsubstitution bei Frauen mit einer Osteoporose als spezifische Osteoporosetherapie. Eine Metaanalyse von 2017 zeigte zudem, dass ein Gestagen-Zusatz den knochenschützenden Effekt der Östrogene noch steigert [11].

Merke

Frauen, die wegen klimakterischer Beschwerden eine Östrogen-therapie erhalten, benötigen keine zusätzliche spezifische Therapie wegen Osteoporose.

Kolon- und Endometriumkarzinom

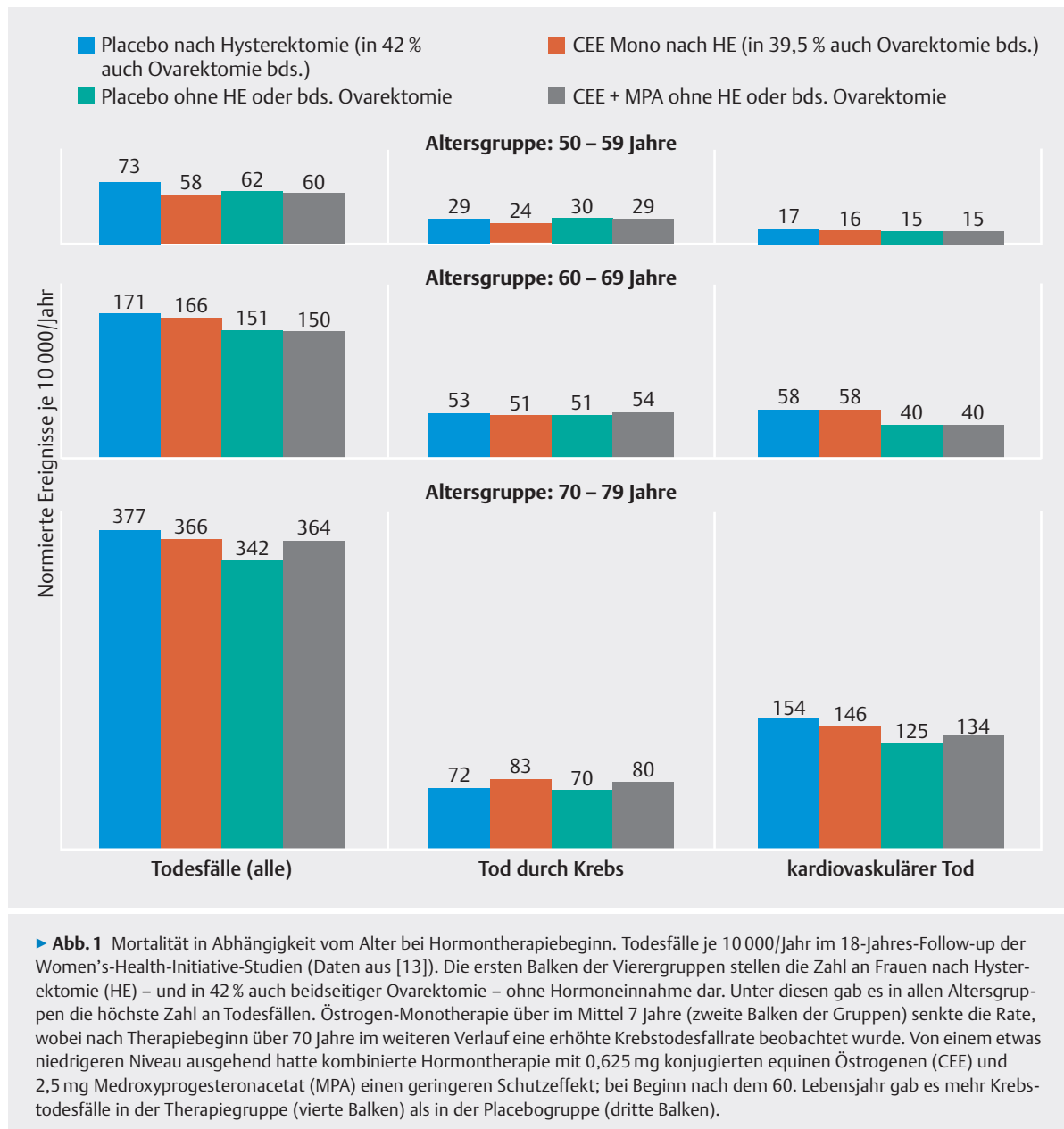
Frauen unter kombinierter Östrogen-Gestagen-Therapie hatten in der WHI-Studie eine niedrigere Inzidenz von Kolonkarzinomen, wenn auch nicht signifikant [12]. Unter kombinierter Östrogen-Gestagen-Therapie kam es bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren zu einer Reduktion von Endometriumkarzinomen um 35 % (HR 0,65; 95 % CI 0,37–1,12) [12].

