

Redaktion

C. Banz, Lübeck
 K. Diedrich, Lübeck
 L. Kiesel, Münster
 O. Ortmann, Regensburg

A. Schwenkhagen^{1,2} · K. Schaudig^{1,2} · C. Banz² · K. Diedrich²

¹ Praxis für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
 Gynaekologicum Hamburg

² Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universität Schleswig-Holstein,
 Campus Lübeck

Hormontherapie in den Wechseljahren

Woher kommen wir? Wohin gehen wir?

In den letzten 100 Jahren hat sich die Lebenserwartung von Frauen in der westlichen Welt dramatisch verlängert. Um 1900 lag die mittlere Lebenserwartung für Frauen noch bei etwa 45–50 Jahren. Viele Frauen erlebten die Wechseljahre nicht, da sie lange vorher, oft im Zusammenhang mit Schwangerschaft und Geburt, starben. Für ein im Jahr 2004 geborenes Mädchen beträgt die mittlere Lebenserwartung 81,5 Jahre, für die nächsten Jahrzehnte wird eine weitere Zunahme der Lebenserwartung prognostiziert. Anders als früher haben Frauen damit nach der Menopause in vielen Fällen noch ein Drittel bis die Hälfte ihres Lebens vor sich. Auch wenn es bei früher deutlich kürzerer Lebenserwartung immer schon Frauen gab, welche die Wechseljahre erreicht und auch deutlich überschritten haben, Lebensentwurf und -perspektive waren damals aber sicher anders als heute. Viele Frauen starten in diesem Alter noch mal richtig durch, machen noch mal einen Karrieresprung, andere haben vielleicht erst kurz zuvor ihr erstes Kind bekommen. Klimakterische Beschwerden können in dieser Phase zu einer großen, die Lebensqualität stark einschränkenden Belastung werden.

Mit der Entdeckung der ovariellen Hormone zu Beginn des letzten Jahrhunderts und den sich daraus ergebenden Behandlungsmöglichkeiten klimakterischer Beschwerden begann die wechselhafte Geschichte der Hormontherapie. Nach dem initial mit großer Naivität geradezu von einem nebenwirkungsfreien Wunder-

mittel zu Gesunderhaltung im Alter ausgegangen wurde, änderte sich das Bild mit Veröffentlichung der ersten für die Hormontherapie ungünstigen Ergebnisse der WHI-Studie (Women's Health Initiative) 2002 dramatisch. Der Präventionsgedanke wurde über Bord geworfen, die Risiken der Therapie in den Vordergrund gestellt. Nutzen und Risiken wurden unter Wissenschaftlern, Ärzten und in den Medien intensiv debattiert – mit z. T. fanatischen Zügen sowohl auf der Seite der Befürworter als auf der Seite der Gegner. Die Gruppe der betroffenen Frauen mit all ihren Beschwerden drohte, in der Diskussion unterzugehen. Viele Frauen brachen die Therapie aus Angst vor Nebenwirkungen ab. Subgruppenanalysen der umstrittenen Studien und neuere Untersuchungen zeichnen heute ein differenzierteres Bild: Eine kurzzeitige Hormontherapie über einige Jahre ist vermutlich für die meisten klimakterischen Patientinnen mit nur geringen Risiken behaftet. In höherem Alter und bei vorbestehenden kardiovaskulären Risiken gilt dies allerdings nicht immer, und in Einzelfällen ergeben sich sogar strikte Kontraindikationen. Im individuellen Fall wird daher vor Einleitung einer Therapie immer eine genaue Abwägung von Nutzen und Risiken erforderlich sein.

Wie alles anfing

Bereits in der Antike machte man sich Gedanken über das offenkundig nicht durch eine Schwangerschaft ausgelöste Ausblei-

ben der Menstruation. Das in der Antike favorisierte Konzept, dass die Menstruation ein für die Gesunderhaltung der Frau dringend notwendiger Prozess sei, der vor allem der Entgiftung diene, hat die wissenschaftliche Literatur und Medizin z. T. noch bis in die Neuzeit hinein beeinflusst [15]. Konsequenterweise wurden die mit dem Ausbleiben der Regelblutung auftauchenden klimakterischen Symptome als Zeichen einer inneren Vergiftung interpretiert. Um die Blutung wieder in Gang zu bringen, wurden verschiedenste Maßnahmen ergriffen: von Fuß-, Sitz- und Schwitzbädern bis zu Körperwickel, Schröpfköpfen und Blutegeln.

