



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen
Stand September 2009

- 2 Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
 - 2.1 Gynäkologische Endokrinologie
 - 2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Langversion
-

÷

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG, herausgebende Fachgesellschaft), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS), Dachverband Osteologie (DVO), Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA), Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS), -European Menopause and Andropause Society (EMAS), International Menopause Society (IMS), Deutsche Menopausengesellschaft (DMG), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFHG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF), Berufsverband für Frauenärzte (BVF), ÷Women's Health Coalition (WHC), Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.

Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT)

Interdisziplinäre S 3-Leitlinie

AWMF 015/062

Langversion mit Quellentexten

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

C. Albring, E. Baum, M. J. Beckermann, M. W. Beckmann, M. Blettner, B. Böhm, C. Brucker, M. Dören, G. Emons, D. Foth, F. Geisthövel, Th. Gudermann, P. Hadji, L. Kiesel, D. Klemperer, K. König, A. E. Lindhoff-Last, A. Ludolph, A.O. Mueck, I. Naß-Griegoleit, D. Noss, O. Ortmann, E. Petri, Th. Rabe, V. Reigitz-Zagrosek, H. Schulte, F. Siedentopf, Th. Strowitzki, E. Windler



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Langversion

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	4	8.3 Erkrankungen der Gallenblase und –	
2 Ziele und Aufgaben der Leitlinie	4	gänge.....	38
3 Substanzen, Darreichungsformen, Pharmakologie ..	5	8.3.1 Fragestellung	39
3.1 Verwendete Abkürzungen.....	5	8.3.2 Literatur.....	40
3.2 Therapieregime	5	8.4 Weitere Gesundheitsstörungen	41
3.3 Östrogene	5	9 Erkrankungen des ZNS	41
3.3.1 Substanzen	5	9.1 Kognition.....	41
3.3.2 Darreichungsformen und Dosierungen	6	9.1.1 Fragestellung	42
3.3.3 Pharmakologie	7	9.1.2 Literatur.....	42
3.3.4 Pharmakokinetik	7	9.2 Demenz	43
3.3.5 Pharmakodynamik	9	9.2.1 Fragestellung	44
3.4 Gestagene.....	9	9.2.2 Literatur.....	45
3.4.1 Substanzen, Darreichungsformen und Dosierungen.....	9	10. Malignome	45
3.4.2 Pharmakologie	10	10.1 Mammakarzinom.....	45
3.5 Literatur.....	12	10.1.1 Fragestellung	46
4 Klimakterische Beschwerden, Lebensqualität ..	14	10.1.2 Literatur.....	46
4.1 Klimakterische Beschwerden.....	14	10.2 Endometriumkarzinom.....	48
4.1.1 Fragestellungen	14	10.2.1 Fragestellung	48
4.1.2 Literatur.....	15	10.2.2 Literatur.....	49
4.2 Wirkung einer HT auf klimakterische		10.3 Ovarialkarzinom.....	50
Beschwerden	16	10.3.1 Fragestellung	50
4.2.1 Fragestellung.....	16	10.3.2 Literatur.....	50
4.2.2 Literatur.....	17	10.4 Kolorektale Karzinome	51
4.3 Lebensqualität	17	10.4.1 Fragestellung	51
4.3.1 Fragestellung.....	17	10.4.2 Literatur.....	52
4.3.2 Literatur.....	18	10.5 HT nach Malignomerkkrankung	52
5. Urogenitale Symptome	19	10.5.1 Fragestellung	53
5.1 Vulvovaginale Atrophie	19	10.5.2 Literatur.....	54
5.1.1 Fragestellung.....	19	11 Prämatüre Ovarialinsuffizienz.....	55
5.1.2 Literatur.....	19	11.1 Fragestellung	55
5.2 Harninkontinenz.....	20	11.2 Literatur	56
5.2.1 Fragestellungen	20	12 Alternative Therapien.....	56
5.2.2 Literatur.....	21	12.1 Fragestellung	57
5.3 Rezidivierende Harnwegsinfekte	22	12.1.1 Wirksamkeit	57
5.3.1 Fragestellung.....	22	12.1.2 Sicherheit.....	57
5.3.2 Literatur.....	22	12.1.3 Phytoöstrogene – Isoflavone	58
6. Bewegungsapparat und Knochenstoffwechsel ..	23	12.1.4 Cimicifuga racemosa – Traubensilberkerze.....	59
6.1 Fragestellung.....	23	12.1.5 Nichtthormonale Therapien	59
6.2 Literatur.....	24	12.2 Literatur	59
7. Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	26	13. Risikokommunikation	61
7.1 Koronare Herzkrankheit.....	26	13.1 Inhalt und Form der	
7.1.1 Fragestellung.....	26	Risikokommunikation	62
7.1.2 Literatur.....	28	13.2 Beispiel Phlebothrombose.....	64
7.2 Zerebraler Insult.....	30	13.3 Bewertung des Risikos	64
7.2.1 Fragestellung.....	30	13.4 Balance-Sheet.....	65
7.2.2 Literatur.....	31	13.5 Literatur.....	67
7.3 Venöse Thromboembolien (VTE).....	32	13.6 Allgemeine Literaturhinweise zur	
7.3.1 Fragestellung.....	32	Risikokommunikation	68
8 Andere Erkrankungen und Alterungsprozess ..	34	14 Anhang	69
8.1 Alterungsprozesse der Haut	34	14.1 Definition der Konsensstärke	69
8.1.1 Fragestellung.....	35	14.2 Liste der verwendeten Abkürzungen.....	69
8.1.2 Literatur.....	35	14.3 Evidenzlevel	69
8.2 Androgenisierungserscheinungen der Haut	37	14.4 Konsensuskriterien	70
8.2.1 Fragestellung.....	37	14.4.1 Literatur	70
8.2.2 Literatur.....	38	15. Leitlinien- und Methodenreport	71

1 Einleitung

Oft suchen Frauen in der Peri- und Postmenopause ärztliche Beratung wegen klimakterischer Beschwerden (v. a. Hitzewallungen und Schweißausbrüche) und erwägen eine Hormontherapie (HT) zur Behandlung dieser Symptome. Von der HT erwarten sie eine Verminderung dieser Symptome und ggf. eine Verbesserung ihrer Lebensqualität.

Mit zunehmendem Alter können sich Symptome ändern und Störungen bzw. Erkrankungen auftreten, die auch sexualhormonabhängig sind. Dies kann die Nutzen/Risiko-Relation einer HT beeinflussen. Auch Fragen zur Prävention häufiger Erkrankungen werden in diesem Zusammenhang gestellt.

2 Ziele und Aufgaben der Leitlinie

Ziel der Stufe-3-Leitlinie Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) ist es, Ärztinnen und Ärzten sowie Frauen, die eine HT erwägen, bei der Entscheidungsfindung behilflich zu sein. Ratsuchende Frauen sollen durch das ärztliche Aufklärungsgespräch fundierte Informationen über Nutzen und Risiken der HT erhalten. Dabei müssen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Frauen berücksichtigt werden, um eine partizipative Entscheidungsfindung zu ermöglichen.