Merke

Trotz dieser potenziell präventiven Effekte einer Hormontherapie wird der Einsatz der HT zur alleinigen Primär- und Sekundärprophylaxe nicht empfohlen [4].

Risiken einer Hormontherapie

Die beiden WHI-Studien untersuchten kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie versus Placebo (Abbruch 2002 nach 5,2 Jahren) [9] sowie Östrogen-Monotherapie versus Placebo bei hysterektomierten Frauen (Abbruch 2004 nach 7 Jahren) [10]. 16 608 Frauen hatten im Mittel 5,2 Jahre lang kombinierte Hormontherapie (0,625 mg CEE [konjugierte equine Östrogene] + 2,5 mg MPA



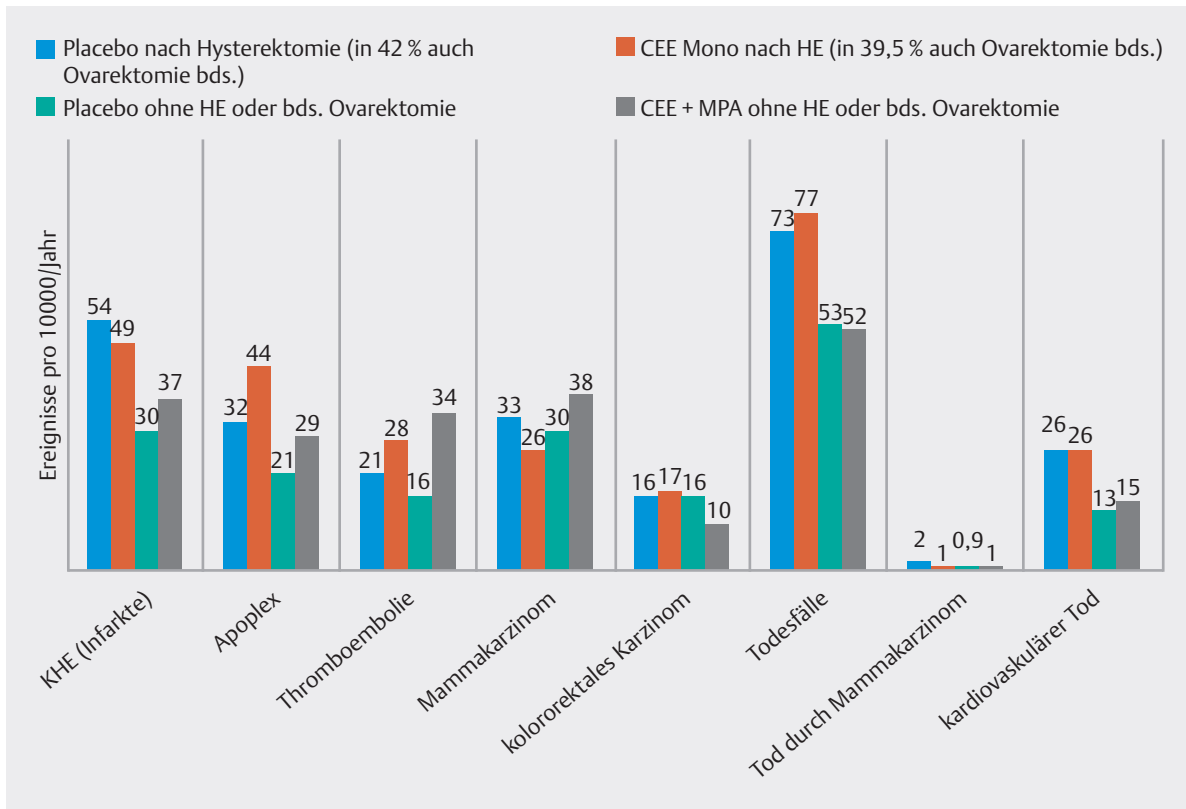
[Medroxyprogesteronacetat] täglich) oder Placebo genommen. 10 739 Frauen nach Hysterektomie (und in 40 % auch beidseitiger Ovariectomie) hatten Östrogen-Monotherapie (0,625 mg CEE mono) oder Placebo für 7 Jahre erhalten.

