

Klimakterium – HRT oder pflanzliche Therapie?

## Wann ist bei klimakterischen Beschwerden einer HRT der Vorzug zu geben?

**Eine Hormonersatztherapie (HRT) lindert Wechseljahresbeschwerden unzweifelhaft schnell und effektiv. Kaum ein medizinisches Thema hat die Öffentlichkeit und die Ärzteschaft in den letzten 20 Jahren so nachhaltig und widersprüchlich beschäftigt, wie die Gabe von Sexualhormonen in und nach den Wechseljahren. In welchen Fällen ist davon auszugehen, dass eine HRT als sichere und effektive Maßnahme einsetzbar ist?**

Die Einschätzung von Nutzen und Risiken der Hormongabe schwankte von Überhöhung des Benefits einer HRT zwischen den 1970er und 1990er Jahren bis hin zu kompletter Verteufelung nach Publikation des ersten Arms der WHI (Women's Health Initiative)-Studie im Jahr 2002. Mittlerweile haben zahlreiche Publikationen und Subanalysen die rigiden Schlussfolgerungen, die initial aus der WHI-Studie abgeleitet wurden, relativiert. Zwei Autoren der WHI-Studie bedauerten 2016 im renommierten *New England Journal*, dass eine Fehlinterpretation der WHI-Ergebnisse zu einer insuffizienten Betreuung von peri- und postmenopausalen Frauen geführt habe.

### Die aktuelle Datenlage zu Vor- und Nachteilen der HRT

Klimakterische Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität von etwa einem Drittel der Frauen in hohem Maß und gehen mit erheblichem Leidensdruck einher. Die Prävalenz der vasomotorischen Symptome erstreckt sich über einen längeren Zeitraum als bislang angenommen, nämlich im Durchschnitt über etwa sieben Jahre. Etwa 10–20 % der Frauen leidet deutlich länger.

In zahllosen Studien ist belegt, dass eine HRT die effektivste Maßnahme zur Linderung der Beschwerden darstellt. Da die zunehmend steigende Lebenserwartung von Frauen weit über das mittlere Menopausealter hinausreicht und viele der Beschwerden auf dem Östrogenmangel nach der Menopause beruhen, hat sich die Leitliniengruppe der in Vorbereitung befindlichen neuen S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ mehrheitlich dafür entschieden, wieder den Begriff HRT (*Hormone Replacement-Therapy*) zu verwenden, der ausdrückt, dass man durch Ersatz des fehlenden Östrogens die Symptome lindert.

Die Netto-Bilanz der Vor- und Nachteile einer HRT wird von den meisten Experten insgesamt wieder positiver eingeschätzt als in den Jahren unmittelbar nach Erstpublikation der WHI-Studie. In

der oben bereits erwähnten Stellungnahme im *NEJM* wurde klar gestellt, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation der WHI Studie nicht auf die Frauen übertragen werden dürfen, die zwischen 50 und 60 Jahren aufgrund von im Rahmen der Peri- und Postmenopause aufgetretenen klimakterischen Beschwerden eine Hormontherapie beginnen.

Subanalysen der WHI-Studie haben gezeigt, dass in dieser Altersgruppe insgesamt sehr wenige Ereignisse auftraten. Der härteste Endpunkt, den eine Studie haben kann, die Gesamtmortalität, war sowohl im Östrogen-Gestagen-Kombinations-Arm als auch im Östrogen-Mono-Arm in dieser Altersgruppe reduziert (im Mono-Arm signifikant). Für alle Endpunkte zeigt sich eine geringe Differenz, wenn man deren Absolutzahl über fünf Jahre bei 1.000 behandelten versus 1.000 unbehandelten Frauen vergleicht (siehe Abb.). Im CEE-Mono-Arm war der einzige negative Aspekt eine Risikoerhöhung für Thromboembolien. Mittlerweile gehen Experten davon aus, dass man das Thromboembolie- und das Apoplexrisiko durch eine transdermale Östrogengabe umgehen kann.