Die in der S3-Leitlinie vorhandenen Statements und Empfehlungen basieren dabei insbesondere auf methodisch hochwertigen Publikationen. Die Aussagen der aktuellen Literatur wurden nach den üblichen Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) durch den Expertenkreis bewertet: Als besonders relevant wurden dabei Ergebnisse aus Sekundärquellen aufgearbeiteter Evidenz (qualitativ hochwertige internationale und nationale Leitlinien oder Metaanalysen) sowie aus Primärpublikationen prospektiv randomisierter klinischer Studien eingestuft. Bei Bedarf wurden auch Daten aus Beobachtungsstudien und Fallserien berücksichtigt. Um die Transparenz des Entstehungsprozesses der Leitlinie und die zugehörige Evidenz darzulegen, sind sämtliche Empfehlungen und Statements mit den zugrunde liegenden Literaturstellen, Levels of Evidence (LoE) und Empfehlungsgraden nachvollziehbar verknüpft.

Ziele, Aufgaben und Erstellungsprozess der Leitlinie sind im begleitenden Methodenreport beschrieben. In den Quellentexten wird die zugrunde liegende Literatur detailliert dargestellt und bewertet.

Die vorgelegte Leitlinie soll Grundlage für Entscheidungsprozesse im ärztlichen Alltag sein. Sie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung peri- und postmenopausaler Frauen zu gewährleisten und die Basis für eine individuell adaptierte, qualitätsgesicherte Therapie bieten. Die Entscheidungsfindung über die Anwendung einer HT stellt besondere Anforderungen an die ärztliche Aufklärung. Zur Erleichterung einer Nutzen-Risiko-Beurteilung sind die relevantesten Informationen in dem Kapitel „Risikokommunikation“ zusammengefasst.

Darüber hinaus müssen das individuelle Risikoprofil, das Therapieziel sowie die Präferenzen von Frauen bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden.

3 Substanzen, Darreichungsformen, Pharmakologie

Th. Gudermann, A. O. Mueck

3.1 Verwendete Abkürzungen

Hormontherapie	HT
Östrogentherapie	ET
Östrogen-Gestagen-Therapie	EPT
sequenziell kombinierte HT	scHT
kontinuierlich kombinierte HT	ccHT
konjugierte equine Östrogene	CEE
Medroxyprogesteronacetat	MPA
Norethisteron(acetat)	NET(A)
Women's Health Initiative	WHI
Heart and Estrogen/progestin Replacement Study	HERS

3.2 Therapieregime

Das Ziel einer HT ist im Gegensatz zu anderen Substitutionstherapien nicht, die physiologischen Verhältnisse wiederherzustellen. Daher wurde die frühere Bezeichnung des Therapiegebietes „Hormonersatztherapie, Hormone Replacement Therapy, Hormonsubstitution“ zugunsten der „Hormontherapie (HT)“ verlassen.

Die Therapie kann prinzipiell mit verschiedenen Östrogenen erfolgen. Eine Besonderheit der HT ist, dass zusätzlich zur eigentlichen Wirksubstanz, dem Östrogen, für Frauen mit Uterus zusätzlich ein Gestagen verabreicht werden muss, um eine Östrogen-bedingte Endometriumproliferation mit konsekutiver Gefahr eines Endometriumkarzinoms zu vermeiden (s. Kapitel 10.2). Daher wurden entsprechende Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate (EPT) entwickelt.

Kombinierte Präparate sind für die sequenziell kombinierte HT (scHT) mit Einsatz bevorzugt in der Peri- und frühen Postmenopause und für die kontinuierlich kombinierte (ccHT) für postmenopausale Frauen eingeführt. Kombinationspräparate werden derzeit nur für die orale HT und transdermale HT in Form von Pflastern angeboten. Bei den anderen Darreichungsformen muss frei kombiniert werden, wobei solche freien Kombinationen kaum durch Studiendaten abgesichert sind. Bei hysterektomierten Frauen soll eine Östrogen(mono)therapie (ET) erfolgen (s. Kapitel 10). Auch für die topisch-vaginale Anwendung wird eine Kombination mit Gestagen nicht empfohlen.

3.3 Östrogene

3.3.1 Substanzen

Die physiologisch gebildeten Östrogene sind 17 β -Östradiol (im Folgenden „Östradiol“, E2), Östriol (E3) und Östron (E1). Zur Durchführung einer HT sind Östrogene in Form von E2 bzw. E2-Valerat (orale Applikation), E3 bzw. E3-succinat

sowie als konjugierte equine Östrogene (CEE) bzw. „veresterte Östrogene“ verfügbar. Wirksam bei klimakterischen Beschwerden ist auch Ethinylöstradiol (EE). EE, das Östrogen in kombinierten oralen Kontrazeptiva, ist aufgrund der starken hepatisch vermittelten Nebenwirkungen (vor allem venöse und arterielle Thromboembolien) in Deutschland zur HT nicht zugelassen.

Ein weiteres Präparat mit Einsatz im Indikationsgebiet der EPT ist Tibolon. Es handelt sich um ein spezielles Gestagenderivat, das 7-Methyl-Norethynodrel, das selbst nur geringe Eigenwirkungen entfaltet. Es wird im Wesentlichen zu zwei Metaboliten mit östrogenen Wirkung (3α -OH-Tibolon, 3β -OH-Tibolon) und einem Metaboliten mit gestagener und androgener Wirkung umgewandelt. Daher wird bei Tibolontherapie auch für Frauen mit Uterus keine Kombination mit Gestagen für notwendig erachtet.

Konjugierte equine Östrogene (CEE) werden aus dem Urin trächtiger Stuten extrahiert und auf eine bestimmte durchschnittliche östrogene Aktivität wie etwa der uterinen Wirkung im Tiermodell standardisiert. Die Beachtung der pharmakologischen Eigenschaften speziell dieses Gemisches ist von Bedeutung, da die meisten Studien zur HT mit CEE durchgeführt wurden. Das Gemisch enthält mindestens zehn verschiedene Östrogene, deren Zusammensetzung in einem weiten Bereich variieren kann. Hauptbestandteile sind Östron (52,5–61,5%), Equilin (22,5–30,5%), 17β -Dihydroequilin (13,5–19,5%) und 17β -Östradiol (2,5–9,5%). Nur Östron ist ein humanes Östrogen. 17β -Östradiol findet sich zu ca. 0,5% im Gemisch, kann jedoch aus Östron intrazellulär gebildet werden.

Die sog. „veresterten Östrogene“ spielen als „esterified estrogens“ v. a. in den USA eine zunehmende Rolle, sind jedoch auch in Deutschland erhältlich. Die artifiziell synthetisierten Präparate enthalten vor allem Östron (75–85%) und Equilin (6–15%) als Sulfate.

Ester von Östrogenen (Valerate, Succinate, Sulfate, Glucuronide) verändern lediglich die pharmakokinetischen, nicht jedoch die pharmakodynamischen Eigenschaften. Sie werden bereits bei der gastrointestinalen Resorption abgespalten. So entspricht 1 mg E2-Valerat etwa der Wirkung von 0,75 mg unverestertem Östradiol.

Verabreicht werden im Indikationsgebiet einer HT auch bestimmte Phytoöstrogene, die als pflanzliche Präparate mit Soja oder Rotklee zugeführt werden. Diese und weitere Substanzen werden im Kapitel 12 „Alternative Therapien“ gesondert behandelt.

3.3.2 Darreichungsformen und Dosierungen

Für die HT kann Östradiol in Deutschland im Rahmen einer systemischen Anwendung oral, transdermal, intranasal und intramuskulär angewendet werden. Subkutane Östrogenpräparate sind hierzulande nicht verfügbar. Zur vaginaltopischen Anwendung steht Östradiol als Vaginaltabletten, Vaginalring oder Creme zur Verfügung. Estriol wird vorrangig topisch angewandt, und zwar als Creme, Salbe, Ovula, Vaginalzäpfchen. Aber auch eine orale Applikation (mit

schwacher Wirksamkeit) ist möglich. Konjugierte equine Östrogene, „veresterte Östrogene“ sowie Tibolon sind nur für die orale Anwendung verfügbar.