Diese Studien haben für anderthalb Jahrzehnte die Wahrnehmung der HT dominiert. Sie wiesen viele Mängel auf, z. B. fand die Einführung der Ausschlusskriterien Thrombose und Zustand nach Myokardinfarkt erst im Laufe der Studien statt. Dennoch sind die WHI-Studien aufgrund ihrer Größe und des prospektiv randomisierten Designs die methodisch relevantesten Studien zu HT in der Prävention (nur 12 % der Patientinnen hatten Wechseljahresbeschwerden). Sie sind auch die einzigen Studien, die inzwi-

schen prospektive, belastbare Mortalitätsdaten zu HT berichten (► **Abb. 1**) [13]. Bis Ende 2014 gab es 7489 Todesfälle. In beiden Studien zusammen war die Mortalität 27,1 % nach HT versus 27,6 % nach Placebo. Diese vor Kurzem publizierten 18-jahres-Daten nach HT der beiden WHI-Studien [13] könnten einen langjährigen Streit um Nutzen und Risiken der HT beenden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Frauen nach Hysterektomie haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil (► **Abb. 2**). Laughlin-Tommaso et al. untersuchten das präexistente kardiovaskuläre Risikoprofil von 3816 Patientinnen, die zwischen 1965 und 2002 hysterektomiert wurden (ohne Adnexektomie). Sie wiesen ein signifikant höheres kardiovaskuläres Risiko-



► **Abb. 2** Vergleich der Ereignisraten pro 10 000/Jahr für mehrere Erkrankungen in beiden Placebo- und Hormontherapiegruppen der beiden verschiedenen WHI-Therapiestudien (Daten nach [9, 10, 14]). Wie mehrere Autoren [15, 16] inzwischen festgestellt haben, bringen viele Frauen nach einer Hysterektomie (und in der WHI-Studie in 42 % auch beidseitiger Ovariektomie) ein Risiko- profil mit. Dieses umfasst sowohl ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko wie auch ein erhöhtes Risiko für Mammakarzinom. CEE: konjugierte equine Östrogene, HE: Hysterektomie, KHE: koronare Herzerkrankung, MPA: Medroxyprogesteronacetat, WHI: Women's Health Initiative.

profil auf als Patientinnen, bei denen im selben Alter keine Indikation zur Hysterektomie bestand. Vorbestehende Hyperlipidämie, Übergewicht und metabolisches Syndrom waren signifikant häufiger [15]. Matthews et al. konnten zeigen, dass das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht durch den Eingriff als solchen (Hysterektomie ± beidseitige Adnexektomie) beeinflusst wurde [16].

Von diesem erhöhten Risikoniveau kommend, war in der WHI-Studie bei Frauen nach Hysterektomie unter Östrogen-Monotherapie das Risiko für koronare Ereignisse nicht signifikant verändert – weder in der Interventions- noch in der Postinterventionsphase (HR von 0,94 bei CEE vs. Placebo während beider Phasen) [12]. Nach Altersstratifizierung war das Risiko bei jüngeren Frauen im Vergleich zur Placebogruppe verringert, wenn auch nicht signifikant [12].

Für Frauen unter kombinierter Hormontherapie (CEE + MPA) lag das Risiko während der Interventionsphase für das Auftreten koronarer Ereignisse bei (HR) 1,18 (95 % CI 0,95 – 1,45). Im ersten Jahr der Therapie war das Risiko in

der Therapiegruppe erhöht (HR 1,80; 95 % CI 1,08 – 2,99) [12]. Hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität gab es keine Unterschiede zwischen den HT- und Placebogruppen: 8,9 % in der HT-Gruppe vs. 9,0 % in der Placebogruppe (HR 1,00; 95 % CI 0,92 – 1,08; $p = 0,98$) [13].

Bei Patientinnen mit moderatem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen kann transdermale HT versucht werden, da thromboembolische Ereignisse darunter verringert sind (s. nächster Abschnitt).

Merke

Bei Patientinnen mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, z. B. bei Zustand nach Myokardinfarkt, bei peripherer Atherosklerose, zerebrovaskulärer Erkrankung oder abdominalem Aortenaneurysma ist HT kontraindiziert.

Thromboembolische Ereignisse

In einer US-kanadischen Auswertung wurde das Auftreten von Thromboembolien bei 54 000 Frauen (im Durchschnitt 48,9 Jahre) mit oraler oder transdermaler Hormontherapie untersucht [17]. Unter den 27 000 Frauen

mit transdermaler HT kam es über knapp 7 Jahre zu 115 Thromboembolien. In der gleich großen Gruppe mit oraler Östrogen-Monotherapie waren es 164 Ereignisse. Das absolute Risiko betrug also in dieser relativ jungen Kohorte 0,43 % mit transdermaler Therapie und 0,61 % mit oraler Behandlung. Das relative Risiko war transdermal mit 0,72 (95 % CI 0,57 – 0,91) geringer [17].