Erst 1816 prägte der französische Arzt CPL De Gardanne für das klimakterische Syndrom den Begriff „La ménopause“, den er im Jahr 1821 auf „Ménopause“ verkürzte [11]. Damit war das Problem zwar beschrieben, seine Ursache aber nicht geklärt. Dass Ovarien bzw. Testes wichtig für die Sexualentwicklung waren bzw. dass ihre Entfernung mit dem Verlust der sexuellen Funktion assoziiert war, war schon lange bekannt. Ein typisches Beispiel waren die Eunuchen im frühen Ägypten. Schon 1775 vermutet der Pariser Arzt de Bordeau, dass aus Hoden und Ovarien Botenstoffe freigesetzt würden, die diese Effekte vermitteln. Bewiesen wurden seine Hypothesen aber erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts. Bis dahin wurden eine Vielzahl von zum Teil abenteuerlich anmutenden Experimenten an Tier und Mensch durchgeführt. Besondere Berühmtheit erlangte der Mediziner

A. Schwenkhagen · K. Schaudig · C. Banz · K. Diedrich
Hormontherapie in den Wechseljahren.
Woher kommen wir? Wohin gehen wir?

Zusammenfassung

Bis Ende des letzten Jahrhunderts ging man davon aus, dass man mit einer Hormontherapie (HT) in und nach den Wechseljahren nicht nur das klimakterische Syndrom effektiv behandeln könne, sondern auch altersassoziierten Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Demenz und Osteoporose vorbeugen könne. Große epidemiologische Studien unterstützten diese Hypothese. Anfang dieses Jahrhunderts wurden jedoch die Ergebnisse großer randomisierter placebo-kontrollierter Studien veröffentlicht, die den bis dahin beschworenen präventiven Nutzen nicht in dem gehofften Ausmaß bestätigen konnten. Von einem einzigartigen Medienspektakel begleitet wurde der bis dahin verfolgte präventive Ansatz verlassen. Viele Wissenschaftler schrieben der HT nun ein inakzeptables Risikoprofil zu. Aus Angst vor potenziellen Nebenwirkungen brachen

viele Frauen die HT ab oder begannen sie gar nicht erst. Kürzlich durchgeführte Reanalysen konnten jedoch zeigen, dass das Nutzen-Risiken-Verhältnis entscheidend vom Alter zu Therapiebeginn abhängt. Wird die Behandlung frühzeitig begonnen, d. h. kurz nach Erlöschen der Ovarialfunktion, besteht möglicherweise doch zumindest im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko ein präventiver Nutzen. Heute stehen wir noch vor vielen unbeantworteten Fragen. Eine ausgewogene, Nutzen und Risiken gleichermaßen berücksichtigende Beratung von Frauen mit klimakterischen Beschwerden, die sich hilfeschend an uns Ärzte wenden, ist damit eine Herausforderung geworden.

Schlüsselwörter

Menopause · Hormontherapie · Klimakterisches Syndrom · Geschichte der Menopause

Postmenopausal hormonal therapy. Where do we come from? Where do we go?

Abstract

Until the turn of the century, research indicated that postmenopausal hormonal therapy (HT) was not only helpful for alleviating menopausal symptoms, but it might also prevent the development of diseases associated with age, such as cardiovascular disease, dementia and osteoporosis. Large observational studies supported these hypotheses. However, randomized controlled trials published at the beginning of this century did not confirm many of those benefits seen in the observational trials. Accompanied by spectacular media coverage the enthusiastic preventive approach to use HT was abandoned. HT was considered to have an unacceptable risk profile by many scientists. Afraid of potential risks many women stopped or never started the use of HT. Nevertheless, more recent re-

analysis of the available data suggested that the risk/benefit ratio of HT is critically influenced by the timing of initiation of HT. If given early in menopause, soon after cessation of ovarian function, some preventive benefit is very likely, whereas given later on in life HT may have a negative impact on the development and progression of cardiovascular diseases. Today clinicians are left with many unanswered questions, left with the challenge of balancing the potential benefits and risks when taking care of patients seeking help for menopausal symptoms.

Keywords

Menopause · Hormonal therapy · Climacteric symptoms · History of menopause

Edouard Brown-Séquard. Vor der Société de Biologie berichtete 1889 der damals 72-Jährige über einen Selbstversuch mit injizierten Hodenextrakten, den auch im Lancet publizierte [5]. Sein Fazit: „Die Injektionen haben mich 30 Jahre jünger gemacht.“ Die Laienpresse war begeistert; die Wissenschaft hingegen eher skeptisch: Man vermutete eher autosuggestive Kräfte, als einen pharmakologischen Effekt; zu recht, wie man heute weiß, denn: Der damals verabreichte Hodenextrakt enthielt keine wirksame Hormondosis [9].