Die empfohlenen Dosierungen der Östrogene sind in den verfügbaren Präparaten so ausgelegt, dass für die Mehrzahl der Frauen eine Reduktion klimakterischer Beschwerden erreicht werden kann. Auch die osteoprotektive Wirkung sowie Wirkung bei urogenitalen Beschwerden wurde für diese Dosierungen in Zulassungsverfahren berücksichtigt. Individuell können jedoch die notwendigen Dosierungen stark variieren. Die Tagesdosen für CEE und „veresterte Östrogene“ betragen 0,3–1,25 mg/die. Soweit Gestagen addiert werden soll, stehen sequenzielle und kontinuierlich kombinierte Präparate zur Verfügung. Für Tibolon ist derzeit in Deutschland nur die Dosisform 2,5 mg/die eingeführt. Östradiol bzw. E2-Valerat sind oral als Tabletten oder Dragees in 1–2 mg-Dosisformen verfügbar.

Mittels der transdermalen Applikationsformen Pflaster und Gele wird Östradiol in Dosierungen zwischen 0,025–0,1 mg/die verabreicht. In den Pflastern und Gelen sind über 1000-fach höhere E2-Mengen (zumeist als Hemihydrate) enthalten, um ein entsprechendes Konzentrationsgefälle zur Diffusion des E2 zu erreichen. Die Dosisangaben sollten sich jedoch immer nur auf die systemisch verfügbare Menge beziehen.

Die Dosierungen für die vaginal-topische Anwendung von Östradiol sind für die Vaginaltabletten 0,025 mg/die, für den Vaginalring 0,0075 mg/die. Mit der Creme werden pro Gramm 0,1 mg zugeführt, die zu relevanten systemisch wirksamen Östradiolspiegeln führen können. In diesem Fall ist die Addition eines Gestagens zu empfehlen. Die empfohlenen Tagesdosierungen der verfügbaren topischen Östrialpräparate variieren in einem weiten Bereich zwischen 0,02 und 0,5 mg Estriol.

3.3.3 Pharmakologie

Die Pharmakologie stellt sich für die verschiedenen eingesetzten Östrogene aufgrund der unterschiedlichen möglichen Darreichungsformen so gegensätzlich dar, dass für jede Einzelsubstanz in jeder Applikationsform eine getrennte Darstellung erfolgen müsste. Dies gilt sowohl für die Pharmakokinetik für alle klassischen Teilbereiche Adsorption – Distribution – Metabolism – Elimination (ADME) als auch für die Pharmakodynamik, vor allem für die metabolischen und vaskulären Wirkungen.

3.3.4 Pharmakokinetik

Detaillierte ADME-Daten für verschiedene Darreichungsformen liegen für E2 und E3 (und EE) vor sowie auch für einzelne Östrogene aus dem CEE-Gemisch. Letzteres ist jedoch ohne Bedeutung, da sich die Kinetik der CEE bei mindestens zehn Substanzen äußerst komplex darstellt. Nicht zielführend ist die (häufig durchgeführte) Bestimmung von E2-Spiegeln zur Beurteilung einer Wirksamkeit des CEE-Gemisches. Für Studien ist relevant, dass noch drei Monate nach CEE-Applikation wirksame Komponenten im Urin nachgewiesen werden können, d. h., bei Vorbehandlungen sind entsprechend lange Auswaschphasen notwendig. Für E2 und E3 ist die Absorption aus allen Darreichungsformen aufgrund der hohen Lipophilie problemlos. Bei den parenteralen Formen bestand in der Entwick-

lung der Präparate eher das Problem, die Dosierungen nach oben zu begrenzen. Besonders hoch ist die Absorptionsrate bei vaginaler Gabe (oral:vaginal ca. 1:10 für E2 und E3), weshalb zur Vermeidung bzw. Minimierung systemischer Wirkungen die in den Präparaten enthaltenen niedrigen Dosierungen unbedingt eingehalten werden müssen. Der wichtigste Unterschied bezüglich der Resorptions-/Aufnahmephase ist das Ausmaß des First-pass-Effektes im GIT und v. a. in der Leber.

So sind aufgrund der hohen First-pass-Metabolisierung bei oraler Applikation von E2 nur 5%, bei transdermaler aber nahezu 100% bioverfügbar. Dies ist jedoch durch die unterschiedlichen Dosierungen in den Präparaten berücksichtigt. Viel wichtiger ist der unterschiedliche hepatische Östrogenbolus mit entsprechend differierenden hepatisch-pharmakodynamischen Wirkungen, wonach unterschiedliche klinische Effekte erwartet werden können, wie etwa die im Vergleich von oraler und transdermaler Applikation unterschiedlichen Wirkungen auf das Gerinnselbildungssystem (s. Kapitel 7 „Kardiovaskuläre Erkrankungen“).

Die Verteilung (Distribution) der Östrogene im systemischen Kreislauf erfolgt über die Bindung an Transportproteine (für E2 zu ca. 68% an SHBG, zu ca. 30% an Albumin, frei und damit biologisch verfügbar ca. 2%). Die Equine und Equiline sind zumeist an Albumin gebunden. Mengenmäßig wird nach oraler Gabe von E2 und CEE der größte Teil nach First-pass-Metabolisierung als Sulfat transportiert. Die Relationen von E1/E2 liegen oral bei 5, transdermal bei 1, von E1S/E2 etwa bei 200. Nach oraler Gabe von E3 sind Glucuronide die wichtigste Transportform.

Diese Konjugate ermöglichen auch die renale Elimination, wobei die Halbwertszeiten für alle physiologischen Östrogene (E2, E3, E1) unter einer Stunde liegen. Protrahierte Blutspiegel kommen nur aufgrund transdermal kontinuierlicher Verabreichung sowie unter oralen Präparaten aufgrund der Nachlieferung durch Hydrolyse der Konjugate, v. a. aus E1S, zustande.

Die Blutspiegel erreichen nach Einmalapplikation von 2 mg oralem E2 ca. 40–80 pg/ml, vergleichbar mit einem Pflaster und Freisetzung 0,05 mg oder der Auftragung von 3 mg E2-Gel, mit C_{max} oral nach 2 h, transdermal nach 12–24 h. Nach Mehrfachapplikation ergibt sich innerhalb ca. 4–6 Tagen ein Steady State (mit ca. 20% höheren Spiegeln) mit weitgehend konstantem Verlauf unter transdermaler und auch oraler Applikation. Bei nasaler Applikation ergibt sich innerhalb von 20 min ein C_{max} von über 1000 pg/ml, mit Abfall zu Basalwerten bereits innerhalb von 2 h, mit ständigen hohen Peaks auch bei Mehrfachapplikation. Dass trotzdem vergleichbar gute Wirkungen auf Hitzewallungen erreicht werden, wird mit vergleichbarer AUC erklärt, wobei jedoch die Langzeiteffekte bedingt durch hohe C_{max} völlig unklar sind. Ein ca. 4 Tage anhaltend hoher Peak von durchschnittlich 400 pg/ml (teilweise auch über 1000 pg/ml) wird unter i.m. Applikation von 4 mg E2-Val erreicht, nach 10 Tagen ca. 150 pg/ml und Basalwerte etwa 3 Wochen nach Applikation. Die E3-Spiegel liegen nach oraler Gabe von 1 mg bei ca. 40 pg/ml; bei vaginaler Applikation von 0,5 mg werden C_{max} über 100 pg/ml erreicht und somit sicher auch systemische Effekte.