Die ESTHER-Studie untersuchte das Risiko einer Re-Thrombose an 1023 postmenopausalen Frauen mit stattgehabter Thrombose. In den knapp 6,6 Jahren nach Absetzen der Antikoagulation kam es jährlich bei 1,1 % der Frauen zu einem Thromboserezidiv, insgesamt waren dies 77 Re-Thrombosen. 130 der Frauen hatten eine Hormontherapie, dabei war das Risiko für eine Re-Thrombose 6-mal höher unter oraler HT als unter transdermaler HT. Allerdings waren es nur 10 Frauen, die eine orale HT erhielten [18].

Merke

Thrombose ist die häufigste Komplikation unter Hormontherapie.

Das Risiko für das Auftreten einer Lungenembolie war in beiden WHI-Studien während der Interventionsphase erhöht. Unter CEE + MPA war es signifikant erhöht mit einer HR von 1,98, in der Östrogen-Mono-Studie nicht signifikant. Alter und Abstand zur letzten Periode hatten keinen Einfluss auf das Risiko [12].

Mammakarzinom

Der Zusammenhang zwischen HT und Mammakarzinom wurde in 3 großen Studien untersucht. Alle 3 fanden eine milde Erhöhung des Risikos in der Dimension von 8 – 13 zusätzlichen Brustkrebsdiagnosen je 10 000 Anwenderinnen/Jahr. Zugrunde lag ein Basisrisiko von kumulativ 50 von 1000 Frauen ohne Hormontherapie, die bis zum Alter von 65 Jahren eine Brustkrebsdiagnose erhalten. Dauer und Art der HT modulieren dieses Risiko: Erst nach mehr als 5-jähriger Therapie stieg das Risiko klinisch signifikant an (RR > 1,2) – in den WHI-Studien wie auch in der Million Women Study hatten viele Teilnehmerinnen bereits Jahre vor Studienbeginn HT eingenommen. Zu beachten ist, dass auch Adipositas das Brustkrebsrisiko erhöht.

Für die alleinige Östrogentherapie bleibt die Datenlage kontrovers: Beobachtungsstudien zeigten ein erhöhtes Mammakarzinom-Risiko bei oraler oder transdermaler Estradiol-Therapie, wenn diese bei erst neu menopausalen Frauen initiiert wird [4]. Die WHI-Studie fand unter konjugierten equinen Östrogenen (Mono) bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren kein erhöhtes Risiko (HR 0,79; 95 % CI 0,61 – 1,02). In der Postinterventions- und Follow-up-Phase kam es sogar zu einer signifikanten Risikoreduktion um 21 % (HR 0,79; 95 % CI 0,65 – 0,97) [12]. Al-

lerdings waren 30 % der Frauen nach Hysterektomie auch bereits prämenopausal beidseits ovariectomiert worden, was das Risiko für Brustkrebs (auch durch Androgene aus dem postmenopausalen Ovar) senkt.

Für die kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie zeigte sich das Mammakarzinom-Risiko erhöht – dies besonders bei sehr frühem Beginn nach der letzten Regelblutung und kontinuierlich-kombiniertem Therapieregime (HR für CEE + MPA vs. Placebo: 1,24; 95 % CI 1,01 – 1,53) [12].

Die Auswertungen hinsichtlich Brustkrebsmortalität fielen ähnlich aus: In der CEE+MPA-Gruppe lag die HR bei 1,44 (95 % CI 0,97 – 2,15; p = 0,07). In der CEE-Mono-Gruppe betrug sie 0,55 (95 % CI 0,33 – 0,92; p = 0,02) verglichen mit Placebo [13]. Tod durch Brustkrebs war 13 Jahre nach Hormontherapie nicht häufiger als ohne HT (► **Abb. 1**).

INFO

Verschiedene Gestagene

Haben unterschiedliche Gestagene als Bestandteil der HT Einfluss auf das Mammakarzinom-Risiko? Die prospektive französische E3N-Studie beobachtete 8 Jahre lang 54 548 postmenopausale Frauen, die bis 1 Jahr vor Beginn der Studie keine HT eingenommen hatten. Über eine mittlere Follow-up-Zeit von 5,8 Jahren traten 948 invasive Brustkrebserkrankungen auf. Das Risiko war bei Einnahme einer HT verglichen mit Nichteinnahme erhöht: relatives Risiko 1,2; 95 % CI 1,1 – 1,4 (relatives Risiko bei Östrogen-Monotherapie: 1,1; 95 % CI 0,8 – 1,6 und relatives Risiko bei Östrogen-Gestagen-Therapie: 1,3; 95 % CI 1,1 – 1,5). Gestagene, die chemisch aus der Nortestosteron-Reihe stammten, erhöhten das Risiko dabei signifikant stärker als mikronisiertes Progesteron: relatives Risiko 1,4 (95 % CI 1,2 – 1,7) vs. 0,9 (95 % CI 0,7 – 1,2) [19].