Entscheidender waren Experimente mit Ovargewebetransplantationen und Extrakten aus Ovarialgewebe von Kaninchen und Schweinen, die Emil Knauer, Henri Iscovesco sowie schließlich Allen und Doisy zwischen 1896 und 1923 durchführten. Substanzen aus dem „liquor folliculi“, Follikelflüssigkeit, verändern das Vaginalepithel, entdeckten die beiden Letzteren. Aufgrund der geringen Verfügbarkeit des Rohmaterials „Follikelflüssigkeit“ gestaltete sich die weitere Forschung zunächst schwierig, bis 1926 die Chemiker S. Loeve und F. Lange Östrogene im menschlichen Urin entdeckten und etwas später von S. Aschheim größere Mengen im Urin schwangerer Frauen festgestellt wurden. Doisy und seine Studenten isolierte in den Folgejahren erstmals Östron in kristalliner Form aus dem Urin von Schwangeren [12]. Fast zeitgleich gelang dies auch dem deutschen Biochemiker A. Butenandt, der 1939 für seine Arbeit über Sexualsteroiden mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde. Damit war die Grundlage für die Kommerzialisierung von Sexualhormonen geschaffen worden.

1929: Beginn der kommerziellen Hormontherapie

Im Jahr 1929 kam „Progynon“ auf den Markt, zunächst als ein Plazentaextrakt, später aus dem Urin werdender Mütter [6]. Wenig später folgten „Amniontin“ und „Emmenin“. Bereits Anfang der 1930er-Jahre gab es erste Publikation, die über eine erfolgreiche Behandlung klimakterischer Beschwerden mit diesen Präparaten berichten [4]. In den Anfängen der Herstellung von Östrogenpräparaten lag das Grundproblem in der nur geringen Verfügbarkeit der Aus-

gangssubstanz: Urin schwangerer Frauen. Bernhard Zondek's bereits 1930 gemachte Entdeckung, dass im Urin schwangerer Stuten in großen Mengen Östrogene enthalten waren, brachte schließlich den Durchbruch in Forschung und Kommerzialisierung: 1941 wurde das erste oral verfügbare Östrogen „Premarin“ in Kanada, 1942 in den USA auf den Markt gebracht. Namengebend war dabei der Ursprung der Östrogene: konjugierte Östrogene extrahiert aus dem Urin schwangerer Stuten („PREgnant MAREs urINE“). In diesem Zusammenhang wird auch berichtet, dass als Forschungsobjekte zumindest zeitweilig nicht nur Stuten, sondern auch die Zebras des Berliner Zoos zum Einsatz gekommen sein sollen [19]. Während in Deutschland bzw. Europa der Schwerpunkt der weiteren Forschungsarbeit in den folgenden Jahren auf der Entwicklung von reinen Östradiolpräparaten lag, fokussierte man sich in Nordamerika auf die Behandlung mit den oben genannten Östrogengemischen aus dem Urin schwangerer Stuten, den sogenannten „konjugierten equinen Östrogenen“, kurz CEE. Diese bereits in der Kinderstube der Forschung zur Hormontherapie angelegten Unterschiede zwischen Nordamerika und Europa haben in den folgenden Jahren nachhaltig Einfluss auf die Gestaltung der Studien zur Behandlung klimakterischer Beschwerden gehabt. Fast all die großen im nordamerikanischen Raum geplanten und durchgeführten Studien deren Resultate seit Ende der 1990er-Jahre zu hitzigen und auch sicher notwendigen Diskussionen über Nutzen und Risiken der Hormontherapie geführt haben, wurden mit CEE durchgeführt.

Im Jahr 1934 gelang es, auch kristallines Progesteron zu isolieren. Doch die Herstellung größerer Mengen war sehr schwierig und kostspielig, für die Gewinnung von wenigen Milligramm Progesteron wurden zehntausende Corpora lutea von Schweinen benötigt. Einfacher wurde es erst, als es Russel Marker 1943 gelang, Progesteron über Vorstufen aus der mexikanischen Yams-Wurzel zu synthetisieren. Das Problem dieses Präparates war seine schlechte orale Verfügbarkeit. Erst 1951 wurde diese Schwierigkeit mit der Entwicklung und Patentierung des ersten synthetischen Gestagens Norethindron durch

Carl Djerassi, Luis Miramontes und George Rosenkranz, die bei der Firma Syntex in Mexiko City forschten, gelöst.

1966: Der Triumphzug der Hormone oder „Femine forever“

In den darauf folgenden Jahren trat die Hormontherapie in und nach den Wechseljahren einen einzigartigen Siegeszug an. Der New Yorker Gynäkologe Robert A. Wilson wurde zur Galionsfigur dieser Bewegung. Er veröffentlichte 1963 zusammen mit seiner Frau Thelma, einer überzeugten Hormonanwenderin, in der Zeitschrift der Amerikanischen geriatrischen Gesellschaft eine Arbeit mit dem Titel „The fate of the non treated postmenopausal women: a plea for the maintenance of adequate estrogen from puberty to the grave“ ([26]; „Das Schicksal der nicht behandelten postmenopausalen Frauen: ein Plädoyer für den Erhalt adäquater Östrogenspiegel von der Pubertät bis zum Grab“). Etwa später folgte ein weiterer Artikel mit dem Titel „The obsolete menopause“ ([27]; „Die obsolete Menopause“). Im Jahr 1966 wurde sein Buch „Feminine forever“ publiziert, ein Bestseller, der den weiteren Verlauf der Geschichte der Hormontherapie in Wechseljahren beeinflusste wie kein zweiter [28]. Wilson ließ keine Zweifel an der zwingenden Notwendigkeit einer Östrogentherapie:

Vom biologischen Gesichtspunkt aus kann eine Östrogentherapie kaum als etwas angesehen werden, was den natürlichen Lebensstatus verändert... sie stellt vielmehr die natürliche Harmonie zwischen dem Alterungsprozess und der Lebenserwartung wieder her, die durch die längere Lebensspanne... gestört ist. Dies ist bei unbehandelten Frauen – den vorzeitig gealterten Kastraten – der Fall – und das ist unnatürlich.

Es ging nicht mehr nur um die Behandlung von Wechseljahrsbeschwerden, sondern um viel mehr: den Erhalt von Gesundheit und allgemeinem Wohlbefinden und die Prävention von Krankheiten. Östrogene als Jungbrunnen für Jugendlichkeit, Attraktivität, Gesundheit und guten Sex.

Eine wahre Flut von Verschreibungen setzte ab Beginn der 1980er-Jahre ein. Es wurden – weitgehend unabhängig davon,

ob klimakterische Beschwerden vorhanden waren oder nicht – bis in die 1990er-Jahre im großen Stil Hormone verordnet. Millionen von Frauen nahmen sie ein. Man war allseits der Ansicht, eine möglichst langfristige Anwendung von (nicht zu niedrig dosierten) Hormonen würde in vielerlei Hinsicht präventiv wirksam sein und altersassoziierten Erkrankungen, z. B. Osteoporose, Herzinfarkt und Schlagfall oder der Entwicklung einer Demenz, vorbeugen bzw. diese verhindern. Pauschal wurde einem globalen Nutzen der Hormonbehandlung ausgegangen. Eine präventive Anwendung von Hormonen wurde auch von vielen Fachgesellschaften empfohlen. „Hormone wie Smarties für möglichst alle Frauen – möglichst lange!“ schien das ungeschriebene Motto zu sein. Unterstützt wurde dieses Vorgehen durch eine große Zahl von Studien, allen voran der „Nurses Health Study“ mit mehr als 100.000 Teilnehmerinnen. Die Ergebnisse dieser Studie schienen die Vermutung, dass Frauen von einer Hormontherapie nur profitieren können, zu bestätigen. Von nennenswerten Nebenwirkungen wurde lange Zeit nicht ausgegangen.

1996: Erste Risiken werden dokumentiert

Im Jahr 1996 wurden die ersten Warnmeldungen im Lancet publiziert: Bei mit Hormonen behandelten Frauen waren vermehrt Thromboembolien beobachtet worden; das Risiko unter laufender Hormontherapie wurde als zwischen 2,3- und 3,9-fach erhöht angegeben [10, 14, 18]. In einer Subanalyse der HERS-Studie, aber auch in der WHI-Studie bestätigten sich diese Ergebnisse später auch im Rahmen prospektiv randomisierter placebo-kontrollierter Studien.

Eine 1997 auch im Lancet veröffentlichte Reanalyse der bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten machte einen den Zusammenhang zwischen HRT und Mammakarzinomen deutlich [7]: Bei Einnahme von Sexualsteroiden in der Postmenopause wurde eine jährliche Erhöhung des relativen Risikos von 1,023 (95%-KI 1,011–0,036) errechnet. Nach einer 11-jährigen Anwendung von Hormonen ergab sich eine Risikoerhöhung von 35%. In absoluten Zahlen ausgedrückt bedeutet dies 2

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Ergebnisse der WHI-Studie (Hazard Risk). (Mod. nach [2, 23])

Risiko	CEE + MPA	CEE mono
Invasiver Brustkrebs	1,26 (1,00–1,59)	0,77 (0,59–1,01)
Nichtinvasiver Brustkrebs	1,13 (n.s.)	
Koronare Herzerkrankung	1,29 (1,02–1,63)	0,91 (0,75–1,12)
Schlaganfall	1,41 (1,07–1,85)	1,39 (1,10–1,77)
– Tödlich	1,20 (0,58–2,50)	1,13 (0,54–2,34)
– Nicht tödlich	1,50 (1,08–2,08)	1,39 (1,05–1,84)
Lungenembolie	2,13 (1,39–3,25)	1,34 (0,87–2,06)
Thrombose	2,07 (1,49–2,87)	1,47 (1,04–2,08)
Hüftfraktur	0,66 (0,45–0,98)	0,61 (0,41–0,91)
Darmkrebs	0,63 (0,43–0,92)	1,08 (0,75–1,55)