Im Zusammenhang mit der Diskussion zum Brustkrebsrisiko haben bis in jüngster Zeit die Untersuchungen zum Östrogenmetabolismus eine besondere Bedeutung. Für Östradiol ist Östron der primäre Hauptmetabolit, der nach systemischem Transport in Form von E1S intrazellulär wieder zu E2 reduziert werden kann. Ein Teil des E2 wird vor allem hepatisch in die Catecholöstrogene 2-Hydroxyöstron und 4-Hydroxyöstron bzw. 16 α -Hydroxyöstron und bzw. E3 irreversibel umgewandelt, die wie E1S nach Sulfatierung und/oder Glucuronidierung renal eliminiert werden können. Die Catecholöstrogene können jedoch auch zu reaktiven Semiquinonen und Quinonen oxidiert werden, die sich *in vitro* und in Tierversuchen als genotoxisch erwiesen haben. Für den Menschen ist dies vermutlich vor allem dann relevant, falls bestimmte genetische Polymorphismen der dabei beteiligten Enzymsysteme vorliegen und entsprechende Detoxikationsmechanismen versagen.

3.3.5 Pharmakodynamik

Auf zellulärer Ebene sind die Wirkungen über die Östrogenrezeptoren ER α und ER β gesichert, wobei verschiedene Östrogene, wie etwa Komponenten des CEE-Gemisches, unterschiedliche Affinitäten zeigen. Auch den über membranständige ER vermittelten Wirkungen ist möglicherweise eine klinische Relevanz zuzuordnen.

3.4 Gestagene

3.4.1 Substanzen, Darreichungsformen und Dosierungen

Zur HT sind derzeit nur Gestagene oral und transdermal zugelassen. Mikronisiertes Progesteron wird zudem häufiger auch vaginal verabreicht. Transdermal stehen derzeit nur Norethisteronacetat (NETA) und Levonorgestrel in Form von Kombi-Pflastern zur Verfügung, und zwar sowohl für die scEPT als auch ccEPT.

Bezüglich ihrer **chemischen Struktur** kann man die Gestagene in C₂₁-Steroide (abgeleitet vom Progesteron) und C₁₉-Steroide (19-Nortestosteron-Derivate) einteilen, die auch jeweils spezielle pharmakologische Eigenschaften gemeinsam haben, z. B. die Wirkung auf metabolische Parameter wie HDL-Cholesterin (Senkung durch C₁₉-Steroide, weitgehende Neutralität für C₂₁-Steroide). Dienogest ist strukturell ein C₁₉-Steroid, pharmakologisch aber den C₂₁-Steroiden zuzuordnen (sog. Hybrid-Gestagen).

Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Chlormadinonacetat und Cyproteronacetat sind als 17 α -Hydroxyprogesteron-Derivate strukturell von anderen Progesteron-Derivaten wie etwa Medrogeston zu trennen. Dydrogesteron ist ein Retroprogesteron-Derivat, ein Stereo-Isomer des Progesteron mit weitgehend auch vergleichbaren pharmakodynamischen Eigenschaften.

Mit Drospirenon ist ein strukturell neues Gestagen aus der Klasse der 17-Spironolakton-Derivate verfügbar. Gestagene aus der Klasse 17 α -Hydroxy-19-Norprogesteronderivate wie Nomegestrol sowie aus der Klasse der 19-Norprogesteronderivate wie Demegestrol, Promegeston und Trimegeston, Nesteron sind in Deutschland noch nicht verfügbar.

Die **Dosierung der Gestagene** muss sich primär nach der Effektivität am Endometrium ausrichten. Durch die sequenzielle Addition (scEPT) sollte eine suffiziente sekretorische Transformation erreicht werden mit der Folge von Gestagenabbruchblutungen. Die dazu notwendigen Dosierungen liegen höher (zumeist doppelt so hoch) wie die der kontinuierlich kombinierten HT (ccEPT), die in der Gestagendosis so gewählt werden sollte, dass spätestens nach sechs Monaten ein atrophisiertes Endometrium erreicht wird.

3.4.2 Pharmakologie

3.4.2.1 Pharmakokinetik

Bereits die Pharmakokinetik auf Basis des ADME-Systems gestaltet sich für die verschiedenen Gestagene derart unterschiedlich, dass keine Gruppeneigenschaften angenommen werden sollten. Die erreichten Absorptionsraten (Bioverfügbarkeit), maximale Spiegel (C_{max}), Verteilungsmuster mit Transport im Blut und Gewebe sowie Parameter wie die AUC als Maß für die systemische Verfügbarkeit, die Metabolitenbildungen und Eliminationsraten variieren je nach eingesetztem Präparat in weiten Bereichen, abhängig von pharmazeutischer Galenik, Dosis, Östrogenkomponenten und natürlich von der Darreichungsform – sie sind im Detail in der diesbezüglichen Spezialliteratur für die eingesetzten Präparate (bzw. teilweise auch aus den Fachinformationen) zu entnehmen. Zusätzliche Faktoren, welche die Pharmakokinetik beeinflussen können, wurden bereits für die Östrogene beschrieben. Die wesentlichen Eigenschaften lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Die **Progesteron-Derivate** werden im Blut zum größten Teil mit schwacher Bindungsaffinität an Albumin gebunden, Bindungen an SHBG und CBG sind vernachlässigbar. Die Bioverfügbarkeit liegt zumeist nahe 100%, d. h., es besteht kein hepatischer First-pass-Effekt. Die Eliminationshalbwertszeiten variieren in weiten Bereichen zwischen 5 und 60 Stunden. Speziell die Gestagene Cyproteronacetat (CPA) und Chlormadinonacetat (CMA) können stark kumulieren.

Die Metabolisierungen sind sehr unterschiedlich. Am häufigsten findet man Hydroxylierungen, gefolgt von Glucuronidierungen. Zum Teil sind die Metaboliten aktiv. So wird Dydrogesteron durch Reduktion an C20 zum 20α -Hydroxy-Derivat metabolisiert sowie ferner durch Hydroxylierung in C21-C16 α -Position. Alle drei Metaboliten sind biologisch aktiv. Die Pharmakodynamik der Metaboliten kann sich von der Muttersubstanz quantitativ und qualitativ stark unterscheiden; z. B. wird Cyproteronacetat an verschiedenen Stellen hydroxyliert sowie auch deacetyliert. Der 15β -Hydroxymetabolit zeigt antiandrogene Wirksamkeit vergleichbar mit der Muttersubstanz, aber nur 10% dessen gestagener Wirkung. Analog zeigt auch der 3-Hydroxy-Metabolit von CMA noch starke anti-androgene Wirkung.

Die **Nortestosteron-Derivate** zeigen im Vergleich zu den Progesteron-Derivaten hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften deutliche Unterschiede. So liegt für Norethisteron (NET) bzw. NET-Acetat (NETA), das im Darm und der Leber schnell zu NET abgebaut wird, die Bioverfügbarkeit nur bei 64%. Es zeigt starke Bindung an SHBG (ca. 36%), lockere Bindung an Albumin (61%). Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei neun Stunden. Der weitgehend inaktive Hauptmetabolit ist 5α -Dihydro-Norethisteron. Biologische Wirksamkeit kann

jedoch auch noch durch die Metabolisierung zu Ethinylöstradiol erfolgen, eine Besonderheit für NET bzw. NETA. Der Grad dieses klinisch relevanten Metabolisierungsschrittes ist dosisabhängig. Er liegt im Dosisbereich für die HT etwa bei 0,35%, kann individuell und auch in Abhängigkeit von Lebererkrankungen jedoch sehr starken Schwankungen unterliegen.