Merke

Eine Mammakarzinom-Erkrankung in der Anamnese stellt eine Kontraindikation für eine Hormontherapie dar.

Bei Frauen mit BRCA-Mutation, die stärker zu Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinomen neigen, ist eine Hormontherapie, z. B. nach prophylaktischer Adnexektomie, nach sorgfältiger Aufklärung und unter Berücksichtigung anderer Faktoren möglich.

Endometriumkarzinom

Endometriumkarzinome treten bei unopponierter Östrogengabe über 10 Jahre häufiger auf [7]. Deshalb muss bei Frauen mit Uterus die Kombination mit einem Gestagen

über 12–14 Tage pro Zyklus, mindestens alle 3 Monate, obligatorisch erfolgen.

Die kontinuierlich kombinierte Gabe von konjugierten equinen Östrogenen und MPA war über einen Beobachtungszeitraum von 13 Jahren mit einer Verringerung des Endometriumkarzinom-Risikos assoziiert (HR 0,58; 95 % CI 0,40–0,86) [12].

Eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie an 2491 Patientinnen (1038 mit Endometriumkarzinom vs. 1453 ohne) zeigte ebenfalls keine Erhöhung des Endometriumkarzinom-Risikos bei kontinuierlich kombinierter Hormontherapie. Bei Langzeiteinnahme (≥ 6 Jahre) einer sequenziellen Kombination mit einem Gestagen fand sich jedoch eine Risikoerhöhung um das 2-Fache (95 % CI 1,2–3,5) [20].

Zusammenfassung Risiken

Die zusätzlichen Erkrankungsrisiken während der Therapie und die verhinderten Erkrankungen durch Hormone in den WHI-Studien wurden für 7 Risiken gegenübergestellt: koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, Lungenembolie, Mammakarzinom, kolorektales Karzinom, Schenkelhalsfraktur, Tod aus anderer Ursache. Dies ergab für kombinierte Hormontherapie ein Summenrisiko von 2/1000/Jahr, für Östrogen-Monotherapie ein Summenrisiko von 2/10 000/Jahr. Diese Gesamtbewertung galt für eine im Mittel 63-jährige weibliche Studienpopulation ohne Ansehen von Risikofaktoren.

Für eine konkrete Darstellung von Absolutrisiken ist die S3-Leitlinie zur Hormontherapie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe eine gute Referenz [21]. Dem Balance-Sheet der Leitlinien am Ende der Langfassung (13.4., S. 47–49 sind entsprechende Daten zu entnehmen, u. a. auch zu

- Gallenwegserkrankungen (eine zusätzliche Diagnose je 323 bzw. 500 Jahrestherapien mit Östrogen-Mono- bzw. kombinierter Hormontherapie),
- Demenz,
- Ovarialkarzinom u. a. m.

Management in speziellen Situationen

Mammakarzinom

Viele Patientinnen mit Mammakarzinom erleben menopausale Symptome während der Therapie. Östrogenmangelsymptome (z. B. vulvovaginale Atrophie mit Trockenheit, Dyspareunie, Arthralgie, Knochendichteverlust) bei Frauen nach Brustkrebserkrankung treten in 79–95 % auf. Sie sind somit häufiger als bei Frauen ohne Brustkrebserkrankung [5].

Merke

Milde vasomotorische Symptome bessern sich mit den bereits genannten Lebensstiländerungen wie Vermeidung auslösender Faktoren, sportliche Betätigung und Gewichtsreduktion.