Vor Beginn einer Therapie müssen Risikopatientinnen identifiziert werden. Diese sollten die Hormone ausschließlich transdermal erhalten. Das KHK-Risiko war in

der WHI-Studie im Kombi-Arm bei Reanalyse nicht mehr signifikant erhöht, im Mono-Arm tendenziell erniedrigt. Möglicherweise spielt die Auswahl des Gestagens hierbei eine Rolle. Auch hier scheint eine transdermale Gabe bei Risikopatientinnen sinnvoll.

Die Furcht vor einer Brustkrebskrankung stellt für viele Frauen eine große Hürde vor dem Einsatz einer Hormonersatztherapie dar. Dieses Risiko ist aber deutlich kleiner, als es in der Öffentlichkeit wahrgenommen wird. In den ersten ein bis zwei Jahren einer Hormongabe kann man es weitgehend vernachlässigen. Aktuelle Daten gehen von einer Risikohöherung von < 1 / 1.000 Frauen pro Jahr Hormonbehandlung aus. Erst nach fünf Jahren scheint das etwas erhöhte Risiko einer Brustkrebsdiagnose statistisch eindeutig zu sein.

### Wie hoch ist das Risiko für Brustkrebs tatsächlich?

Die Beeinflussung des Brustkrebsrisikos durch eine Hormongabe ist zudem von vielen Faktoren abhängig: Die alleinige Gabe eines Östrogens geht nur mit einem minimalen oder gar keinem Risiko einher, die WHI-Studie zeigte sogar eine Reduktion des Risikos (die sich möglicherweise durch eine Verbesserung der Insulinresistenz der in der WHI-Studie überwiegend übergewichtigen bzw. adipösen Frauen erklärt).

Frauen mit intaktem Uterus müssen zusätzlich zum Östrogen ein Gestagen anwenden, da bei alleiniger Östrogengabe ein deutlich erhöhtes Risiko eines Endometriumkarzinoms besteht. Einiges spricht dafür, dass die Auswahl des Gestagens von Bedeutung für das Brustkrebsrisiko ist, sodass man das Risiko hierdurch möglicherweise reduzieren kann.

In jedem Fall ist es sinnvoll, vor Beginn der HRT die Brust zu untersuchen (Tastbefund, Mammografie und Ultraschall) und dies unter laufender Hormontherapie regelmäßig zu wiederholen.

### Unterschätzte Schutzwirkung der HRT

Abgesehen von der Verbesserung der Lebensqualität durch eine HRT bei Frauen, die unter klimakterischen Beschwerden leiden, werden häufig die positiven Auswirkungen einer Östrogengabe auf eine Reihe von Organsystemen unterschätzt. Der Schutz vor Osteoporose, Typ-2-Diabetes und Darmkrebs wird bei der Bewertung einer Hormonersatztherapie immer wieder unterschlagen. Auch spricht viel dafür, dass ein frühzeitiger Beginn der HRT einen Schutz vor Herzerkrankungen und möglicherweise auch vor Demenz darstellt. Frauen, die die Hormontherapie zwischen 50 und 60 Jahren beginnen, profitieren sogar signifikant in Hinblick auf die Gesamtmortalität – das hat auch das 2017 publizierte 18-Jahres-Follow-Up der WHI-Studie ergeben.

Bemerkenswert ist, dass das einzige signifikante Ergebnis im 18-Jahres-Follow-Up (also rund 12 Jahre nach Beendigung der Studie) die Reduktion der Brustkrebsmortalität und der Alzheimermortalität bei den Frauen war, die in der Studie CEE-Mono ein-

genommen hatten (im Vergleich zur Placebogruppe).

### Nur noch 6–8 % Betroffene wenden klassische HRT an

Negativschlagzeilen im Nachgang der WHI-Studie hallen in der öffentlichen Meinung allerdings immer noch nach und es findet sich weiterhin in einem Teil der Medien eine undifferenzierte und sehr pauschalierte Darstellung der Daten zur HRT in der Peri- und Postmenopause, die die Angst der Frauen schürt und sie trotz hohen Leidensdrucks die Einnahme einer HRT scheuen lässt. Nach aktueller Statistik wenden nur noch 6–8 % der deutschen Frauen in den Wechseljahren eine klassische HRT an – die Flucht vieler Frauen mit Leidensdruck in sogenannte „bioidentische Therapien“, die von Apotheken hergestellt werden und von selbsternannten Experten propagiert werden und die „gar keine Risiken“ (und auch keinen Beipackzettel!) haben, ist die Folge.