Für Levonorgestrel liegt die Bioverfügbarkeit im Gegensatz zu NET bei nahezu 100%. Die Bindung an SHBG liegt bei 48%, an Albumin bei ca. 50%. Die biologische Aktivität der Metaboliten ist zu vernachlässigen. Die Halbwertszeit liegt mit ca. 25 Stunden deutlich höher als für NET.

Für Dienogest liegt die Bioverfügbarkeit bei 90%; es erfolgt keine Bindung an SHBG oder CBG; ca. 90% sind an Albumin gebunden, d. h., der freie Anteil liegt bei 10%. Die Metabolisierung ist komplex: Sie erfolgt v. a. durch Reduktion der Delta-5-3-keto-Gruppe, Hydroxylierungen sowie Elimination der für Dienogest spezifischen Cyanogruppe, aber auch durch Aromatisierungen. Einige Metaboliten wird biologische Aktivität zugesprochen. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei nur neun Stunden.

Auch Drospirenon bindet nicht an SHBG oder CBG. Die Albuminbindung liegt bei 97%. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 75–85%; die Eliminationshalbwertszeit bei ca. 25 Stunden. Wichtigste Metabolisierungsschritte sind die Aufspaltung des Lactonringes sowie Reduktion der Delta-4-Doppelbindung.

Auch **Progesteron** selbst ist als physiologische Gestagenkomponente zur HT zugelassen. Nach oraler Gabe wird es bei einer Bioverfügbarkeit von nur ca. 10% zu über 90% in mehr als 30 Metaboliten abgebaut, wobei das hepatische Metabolisierungsmuster individuell qualitativ und quantitativ großen Schwankungen unterliegt. Der vermutlich wichtigste Abbauschritt ist der zu den 5 α - und 5 β -Pregnanolonen, die aufgrund der Bindung an GABA_A-Rezeptoren deutliche sedative Eigenschaften entfalten, weshalb die Verabreichung abends erfolgen sollte. Des Weiteren hat auch der Abbau zu 11-Desoxycorticosteron Bedeutung, da dadurch die Progesteron-spezifischen antimineralokortikoiden Wirkungen wieder aufgehoben werden können. Der Transport von Progesteron (wie auch der Metaboliten) erfolgt zu über 90% an Albumin. Die Halbwertszeit liegt um 2–4 Stunden.

3.4.2.2 Pharmakodynamik

Die biologischen Effekte werden auf zellulärer Ebene über die intrazellulären Steroidrezeptoren übertragen. Die Gestagene unterscheiden sich über die diesbezüglichen Bindungsaffinitäten. Darüber hinaus werden noch unterschiedliche Affinitäten hinsichtlich der Progesteron-Isoformen (PR-A, PR-B) diskutiert. Wenig ist bislang bezüglich der Wirkungen über membranständige Progesteronrezeptoren bekannt, möglicherweise jedoch für spezielle biologische Wirkungen relevant.

Per Definition besitzen alle Gestagene die biologische Potenz, ein proliferiertes Endometrium sekretorisch zu transformieren bzw. unter kontinuierlicher Behand-

lung auch zu atrophisieren (scEPT, ccEPT). Bezüglich der entsprechenden Transformationsdosen gibt es sehr unterschiedliche Angaben.

In Ergänzung zu diesen per definitionem typischen „gestagenen“ Wirkungen zeigen die Gestagene noch „Partialwirkungen“, die durch Bindung mit konsekutiver Stimulation oder Hemmung an den Androgen-, Glukokortikoid- und Aldosteronrezeptor entstehen. Des Weiteren können auch östrogenartige Wirkungen vermittelt werden, die aber vermutlich nur für NET (NETA) aufgrund der Metabolisierung zu Ethinylestradiol relevant sind.

3.5 Literatur

1. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419
2. Beral V, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormon-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543
3. Beral V, Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369: 1703
4. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J et al. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1752
5. Castelo-Branco C, Martinez de Osaba MJ, Vanrezc JA et al. Effects of oophorectomy and hormone replacement therapy on pituitary-gonadal function. *Maturitas* 1993; 17: 101
6. Edgren RA. Progestagens. In: Givens J (ed) *Clinical uses of steroids*. Chicago: Yearbook; 1980: 1
7. Edwards DP. Regulation of signal transduction pathways by estrogen and progesterone. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 335
8. Ferin J. Pharmacology of the endocrine system and related drugs. In: Tausk M (ed), *Progesterone, progestational drugs and infertility agents*. Oxford: Pergamon Press; 1972: 278
9. Fotherby K. Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception* 1996; 54: 59
10. Gellersen B, Fernandes MS, Brosens JJ. Non-genomic progesterone action in female reproduction. *Hum Reprod Update* 2008; 1
11. Ginsburg J, Prelevic G, Butler D et al. Clinical experience with tibolone (Livial) over 8 years. *Maturitas* 1995; 21: 71
12. Grady D, Herrington D, Bittner V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49
13. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and action of estrogens. *N Engl J Med* 2002; 346: 340
14. Gudermann T, Möller A. Verzeichnis der in Deutschland kommerziell erhältlichen Hormonpräparate und Präparate mit hormonartiger Wirkung. In: Leidenberger F, Strowitzki T, Ortman O (eds) *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*, 4. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2009: 665–686
15. Hall JM, McDonnel DP. Coregulators in nuclear estrogen receptor action. *Mol Interventions* 2005; 5: 343
16. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) research group. *JAMA* 1998; 280: 605
17. Israel D, Youngkin EQ. Herbal therapies for perimenopausal and menopausal complaints. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 970
18. Johansson ED. Depression of the progesterone levels in women treated with synthetic gestagens after ovulation. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1971; 68: 779
19. Korach KS, Wintermantel T. *Tissue-Specific Estrogen Action – Novel Mechanisms, Novel Ligands, Novel Therapies?* Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2007
20. Kuhl H, Taubert HD. *Das Klimakterium. Pathophysiologie, Klinik, Therapie*. Stuttgart New York: Thieme; 1987

21. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997; 138: 863
22. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139: 4252
23. Lippert TH, Mück AO. Der klinische Stellenwert von Dienogest. In: Teichmann AT (ed) *Dienogest – Präklinik und Klinik eines Gestagens*. Berlin, New York: Walther de Gruyter; 1995: 261
24. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML, WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification, *N Engl J Med* 2007; 356: 2591
25. McDonnell DP, Norris JD. Connections and regulation of the human estrogen receptor. *Science* 2002; 296: 1642
26. Polderman KH, Stehouwer CD, van Kamp GJ et al. Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann Intern Med* 1993; 118: 429
27. Prossnitz ER, Sklar LA, Oprea TI, Arterburn JB. GPR30: a novel therapeutic target in estrogen-related disease. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 116
28. Rebar RW, Zeserson K. Characteristics of the new progestogens in combination oral contraceptives. *Contraception* 1991; 44: 1
29. Rigg IA, Hermann H, Yen SS. Absorption of estrogens from vaginal creams. *N Engl J Med* 1978; 298: 195
30. Ross LA, Alder EM. Tibolone and climacteric symptoms. *Maturitas* 1995; 21: 127
31. Runnebaum R, Rabe T. New progestogens in oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1059
32. Sacks FM, Walsh BW. Sex hormones and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 236
33. Speroff L, Glass, RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 6th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 1200
34. Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Clinical review 97: potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2223
35. Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: insights from basic science and clinical studies. *Endocr Rev* 2006; 27: 575
36. Turgeon JL, McDonnell DP, Martin KA, Wise PM. Hormone therapy: Physiological complexity belies therapeutic simplicity. *Science* 2004; 304: 1269
37. Victor A, Weiner E, Johansson ED. Sex hormone binding globulin: the carrier protein for d-norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 244
38. WHI, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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
39. WHI, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701
40. Yager JD, Davidson NE. *Mechanisms of Disease: Estrogen carcinogenesis in breast cancer*. *N Engl J Med* 2006; 354: 270

4 Klimakterische Beschwerden, Lebensqualität

M. Dören, E. Baum, M. J. Beckermann, K. König, I. Nass-Griegolet, H. Schulte, F. Siedentopf

4.1 Klimakterische Beschwerden

Statements

Hitzewallungen und vaginale Trockenheit sind mit dem Übergang von der Prä- zur Postmenopause assoziiert und werden mit unterschiedlicher Häufigkeit berichtet. (LoE 2a)

Schlafstörungen, verschiedene körperliche Beschwerden, Harnwegsbeschwerden, sexuelle Probleme, Stimmungsänderungen sind inkonsistent berichtete Beschwerden. (LoE 2a)

Konsensstärke¹: starker Konsens

Empfehlung

Bei der Nutzen-Risiko-Bewertung muss bedacht werden, dass nur Hitzewallungen und vaginale Trockenheit die Beschwerden darstellen, die am konsistentesten von Frauen zur Zeit des menopausalen Übergangs angegeben werden. (A)

Konsensstärke: Konsens

4.1.1 Fragestellungen

Welche klimakterischen Symptome werden von Frauen berichtet und wie häufig sind diese in den verschiedenen Lebensphasen, welche Faktoren beeinflussen sie?

Verändert sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Eintritt der Menopause?

Welchen Einfluss haben klimakterische Beschwerden auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität?

Eine Vielzahl von Kohorten- und Querschnittstudien ist zur Beschreibung von Beschwerden in den Wechseljahren durchgeführt worden (1–7). Hitzewallungen und vaginale Trockenheit sind von befragten Frauen angegebene Beschwerden, die am häufigsten in diesen Studien benannt wurden, wenn es um die Erfassung von Beschwerden und Zeichen ging, die beim Übergang in die Postmenopause auftreten können. Weitere Beschwerden wie Schlafstörungen, unterschiedliche körperliche Beschwerden einschließlich Schmerzen, Harnwegsbeschwerden, sexuelle Probleme und Stimmungsänderungen stehen nur in manchen dieser Studien in Beziehung zur menopausalen Transition (6).

Kohorten- und Querschnittstudien zur Beurteilung der Zusammenhänge von Lebensqualität und menopausalem Status zeigen ganz unterschiedliche Ergebnisse. In manchen dieser Studien werden Verschlechterungen, in anderen keine Verän-

¹ Erläuterung der Konsensstärken im Anhang

derungen, in weiteren eine Verbesserung von gesundheitsbezogener Lebensqualität beschrieben. Hier ist zu berücksichtigen, dass Lebensqualität ein ganz unterschiedlich aufgefasstes, international nicht einheitlich definiertes Konstrukt ist. Studienergebnisse variieren in Abhängigkeit des Einschlusses von Frauen mit oder ohne (unterschiedlich ausgeprägte) vasomotorische Beschwerden (6). Veröffentlichungen kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der Fragestellung, ob Frauen mit diesen Symptomen eine beeinträchtigte Lebensqualität haben.

Ob Faktoren wie z. B. Körpergewicht, Body Mass Index, Ethnizität, Variabilität des Alters bei Eintritt in den menopausalen Übergang, chirurgische versus natürliche Menopause, Vorhandensein einer Depression oder Rauchen das Auftreten klimakterischer Symptome beeinflussen, ist wenig untersucht; Studienergebnisse sind inkonsistent (6, 10). Es gibt kaum Daten solcher Studien zur klimakterischen Symptomatik und zur Lebensqualität, die in Deutschland durchgeführt wurden (8, 9).

4.1.2 Literatur

4.1.2.1 Leitlinien

1. *New Zealand Guidelines Group. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Best practice evidence-based guideline, 2001, ISBN 0-473-4 471 4185*
2. *Position Statement: Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2007; 14:168–82*
3. *Position Statement: Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15:584–603*
4. *Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zu „Hormontherapie im Klimakterium“, 2003; http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf*

4.1.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. *Eberhardt S, Keil T, Kulp W, Greiner W, Willich SN, von der Schulenburg J-M. Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause. DIMDI, HTA-Bericht 52, 2007; http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta127_bericht_de.pdf*
2. *Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaidis C, Vesco K, Walker M, Bougatsos C, Nygren P. Management of menopause-related symptoms. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2005; (120): 1–6. Review*
3. *Vesco KK, Haney EM, Humphrey L, Fu R, Nelson HD. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. Climacteric 2007; 10: 448–465*

4.1.2.3 Weitere Literatur

1. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Hormontherapie bei (post-)menopausalen Frauen in Deutschland 2007. Studienergebnisse zu Nutzen, Risiken und Versorgungsrealität. Robert Koch-Institut, Berlin 2008, ISBN 978-3-89606-183-6; http://www.rki.de/cln_091/mn_199884/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Hormontherapie,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Hormontherapie.pdf*
2. *Du Y, Dören M, Melchert H-U W, Scheidt-Nave C, Knopf H. Differences in Menopausal Hormone Therapy Use among Women in Germany between 1998 and 2003. BMC Women's Health 2007; 7: 19*
3. *Huang AJ, Grady D, Jacoby VL, Blackwell TL, Bauer DC, Sawaya GF. Persistent hot flashes in older postmenopausal women. Arch Int Med 2008; 168: 840–846*

4.2 Wirkung einer HT auf klimakterische Beschwerden

Statements

Östrogene sind wirksam zur Behandlung von Hitzewallungen. (LoE: 1a)

Konjugierte equine Östrogene, orales 17 β -Östradiol und transdermales 17 β -Östradiol vermindern Hitzewallungen in vergleichbarer Weise. (LoE: 1a)

Eine zusätzliche Gestagenbehandlung beeinträchtigt die Wirkung von Östrogenen hinsichtlich vasomotorischer Beschwerden nicht. (LoE: 1a)

Tibolon ist wirksam zur Behandlung von Hitzewallungen. (LoE: 1a)

Wirkungen von Östrogentherapien auf Hitzewallungen unterscheiden sich nicht zwischen Frauen mit natürlicher Menopause oder bilateraler Ovariectomie. (LoE: 1a) (vgl. Kapitel 5 „Urogenitale Symptome“)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Zur Behandlung von Hitzewallungen können Östrogene, ggf. Östrogen-Gestagen-Kombinationen oder Tibolon eingesetzt werden. (A)

Bei der Indikationsstellung sind die in dieser Leitlinie dargestellten möglichen Nutzen und Risiken zu beachten. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

4.2.1 Fragestellung

Welche Wirkungen haben die Hormontherapien auf klimakterische Beschwerden?