Der Effekt von HT bei Mammakarzinom-Patientinnen wurde in mehreren randomisiert-kontrollierten Studien untersucht. Die Studie „Hormonal Replacement After Breast Cancer – Is it Safe? (HABITS)“ mit 898 Frauen untersuchte Östrogen \pm Norethisteron versus Placebo und fand eine HR für Mammakarzinom-Rezidive von 2,2 (95 % CI 1,0–5,1) [5]. In der LIBERATE-Studie zu Tibolon versus Placebo nach Mammakarzinom mit 3098 Frauen war das Risiko für Wiederauftreten in der Tibolon-Gruppe erhöht (HR 1,40; 95 % CI 1,14–1,70) [5]. Lediglich die Stockholm-Studie mit 844 Patientinnen zeigte bei der Untersuchung von Östrogen \pm MPA versus Placebo kein erhöhtes Rezidivrisiko (HR 0,82; 95 % CI 0,35–1,9) [5]. Hormontherapie bei Mammakarzinom-Patientinnen ist somit nur in Erwägung zu ziehen

- bei therapierefraktären schweren vasomotorischen Symptomen,
- dringendem Wunsch der Patientin und
- nach ausführlicher Aufklärung über die möglichen Risiken mit schriftlicher Dokumentation.

PRAXISTIPP

Medikamentöse Alternativen

Eine Alternative zur Behandlung moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome sind Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI). Auch hierunter wird eine Reduktion der Häufigkeit und Schwere der vasomotorischen Symptome um ca. 70–80 % berichtet, wobei ca. 30 % dem Placeboeffekt zugesprochen werden [5]. Zur Behandlung nächtlicher Hitzewallungen und Schlafstörungen kann Gabapentin eine Stunde vor der Nachtruhe, bei vasomotorischen Beschwerden am Tage Paroxetin eingesetzt werden [5].

Diabetes mellitus

Östrogen hat positive Auswirkungen auf den Insulin-Stoffwechsel, den Energieumsatz des Körpers und die Fettverteilung. So wirkt es direkt auf die Insulin-Signalwege in insulinsensitivem Gewebe, auf die pankreatischen Beta-Zellen und somit auf die Insulinfreisetzung und auf die hepatische Glukoseproduktion [22]. Mit dem Rückgang der Östrogene in der Postmenopause gehen diese Effekte verloren. Ab dem 40. Lebensjahr sinkt zudem der Kalorienbedarf des Körpers bei häufig gleichbleibender Kalorienzufuhr. Der Anteil an Körperfett steigt, insbesondere das Bauchfett nimmt zu, während gleichzeitig die Muskelmasse abnimmt. Dies beeinträchtigt In-

sulinsensitivität und Glukosestoffwechsel. Bei Frauen mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes treten die Wechseljahre einige Jahre früher ein als bei Frauen ohne Diabetes. Die self-reported Prävalenz von Typ-2-Diabetes war bei Frauen unter HT um 14–19% geringer als bei Frauen ohne HT [12].

Merke

Nüchtern-Blutzucker- sowie HbA1c-Werte bei Frauen mit einem vorbestehenden Typ-2-Diabetes waren unter oraler Hormontherapie niedriger als bei Frauen mit Diabetes ohne HT [23].

KERNAUSSAGEN

- Bis zu 80% aller Frauen haben während der menopausalen Transition vasomotorische Beschwerden. Bei ca. 30% der Betroffenen reichen nicht medikamentöse Strategien gegen die Beschwerden nicht aus.
- Ursache für klimakterische Beschwerden in der Perimenopause ist nicht das bloße Östrogendefizit, sondern starke und plötzliche Schwankungen im Östrogenspiegel.
- Neue Daten aus den WHI-Studien zeigen sehr ähnliche Mortalitätsraten mit und ohne Hormontherapie (HT). Vorwürfen der Lebensgefährlichkeit einer HT bzw. auch ihrem Vorenthalten ist damit die Grundlage entzogen.
- Trotz präventiver Effekte (z. B. weniger Frakturen) stellt die Linderung klimakterischer Beschwerden die Hauptindikation einer HT dar.
- Bei erhöhtem Thromboserisiko, metabolischem Syndrom oder anamnestischer Gallenblasenerkrankung ist transdermale HT günstiger.
- Das Risiko für eine Mammakarzinom-Diagnose, die ohne HT nicht gestellt worden wäre, steigt erst nach 5 Jahren Anwendungsdauer klinisch signifikant an.
- Für viele berufstätige Frauen ist es von existenzieller Bedeutung, ihre alltägliche Funktionskraft zu erhalten, die durch Schlaflosigkeit und andere Wechseljahresbeschwerden vehement bedroht werden kann.
- HT bietet eine gute Möglichkeit, bei klimakterischen Beschwerden zu helfen. Therapeutischer Nihilismus ist nicht angebracht.

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Prof. Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss, München.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren



Sophie Meyer

Dr. med., Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe. Clinical Fellow in der gynäkologischen Endokrinologie der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde der TU München nach FA-Zeit in der UFK Heidelberg, derzeit in Elternzeit.