Tab. 2 Ergebnisse der WHI-Studie in absoluten Zahlen. (Mod. nach [2, 23])

Auf 10.000 Frauen gerechnet traten in der behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe pro Jahr auf:	
CEE mono Arm / CEE + MPA Arm	
+ 8 / - 7	Invasive Mammakarzinome
+ 7 / - 5	Koronare Herzerkrankung / Infarkte
+ 8 / + 12	Schlaganfälle
+ 18 / + 7	Thromboembolien
- 5 / - 6	Hüftfrakturen
- 6 / + 1	Kolonkarzinome

zusätzliche Fälle bei Einnahme von Hormonen bis zu 5 Jahren, 6 zusätzliche Fälle bei Einnahme bis zu 10 Jahren und 12 zusätzliche Fälle bei einer Einnahmedauer von bis zu 15 Jahren. Zugrundegelegt wurde diesen Berechnungen eine Mammakarzinominzidenz von 45 Fällen bei 1000 Frauen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren.

Über lange Jahre war die Hoffnung, durch eine Hormontherapie eine kardiovaskuläre Prävention zu erreichen, einer der Hauptgründe dafür, eine Hormontherapie in den Wechseljahren zu beginnen und danach über viele Jahre hinweg bis ins hohe Alter weiter fortzusetzen, denn: Die bis dahin durchgeführten Beobachtungsstudien legten den Schluss nahe, dass eine Östrogeneinnahme die Inzidenz koronarer Herzerkrankungen bei postmenopausalen Frauen um 35–50% senken kann. Dies schien auch biologisch plausibel, da unter einer oral angewandten Östrogen-therapie Veränderungen des Lipidprofils mit einem HDL-Anstieg und LDL-Abfall beobachtet wurden. Noch 1997 kamen Grodstein et al. [13] im New England Journal of Medicine zu dem Schluss, dass „im Schnitt die Mortalität von Frauen, die postmenopausal Hormone verwendeten, geringer war als die von Nichtanwende-

rinnen.“ Im Hinblick auf die Prävention koronarer Herzerkrankungen heißt es: „Der Überlebensvorteil nimmt bei längerer Anwendung ab und ist geringer bei Frauen mit einem niedrigen Risiko für koronare Herzerkrankung“. Die 1998 publizierten Daten zur HERS-Studie [17] belegten jedoch, dass eine kombinierte HRT mit 0,625 CEE und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat keine Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bewirkt.

➤ Eine kombinierte HRT bewirkt keine Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse

Nicht nur konnte kein protektiver Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen werden, die Myokardinfarktrate der hormonbehandelten Gruppe war sogar im ersten Behandlungsjahr etwas höher als in der Placebogruppe, diese Differenz war allerdings nicht statistisch signifikant. Es blieb zunächst jedoch die Hoffnung, dass sich im Rahmen der WHI-Studie, die Anfang der 1990er-Jahre als Studie zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse konzipiert worden war, doch günstige Effekte der Hormontherapie auf das Herz-Kreislauf-System zeigen würden.

Juli 2002: Mehr Schaden als Schutz?

Im Juli 2002 führte der vorzeitige Abbruch des Östrogen-Gestagen-Kombinationsarms der WHI-Studie nach 5,2 Jahren zu einer eindeutigen Trendwende bei der Handhabung einer Hormonersatztherapie. Eine Interimsanalyse der Studienergebnisse hatte gezeigt, dass in der mit MPA und CEE behandelten Gruppe mehr Brustkrebsfälle als in der Placebogruppe beobachtet wurden. Auch wenn diese relative Risikoerhöhung nicht statistisch signifikant war, so war damit doch die vor Beginn der Untersuchung festgelegte Grenze, wann die Studie abgebrochen werden muss, überschritten worden. Daneben fanden sich mehr kardiovaskuläre Ereignisse, Lungenembolien und Schlaganfälle, jedoch weniger osteoporotische Frakturen und Kolonkarzinome ([23]; ■ Tab. 1, 2). Nachdem diese Ergebnisse am 09.07.2002 im Detail auf der Homepage der American Medical Association veröffentlicht worden waren, brach ein einzigartiges Medienspektakel los, welches noch einmal an Fahrt gewann, als im Jahr 2003 die Ergebnisse der Million Women Study (MWS) publiziert wurden, die ein ähnliches Bild zeigten: Nach einer Beobachtungszeit von 2,6 und 4,1 Jahren fand sich bei den Frauen, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Beobachtungsstudie angegeben hatten, Hormone anzuwenden, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko: Östrogen Monotherapie RR 1,30 (KI 1,21–1,40), $p < 0,0001$; Östrogen-Gestagen-Kombination RR 2,00 (KI 1,88–2,12), $p < 0,0001$; Tibolon RR 1,45 (KI 1,25–1,68), $p < 0,0001$; [3]. Mit Horrorschlagzeilen wie „Lebensgefährliche Hormontherapie“, „Tödliche Therapie“, „Weg mit den Hormonen“, „Die große Hormonblamage“ oder „Tiefpunkt der Frauenheilkunde“ wurden die negative Studienergebnisse aufgegriffen und die Diskussion in Fachkreisen und Medien angeheizt. Positive Effekte wie das reduzierte Osteoporoserisiko kamen in der Presse kaum mehr vor. Die Folge: Tausende von Frauen gerieten in Panik, brachen ihre Hormonersatztherapie ab, waren erheblich verängstigt und verunsichert, fürchteten, sich mit ihrer bisherigen Therapie geschadet zu haben. Viele Frauen mit starken klimakterischen Beschwerden, die vor der Fra-