Mehr als 30 Placebo-kontrollierte, doppelt-verblindete Studien mit Einschluss oft perimenopausaler Frauen zeigten, dass humane, nichthumane und synthetische Östrogene in oralen und parenteralen Anwendungsformen Hitzewallungen in der Häufigkeit um etwa 75% reduzieren können. Die Behandlungsdauer war oft nicht länger als drei Monate (1–8). Summarisch betrachtet übertreffen diese Effekte die zum Teil ebenfalls positiven, erheblichen Placeboeffekte. Derzeit erlauben die vorliegenden Studien nicht, eine Präferenz für eine bestimmte Minimaldosis zum Beginn einer Behandlung von Hitzewallungen oder eine bestimmte Anwendungsform auszusprechen (6, 7). Bei der Anwendung von Östrogenen, mit oder ohne Gestagen, sowie Tibolon müssen Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Den Ergebnissen systematischer Reviews zufolge betreffen häufigere Nebenwirkungen die Brust (Brustspannen) und das Endometrium (uterine Blutungen). Ödembildung, Gelenksbeschwerden und psychische Symptome können auftreten. Weitere, seltener auftretende Symptome (u. a. Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Gewichtsveränderungen, Schwindel, Hautausschlag, Juckreiz u. a.) sind bei der Nutzen-Risiko-Bewertung zu bedenken. Eine systematische Analyse und konsekutive Bewertung der Nebenwirkungen mit Benennung von Effektgrößen ist kaum mög-

lich, da die Methodik der Erfassung von Nebenwirkungen uneinheitlich und nicht standardisiert ist (6, 7).

4.2.2 Literatur

4.2.2.1 Leitlinien

4. *New Zealand Guidelines Group. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Best practice evidence-based guideline, 2001, ISBN 0-473-4 471 4185*
5. *Position Statement. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 168–182*
6. *Position Statement. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584–603*
7. *Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zu „Hormontherapie im Klimakterium“, 2003; http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf*

4.2.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. *Eberhardt S, Keil T, Kulp W, Greiner W, Willich SN, von der Schulenburg J-M. Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause. DIMDI, HTA-Bericht 52, 2007; http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta127_bericht_de.pdf*
2. *MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (4): CD002978*
3. *Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. JAMA 2004; 291: 1610–1620*
4. *Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaidis C, Vesco K, Walker M, Bougatsos C, Nygren P. Management of menopause-related symptoms. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2005; 120: 1–6. Review*

4.3 Lebensqualität

Statement

Bei Frauen, die mit unterschiedlichen Östrogenen bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen behandelt worden sind, werden sowohl positive und negative Effekte als auch das Fehlen von Effekten auf die Lebensqualität von Frauen gefunden. (LoE 1a)

Konsensstärke: Konsens

Empfehlung

Die alleinige Verbesserung der so genannten allgemeinen oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist keine Indikation zur HT. (B)

Konsensstärke: starker Konsens

4.3.1 Fragestellung

Wie wirken sich Hormontherapien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Behandlung klimakterischer Beschwerden aus?

Systematische Reviews und Metaanalysen zeigen, dass im Vergleich zu Studien über die Wirkung einer HT auf Hitzewallungen nur sehr wenige prospektive Placebo-kontrollierte randomisierte Studien existieren, die belastbare Aussagen zur Beeinflussung von Lebensqualität erlauben (1–7). Das Gesamtbild ist inkonsistent: In der WHI-Studie wurde keine Verbesserung bei Verwendung eines generischen Instruments bei den im Mittel älteren Studienteilnehmerinnen ohne Hitzewallungen gefunden (SF-36). Wenige kleine Placebo-kontrollierte Studien mit allerdings fast ausschließlich 12-wöchiger Laufzeit bei Verwendung unterschiedlicher, auch menopausespezifischer Instrumente berichteten Verbesserungen durch HT (5, 6), ebenso ein umfangreicher Placebo-kontrollierter RCT in Großbritannien (EPT, Präparat wie WHI-Studie, Instrument: EuroQol, [10]). Die einzige unseres Wissens durchgeführte Beobachtungsstudie in Deutschland zeigte keine Verbesserung von Lebensqualität durch HT (u. a. von Zerssen Beschwerdeliste, [9]).

Eine Beurteilung wird v. a. dadurch erschwert, dass Lebensqualität unterschiedlich operationalisiert wurde, d. h. teils mit unterschiedlichen generischen, teils mit unterschiedlichen menopausespezifischen Instrumenten erfasst wurde.

4.3.2 Literatur

4.3.2.1 Leitlinien

1. *New Zealand Guidelines Group. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Best practice evidence-based guideline, 2001, ISBN 0-473-4 471 4185*
2. *Position Statement. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of the North America Menopause Society. Menopause 2007; 14: 168–182*
3. *Position Statement. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584–603*
4. *Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zu „Hormontherapie im Klimakterium“, 2003; http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf*

4.3.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. *Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (3): CD004143*
2. *Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). New search for studies completed, conclusions not changed. The Cochrane Library 2008; (2): CD004143*
3. *MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (4): CD002978*
4. *Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaidis C, Vesco K, Walker M, Bougatsos C, Nygren P. Management of menopause-related symptoms. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2005; 120: 1–6. Review*

4.3.2.3 Weitere Literatur

1. Schwarz S, Völzke H, Alte D, Schwahn C, Grabe HJ, Hoffmann W, John U, Dören M. Menopause and determinants of quality of life in women at midlife and beyond – the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Menopause* 2007; 14: 123–134
2. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, Meredith SK, Martin J, Meade TW. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised trial. *BMJ* 2008; 337; doi:10.1136/bmj.a1190

5. Urogenitale Symptome

G. Emons, K. König, E. Petri

5.1 Vulvovaginale Atrophie

Statement

Eine HT ist zur Vermeidung und/oder Behandlung der Vaginalatrophie geeignet.
(LoE 1a)

Konsensstärke: Konsens

Empfehlung

Wenn eine symptomatische Vaginalatrophie die einzige Therapieindikation ist, soll eine lokale vaginale ET empfohlen werden. (A)

Konsensstärke: Konsens

5.1.1 Fragestellung

Beeinflusst die HT die vulvovaginale Atrophie?

Schon die Metaanalyse von Cardozo et al. (1998) zeigte, dass eine orale, transdermale oder vaginale ET die subjektiven und objektiven (Scheiden-pH, Vaginalzytologie) Parameter einer Vaginalatrophie signifikant verbessert (5). Die Autorinnen und Autoren wiesen darauf hin, dass eine niedrig dosierte lokale ET gleich effektiv wie eine systemische ist. Eine rezente Cochrane-Analyse (19 RCTs, 4162 Pat.) bestätigte, dass die lokale ET einer Placebo- oder hormonfreien Lokaltherapie signifikant überlegen ist (6).

Die vulvovaginale Atrophie in der Postmenopause ist in der Regel auf niedrige Östrogenkonzentrationen in den betroffenen Organen zurückzuführen. Eine systemische bzw. lokale ET verhindert die Atrophie bzw. führt zu ihrer Rückbildung (1–4). Die Vaginalepithelien produzieren wieder Glykogen. Dies führt zu einer Re-Etablierung der Döderleinflora. Das daraus resultierende saure Milieu schützt vor rezidivierenden Kolpinitiden.