Vanadin Seifert-Klauss

Prof. Dr. med., Leitende Oberärztin Poliklinik und Endokrinologie der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Technische Universität München. Leiterin der Arbeitsgruppe „Gynäkologische Endokrinologie“ und des Osteoporosezentrums.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
Technische Universität München
Ismaninger Straße 22
81675 München
vanadin.seifert-klauss@tum.de

Literatur

- [1] Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *JCEM* 2012; 97: 1159–1168
- [2] Sarri G, Davies M, Lumsden MA, Guideline Development Group. . Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. *BMJ* 2015; 351: h5746
- [3] Avis NE, Crawford SL, Greendale G et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 531–539
- [4] 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
- [5] Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR et al. Managing menopausal symptoms and associated clinical issues in breast cancer survivors. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3647–3661
- [6] [No authors listed]. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015; 22: 1155–1172; quiz 1173–1174

- [7] Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (1): s1 – s66
- [8] Hitchcock CL, Prior JC. Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms – a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2012; 19: 886–893
- [9] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators 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
- [10] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Women’s Health Initiative Steering Committee et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701 – 1712
- [11] Prior JC, Seifert-Klauss VR, Giustini D et al. Estrogen-progestin therapy causes a greater increase in spinal bone mineral density than estrogen therapy – a systematic review and meta-analysis of controlled trials with direct randomization. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2017; 17: 146 – 154
- [12] Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women’s Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353 – 1368
- [13] Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women’s Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2017; 318: 927 – 938
- [14] Seifert-Klauss V, Kiechle M. Neue Erkenntnisse zur Hormonersatztherapie. *Bayerisches Ärzteblatt* 2006; 11: 542 – 546
- [15] Laughlin-Tommaso SK, Khan Z, Weaver AL et al. Cardiovascular risk factors and diseases in women undergoing hysterectomy with ovarian conservation. *Menopause* 2016; 23: 121 – 128
- [16] Matthews KA, Gibson CJ, El Khoudary SR et al. Changes in cardiovascular risk factors by hysterectomy status with and without oophorectomy: Study of Women’s Health Across the Nation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 191 – 200
- [17] Laliberté F, Dea K, Duh MS et al. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause* 2011; 18: 1052 – 1059
- [18] Olié V, Plu-Bureau G, Conard J et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011; 18: 488 – 493
- [19] Fournier A, Berrino F, Riboli E et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448 – 454
- [20] Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 139.e1–7
- [21] S3-Leitlinie Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause. AWMF-Registernummer 015 – 062. September 2009. Im Internet: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-062.html>; Stand: 14.08.2018
- [22] Gupte A, Pownall H, Hamilton D. Estrogen: An emerging regulator of insulin action and mitochondrial function. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 916585
- [23] Mauvais-Jarvis F, Manon JE, Stevenson JC et al. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocr Rev* 2017; 38 (3): 173 – 188

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0441-4540>
 Dtsch Med Wochenschr 2018; 143: 1636–1647
 © Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York
 ISSN 0012-0472

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter cme.thieme.de/hilfe eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter eref.thieme.de/CX9KCUI oder über den QR-Code kommen Sie direkt zum Artikel zur Eingabe der Antworten.

VNR 2760512018154653752



Frage 1

Welche Aussage zu den Wechseljahren ist *richtig*?

- A Das Durchschnittsalter bei der Menopause in Deutschland liegt bei 48 Jahren.
- B Die Postmenopause beginnt definitionsgemäß nach 6-monatiger Amenorrhö.
- C Vorerkrankungen, Strahlenexposition, Rauchen und Medikamente haben keinen Einfluss auf den Zeitpunkt der Menopause.
- D Bei ca. 10 % der Frauen tritt die letzte spontane Regelblutung bereits vor dem 40. Lebensjahr auf.
- E In der späten Perimenopause treten Zykluslängen von ≥ 60 Tagen auf.

Frage 2

Welche Aussage zu Hormonveränderungen während der menopausalen Transition ist *richtig*?

- A Die abnehmende Inhibin-Produktion im älter werdenden Ovar führt zu Östrogenabfall.
- B Die FSH-bedingte endogene Überstimulation der Granulosazellen im Ovar führt zu einer vermehrten Östrogenproduktion, insbesondere in der zweiten Zyklushälfte.
- C Brustspannen und Wassereinlagerungen sind Ausdruck eines Östrogenmangels.
- D Schwankungen in der Östrogenkonzentration sind ausschließlich auf die zugeführten Hormonpräparate zurückzuführen.
- E Perimenopausale ovarielle Funktionszysten müssen in jedem Fall operiert werden.