Bei fehlenden Kontraindikationen ist eine HRT eine gute Option, um Symptome der Wechseljahre zu beseitigen. Eine offene Kommunikation der in der Altersgruppe der 50- bis 60-jährigen Frauen mit geringen Risiken ist unerlässlich. Eine differenzierte Herangehensweise unter Berücksichtigung des Risikoprofils der Patientin erlaubt es, eine maßgeschneiderte Therapie zu erreichen und hierbei insbesondere vaskuläre Risiken zu minimieren. Die Primär- und Sekundärprävention von Erkrankungen wie Osteoporose und Typ-2-Diabetes (sowie möglicherweise von Herzerkrankungen) sollte bei der Beratung in die Therapieentscheidung mit einfließen.

Die Finalfassung der neuen S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“, die sich an die 2015 erschienene britische NICE-Guideline anlehnt, steht unmittelbar vor Veröffentlichung. Im Unterschied zur bisherigen S3-Leitlinie wird hierin klar empfohlen werden, dass man Frauen mit vasomotorischen Beschwerden eine HRT anbieten soll, nachdem sie über die kurz- (bis zu 5 Jahren) und langfristigen Risiken informiert wurden.

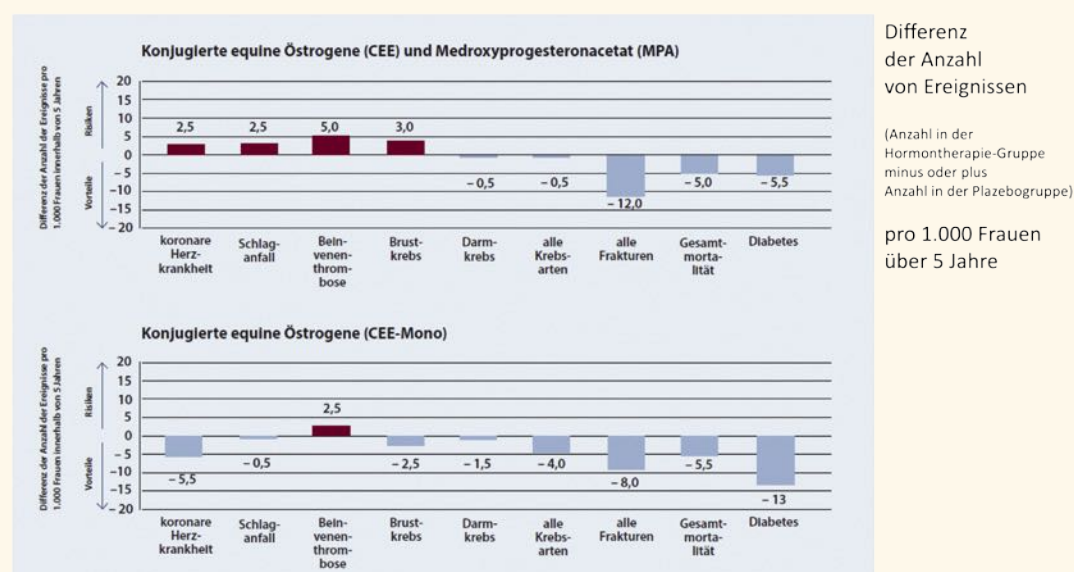
### Autorin

**Dr. med. Katrin Schaudig**

Praxis für gynäkologische Endokrinologie  
HORMONE HAMBURG  
Gynaekologikum Hamburg  
info@hormone-hamburg.de



### Risiken und Nutzen einer HRT (50 bis 59 Jahre) in der WHI-Studie



Modifiziert nach Manson, J. und Kaunitz, A. *Menopause Management – Getting Clinical Care Back on Track*. *NEJM* 2016; 374:9: 803–805.

### Risiken und Nutzen einer Hormontherapie bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren in der WHI-Studie