ge Hormone „Ja“ oder „Nein“ standen, wagten es nicht mehr, eine Therapie zu beginnen und verzichteten ganz oder versuchten ihr Glück mit nichthormonellen „Alternativen“. Aber nicht nur bei den betroffenen Frauen, auch in der Ärzteschaft herrschte große Uneinigkeit und Unsicherheit, wie die Ergebnisse der Untersuchungen zu interpretieren seien. Das Ende der „Smarties-Zeit“ hatte begonnen, die Verordnungszahlen von Sexualhormonen sanken.

2004: Alles vielleicht doch nicht so schlimm?

Viel weniger mediale Aufmerksamkeit wurde den 2004 veröffentlichten Resultaten des auch vorzeitig abgebrochenen Östrogenmonoarms der WHI-Studie zuteil. Hier fand sich interessanterweise nach fast 7-jähriger Beobachtungszeit eine Reduktion des Mammakarzinomrisikos um 33% [HR 0,77 (KI 0,59–1,01)], eine statistische Signifikanz wurde allerdings knapp verfehlt [2]. Es erscheint wenig wahrscheinlich, dass die Reduktion des Brustkrebsrisikos tatsächlich auf einen unmittelbaren Effekt der Östrogene zurückgeführt werden kann. Zur Zeit wird diskutiert, ob die beobachtete Risikoreduktion vielmehr Folge eines günstigen Effektes der Therapie mit CEE auf den Insulinstoffwechsel ist, indem die sonst bei Frauen mit zentraler Adipositas häufig vorhandene Insulinresistenz und Hyperinsulinämie (ein Risikofaktor für die Entstehung von Mammakarzinomen wie Karzinomen generell) positiv beeinflusst wird. Dennoch passen die Ergebnisse ins Bild. Sowohl die epidemiologischen als auch die prospektiv randomisierten Studien zum Mammakarzinomrisiko zeigen den gleichen Trend: Eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie ist risikoreicher als eine Östrogen-Monotherapie, die nur mit einer geringfügigen Risikorehöhung assoziiert zu sein scheint. Der Effekt ist zeitabhängig, mit einer signifikanten Erhöhung des Risikos muss vermutlich im Fall der kombinierten Therapie erst etwa ab einer Anwendungsdauer von 5 Jahren gerechnet werden [8]. Aktuell wird auf Grundlage der Daten einer großen französischen Beobachtungsstudie diskutiert, ob es möglicherweise Unterschiede zwi-

schen den einzelnen Gestagenen im Hinblick auf das Mammakarzinomrisiko gibt. Es wird vermutet, dass die synthetischen Gestagene ein besonders ungünstiges Profil haben. Die Diskussion ist aber noch nicht abgeschlossen.

Leider fand sich im Östrogenmonoarm der WHI-Studie wie schon im Kombinationsarm eine Erhöhung des Insult- und Thromboembolierisikos (■ Tab. 1, 2). Der osteoprotektive Effekt der Therapie wurde erneut bestätigt. Ein Anstieg des kardialen Risikos fand sich nicht. Auch dem erhofften kardioprotektiven Effekt war zumindest in den ersten Auswertungen nichts zu sehen [2].

2007: „Window of opportunity?“ oder „Gibt es doch einen präventiven Nutzen?“

Tierexperimentelle Daten sowie Re- und Subgruppenanalysen der vorhandenen epidemiologischen und placebokontrollierten Studien halfen schließlich, die divergierenden und auf den ersten Blick unvereinbar erscheinenden Resultate der verschiedenen Studien, d. h. Schutz vs. Schaden für das Herz, aufzulösen. Es wird vermutet, dass der Zeitpunkt des Beginns einer Hormontherapie für die sich daraus ergebenden Effekte auf das Herz-Kreislauf-System von entscheidender Bedeutung ist: Besteht bereits eine fortgeschrittene Atherosklerose, hat eine Hormontherapie bestenfalls keinen Effekt, schlimmstenfalls kann sie sich sogar nachteilig auswirken.