Frage 3

Welcher ist der häufigste Grund, aus dem Frauen eine Hormonersatztherapie beenden?

- A Herzinfarkt
- B Brustkrebs
- C Durchbruchblutungen unter kontinuierlicher Hormontherapie
- D Thrombosen
- E Frakturen

Frage 4

Welche Aussage zum Nutzen einer Hormontherapie (HT) ist *richtig*?

- A Die Frequenz von Hitzewallungen kann durch eine HT kaum beeinflusst werden.
- B Patientinnen unter HT leiden signifikant häufiger unter Schlafstörungen.
- C HT zeigt keinen Effekt auf Symptome wie Gelenksteifigkeit und -schmerzen.
- D Die Prävalenz von Typ-2-Diabetes ist bei Frauen unter HT um 14 – 19 % höher als bei Frauen ohne HT.
- E Bei trockenen Schleimhäuten und rezidivierenden vaginalen und Harnwegsinfektionen kann eine lokale HT mit Estriol vorbeugend wirken.

Frage 5

Welche Erkrankungen treten unter einer HT seltener auf?

- A Wirbelkörperfrakturen
- B Herzinfarkte bei Frauen zwischen 70 und 79 Jahren
- C Vaginalkarzinome
- D Kolonkarzinome bei Östrogen-Monotherapie
- E Gallenblasenerkrankungen

Frage 6

Was stellt keine Kontraindikation für eine kombinierte HT dar?

- A Zustand nach Schlaganfall
- B Zustand nach Lungenembolie
- C Zustand nach hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom
- D Zustand nach Herzinfarkt
- E Zustand nach Kolonkarzinom

► Weitere Fragen auf der folgenden Seite...

Frage 7

Welche Aussage zu HT und Endometriumkarzinom-Risiko ist *richtig*?

- A Unter kombinierter Therapie mit Östrogen und Gestagen steigt bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren das Auftreten von Endometriumkarzinomen um 35 %.
- B Das Risiko für das Auftreten von Endometriumkarzinomen ist bei unopponierter Östrogengabe über einen Zeitraum von 2 Jahren um das 9,5-Fache erhöht.
- C Bei Frauen mit Uterus sollte bei Östrogentherapie eine Kombination mit einem Gestagen über 12 – 14 Tage pro Zyklus, mindestens alle 3 Monate, erfolgen.
- D Die kontinuierlich kombinierte Hormontherapie reduziert das Endometriumkarzinom-Risiko auf 0 %.
- E Östrogen-Monotherapie schützt auch vor Endometriumkarzinom.

Frage 8

Welche Aussage zu HT und Mammakarzinom-Risiko ist *richtig*?

- A Durch Adipositas wird das Brustkrebsrisiko erniedrigt.
- B Unter kombinierter Östrogen-Gestagen-Therapie ist das Mammakarzinom-Risiko erniedrigt.
- C Das Risiko für eine Mammakarzinom-Erkrankung unter kombinierter Östrogen-Gestagen-Therapie bleibt nach Absetzen der Therapie erhöht.
- D Die E3N-Studie zeigte, dass verschiedene Gestagene als Bestandteil der HT keinen Einfluss auf das Mammakarzinom-Risiko haben.
- E Bei Frauen mit Hochrisikokonstellation, beispielsweise BRCA-Mutation, ist eine HT nach Nutzen-Risiko-Abwägung und sorgfältiger Aufklärung möglich.

Frage 9

In welcher Größenordnung liegt das durchschnittliche Summenrisiko pro Anwendungsjahr, durch Nebenwirkungen der HT einen gesundheitlichen Nachteil zu erleiden?

- A 2/1000 bis 2/10 000
- B 2/100
- C 10/100
- D 26 %
- E 40 %

Frage 10

Welche Aussage zur Mortalität im 18-Jahres-Follow-up der WHI-Studien ist *falsch*?

- A Die meisten Todesfälle jährlich traten in allen Altersgruppen unter den hysterektomierten Frauen ohne HT auf.
- B Unter den Frauen nach Hysterektomie, die mit 50 – 59 Jahren eine Östrogen-Monotherapie begannen, war die Zahl der Todesfälle vermindert.
- C Ein Therapiebeginn nach 70 Jahren verminderte die Todesfälle durch Krebs.
- D Frauen, die zwischen 60 und 69 Jahren mit HT beginnen, haben dadurch keinen positiven Effekt auf ihr kardiovaskuläres Risiko.
- E In beiden Studien zusammen war die Mortalität 27,1 % nach HT versus 27,6 % nach Placebo.