■ Liegt eine Atherosklerose im Frühstadium vor, kann eine Östrogentherapie eine Progredienz der Erkrankung möglicherweise verlangsamen.

Das bedeutet, dass sich die nachteiligen Effekte einer Östrogentherapie in erster Linie bei den Frauen auswirken, die mit einer Hormontherapie erst viele Jahre nach der Menopause beginnen und bei denen bereits subklinische oder klinisch manifeste atherosklerotische Veränderungen vorhanden sind. Frauen, die mit der Hormontherapie jedoch frühzeitig, d. h. unmittelbar nach Erschöpfung der Ovarialfunktion bzw. der Menopause, beginnen, die erst sehr viel geringer ausgeprägte ar-

teriellen Vorschäden haben, können möglicherweise durch eine Hormontherapie sogar im Hinblick auf ihr Herz-Kreislauf-System profitieren, da die Entwicklung der atherosklerotischen Veränderungen noch nicht so weit fortgeschritten ist. Tierexperimentelle Daten an Affen unterstützen dieses Konzept: Werden Makaken erst 2 Jahre nach einer Adnexektomie mit CEE behandelt, so hat diese Behandlung keine Auswirkung auf die Bildung bzw. Fortentwicklung atherosklerotischer Plaques in den Koronarien; wird sie hingegen sofort begonnen, lässt sich die Plaquebildung um 70% reduzieren [22]. Ein entsprechender Effekt zeigte sich auch in der WHI-Studie: Während in der ersten Publikation der Daten des Östrogenmonoarms insgesamt kein Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko nachweisbar war, zeigte sich in den weiteren später veröffentlichten Subgruppenanalysen in der Altersgruppe der 50- bis 59-Jährigen eine 37%ige Risikoreduktion, bei den 60- bis 69-Jährigen noch eine 8%ige Risikoreduktion und in der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen sogar ein Anstieg des Risikos um 11% [16]. Aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen waren diese Unterscheide innerhalb bzw. zwischen den einzelnen Altersgruppen nicht statistisch signifikant. Im Kombinationsarm war der Effekt nicht so deutlich sichtbar, allerdings fand sich hier bei den Frauen, bei denen zu Beginn der Studie die Menopause 10–19 bzw. mehr als 20 Jahre zurücklag, ein Anstieg des Risikos um 22 bzw. 71% (wobei nur der letztere signifikant war). Lag die die Menopause weniger als 10 Jahre zurück, fand sich eine nicht signifikante Risikoreduktion um 11% [21]. Auch die Reanalyse der „Nurses Health Study“, zeigte eine ähnliches Bild. Es scheint also zu gelten, dass eine Hormontherapie, so sie denn frühzeitig begonnen wird („window of opportunity“), möglicherweise doch einen präventiven Nutzen hat [23]. Eine rein präventive Indikation für die Einleitung einer Hormontherapie wird aus diesen Ergebnissen noch heutigem Verständnis aber nicht abgeleitet. Dies gilt insbesondere unter Berücksichtigung der Vielzahl anderer nichthormoneller kardioprotektiver Maßnahmen, wie z. B. einer Veränderung des Lebensstils mit mehr Bewegung und entsprechender Ernährung.

2008: Wie stellt sich die Lage heutzutage dar?

Wir sind uns heute der erhöhten Risiken für Mammakarzinome und bewusst, wissen aber um den Schutz vor Osteoporose in der Langzeittherapie.

— Manche Risiken, z. B. das Thromboseisiko, scheinen sich durch die Art der Applikation, transdermal statt oral, minimieren zu lassen [25].

Unklar ist die Situation derzeit noch in Hinblick auf koronare Herzerkrankung und M. Alzheimer. Möglicherweise besteht ähnlich wie bei der KHK auch bei der Demenzprävention ein „window of opportunity“. Eine Hormontherapie ist zur Zeit nur bei deutlichen, die Lebensqualität subjektiv stark einschränkenden klimakterischen Beschwerden indiziert, die Therapie sollte möglichst kurz und niedrig dosiert sein und die Indikation sollte regelmäßig überprüft werden. Als Maxime bei der Verordnung sollte gelten: individuelle Anpassung des Therapieregimes an die Situation der Patientin, ihre Wünsche und ihre individuellen Risiken und eine offensive, ergebnisoffene Aufklärung im Vorfeld.

Ob der Präventionsgedanke in der Zukunft wiederbelebt werden kann, wird die weitere Forschung zeigen müssen. Viele weitere Fragen bedürfen der wissenschaftlichen Klärung, z. B. die Überlegung, ob es „bessere“ oder „schlechtere“ Östrogene bzw. Gestagene gibt, welche Applikationsformen, Schemata und Dosierungen im Hinblick auf Nutzen und Risiken besonders günstig bzw. ungünstig sind, ob unter bestimmten Bedingungen, z. B. bei sehr niedrigen Östrogendosen bei vorhandenem Uterus, auf einen Gestagenzusatz verzichtet werden kann oder dieser nur in mehrmonatigen Abständen erforderlich ist und ob sich dieses Vorgehen tatsächlich im Hinblick auf das Mammakarzinomrisiko als günstig erweist. Erfreulicherweise sind in der Zwischenzeit eine ganze Reihe neuer Studien initiiert worden, mit deren Hilfe versucht werden soll, diese Fragen zu klären (z. B. Kronos Early Estrogen Protection Study, KEEPS, oder Early vs. Late Intervention Trial with Estradiol, ELITE). Zu klären ist auch die

Frage, ob Neuentwicklungen im Bereich der selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren („selective estrogen receptor modulators“, SERMs) ein Ausweg sind. Ob Androgene, wie Testosteron und DHEA, langfristig nicht nur zur Behandlung sexueller Funktionsstörungen, sondern auch im Rahmen der Hormontherapie in den Wechseljahren und darüber hinaus eine Bedeutung haben, wird weiter untersucht werden müssen. Dass in der nahen Zukunft auf die Anwendung von Hormonen verzichtet werden kann, erscheint wenig wahrscheinlich, denn nach wie vor gilt, dass der Nutzen einer Hormontherapie zur Behandlung des klimakterischen Syndroms eindeutig belegt ist und dass die Hormontherapie allen anderen Therapie überlegen ist [20].

Korrespondenzadresse

Dr. A. Schwenkhagen

Praxis für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
Gynaekologikum Hamburg
Altonaerstr. 59, 20357 Hamburg
schwenkhagen@hormone-hamburg.de

Interessenkonflikt. Die Autorin ist als Referentin bzw. Beraterin für die Firmen Bayer-Schering, Essex-Organon, Jenapharm, Kade, Procter & Gamble und Solvay tätig.

Literatur

- Allen E, Doisy EA (1923) An ovarian hormone. Preliminary report on its localisation, extraction and purification and action in test animals. *JAMA* 81: 819–821
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. (2004) Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291: 1701–1712
- Beral V für Million Women Study Collaborators (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362: 419–427
- Bowman KM, Bender L (1932) The treatment of involution melancholia with ovarian hormones. *Am J Psychiatry* 88: 867–893
- Brown-Séquard E (1889) Note on the effects produced on man by subcutaneous injections of a liquid obtained from the testicles of animals. *Lancet* 2: 105–107
- Butenandt A (1929) Über „Progynon“ ein kristallisiertes weibliches Sexualhormon. *Naturwissenschaften* 17: 879
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997) Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 350: 1047–1059

- Collins JA, Blake JM, Crosignani PG (2005) Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update* 11: 545–560
- Cussons AJ, Bhagat CI, Fletcher SJ, Walsh JP (2002) Brown-Séquard revisited: a lesson from history on the placebo effect of androgen treatment. *Med J Aust* 177: 678–679
- Daly E, Vessey MP, Hawkins MM et al. (1996) Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 348: 977–980
- De Gardarne C (1821) *De la ménopause, ou de l'âge critique des femmes*. Méguignon-Marvis, Paris
- Doisy EA, Veler C, Thayer S (1930) The preparation of the crystalline ovarian hormone from the urine of pregnant women. *J Biol Chem* 86: 499–509
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA et al. (1997) Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 336: 1769–1775
- Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ et al. (1996) Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 348: 983–987
- Hohage K (1998) Die kulturhistorische Dimension des Menstruationstabus von der Antike bis zum 19. Jahrhundert. In: Hohage K *Menstruation: Eine explorative Studie zur Geschichte und Bedeutung eines Tabus*. (Schriftenreihe Socialia; Bd 31). Dr. Kovae, Hamburg
- Hsia J, Langer RD, Manson JE et al. (2006) Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 166: 357–365
- Hulley S, Grady D, Bush T et al. (1998) Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280: 605–613
- Jick H, Derby LE, Myers MW et al. (1996) Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 348: 981–983
- Kuhl H (2006) Die Geschichte der der Hormonsubstitution. In: Kuhl H (Hrsg) *Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution*. Uni-med, Bremen
- MacLennan AH, Brodbent JL, Lester S, Moore V (2004) Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy vs. placebo for hot flushes. *Cochrane database of systematic reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD002978
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. (2003) Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 349: 523–534
- Mikkola TS, Clarkson TB (2002) Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 53: 605–619
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321–333
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. (2007) Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 297: 1465–1477
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group (2003) Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 362: 428–432
- Wilson RA, Wilson TA (1963) The fate of the nontreated postmenopausal woman: a plea for the maintenance of adequate estrogen from puberty to the grave. *J Am Geriatr Soc* 11: 347–362
- Wilson RA (1963) The obsolete menopause. *Conn Med* 27: 735–736
- Wilson RA (1966) *Feminine forever*. M. Evans, New York/NY