5.1.2 Literatur

5.1.2.1 Leitlinien

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. *Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis. 1. Auflage; 2003.*
http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf

2. *New Zealand Guideline Group (NZGG). Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185*
3. *North American Menopause Society. Estrogen and progestagen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584–602*
4. *North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 355–369*

5.1.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. *Cardozo, L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Bigerson L: Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee. Obstet Gynecol 1998; 92: 722–727*
2. *Suckling, J, Lethaby A, Kennedy R: Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2003; (4): CD001500*

5.2 Harninkontinenz

Statements

Eine orale HT hat einen negativen Effekt auf die Harninkontinenz. (LoE 1a)

Ein eindeutiger positiver Effekt einer lokalen und transdermalen Therapie konnte nicht gezeigt werden. (LoE 1a)

Konsensstärke: Konsens

Empfehlung

Zur Therapie der Harninkontinenz sollte keine orale HT empfohlen werden. (B)

Konsensstärke: Konsens

Statement

Zur Therapie der Harninkontinenz stehen andere Medikamente und sonstige Therapieverfahren mit nachgewiesener Wirkung zur Verfügung, die eingesetzt werden sollten. (LoE 1a)

Konsensstärke: Konsens

5.2.1 Fragestellungen

Beeinflusst die HT die Entstehung einer Harninkontinenz? Beeinflusst die HT eine bestehende Harninkontinenz?

Eine Metaanalyse von 15 kleineren Studien (ca. 720 Patientinnen) kam zu dem Ergebnis, dass eine ET eine Harninkontinenz verbessern bzw. heilen kann. Dies galt insbesondere für die Urge-Inkontinenz (überaktive Blase) (5). In der HERS-Studie wurden 1525 Teilnehmerinnen untersucht, die zu Beginn der Studie inkontinent waren. Die orale Therapie mit Östrogenen und Gestagenen führte zu einer signifikanten Verschlechterung der Inkontinenz (Urge- und Stressinkontinenz) (8). In den WHI-Studien wurden 23.296 Teilnehmerinnen bezüglich des Auftre-

tens einer neuen Inkontinenz oder des Verlaufs einer zu Beginn der Studie bestehenden Inkontinenz untersucht. Orale konjugierte equine Östrogene alleine oder in Kombination mit MPA erhöhten das Risiko für eine neu aufgetretene Harninkontinenz bzw. verschlechterten die Inkontinenz, wenn sie schon zu Studienbeginn bestand. Dies galt für Urge-, Stress- und gemischte Inkontinenzen. Unter Einbeziehung dieser Daten gelangen die neueren systematischen Reviews zu dem Ergebnis, dass eine orale HT das Risiko für das Auftreten einer Harninkontinenz erhöht bzw. eine bestehende Inkontinenz verschlechtert. Die transdermale oder vaginale Östrogenapplikation resultierte in nicht eindeutigen Verbesserungen einer Inkontinenz. Die Wirksamkeit einer Reihe von physiotherapeutischen, operativen und nicht hormonellen medikamentösen Therapien ist belegt (1–3, 4, 6, 7, 9). Der negative Effekt einer oralen HT auf die Harninkontinenz erscheint biologisch nicht erklärbar.

5.2.2 Literatur

5.2.2.1 Leitlinien

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. *Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis. 1. Auflage; 2003.* http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
2. New Zealand Guideline Group (NZGG). *Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185*
3. North American Menopause Society. *Estrogen and progestagen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584–602*

5.2.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. Latte PM, Foon R, Khan K. *Nonsurgical treatment of stress urinary incontinence (SUI): grading of evidence in systematic reviews. BJOG 2008; 115: 435–444*
2. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. *Oestrogens for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev 2003; (2): CD001405*
3. Shamliyan TA, Kane RL, Wyman J, Wilt TJ. *Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. Ann Intern Med 2008; 148: 459–473*
4. Waetjen E, Dwyer PL. *Estrogen therapy and urinary incontinence: what is the evidence and what do we tell our patients? Int Urogynecol J 2006; 17: 541–545*

5.2.2.3 Weitere Literatur

1. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T; HERS Research Group. *Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Obstet Gynecol 2001; 97: 116–120*
2. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, Aragaki A, Naughton MJ, Wallace RB, McNeely SG. *Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. JAMA 2005; 293: 935–948*

5.3 Rezidivierende Harnwegsinfekte

Statements

Eine orale HT ist zur Prävention rezidivierender Harnwegsinfekte nicht geeignet. (LoE 1a)

Eine vaginale Östrogenbehandlung ist wirksam. (LoE 2a)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Eine vaginale Östrogenbehandlung kann bei rezidivierenden Harnwegsinfekten empfohlen werden. (B)

Konsensstärke: starker Konsens

5.3.1 Fragestellung

Sind eine orale HT bzw. eine vaginale ET für die Prävention von rezidivierenden Harnwegsinfekten geeignet?

In vier großen Studien mit fast 3000 Teilnehmerinnen hatte eine orale ET keine Wirkung hinsichtlich des Auftretens von Harnwegsinfekten. In einigen kleineren und methodologisch heterogenen Studien führte die vaginale Östrogenbehandlung zu einer signifikanten Reduktion von Harnwegsinfekten (3). Dieser Effekt ist biologisch plausibel, da durch die Kräftigung des Vaginalepithels die Rekonstitution der Döderleinflora und die Absenkung des vaginalen pH-Wertes die Häufigkeit von Kolpinitiden reduziert wird. Außerdem werden direkte proliferative Effekte der Östrogene auf das Urethral- und Blasenepithel vermutet (1, 2).

5.3.2 Literatur

5.3.2.1 Leitlinien

1. *New Zealand Guideline Group (NZGG). Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185*
2. *North American Menopause Society. Estrogen and progestagen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584–602*

5.3.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. *Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW: Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women (Review). Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD005131*

6. Bewegungsapparat und Knochenstoffwechsel

P. Hadji, L. Kiesel

Statement

Eine HT reduziert signifikant die Inzidenz von Frakturen. (*LoE 1a*)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Bei Frauen mit hohem Frakturrisiko kann eine HT zur Prävention einer Fraktur, unter Berücksichtigung der Nutzen-Risiko-Abwägung, eingesetzt werden, sofern eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporosetherapie vorrangig empfohlenen Arzneimitteln besteht. (*A*)

Konsensstärke: Konsens

6.1 Fragestellung

Beeinflusst eine HT das Risiko, an einer osteoporoseassoziierten Fraktur zu erkranken?

In einer großen Anzahl von RCTs und Beobachtungsstudien sowie in Metaanalysen konnte eine Reduktion der Frakturinzidenz durch eine HT gezeigt werden. Eine HT bewirkte sowohl die Senkung der klinischen Frakturrate als auch von so genannten osteoporoseassoziierten Frakturen. Hierunter subsumieren sich Frakturen nach niedrigerenergetischen Traumen an Prädilektionsorten wie z. B. distaler Radius, Lendenwirbelsäule, Schenkelhals, Rippen, Humerus, Tibia etc. (1–9, 10, 15, 17, 19–21, 24). In RCTs konnte gezeigt werden, dass die HT in der Lage ist, den Knochenmassenverlust postmenopausaler Frauen zu reduzieren. Bereits niedrige Dosen (0,3 mg konjugierte Östrogene; 0,5 mg oral oder 14 µg transdermal appliziertes 17β-Östradiol) sind wirksam.

Die WHI-Studie ist der erste RCT, der gezeigt hat, dass eine HT in der Primärprävention zur Reduktion von Frakturen führt (12, 23). Für Schenkelhalsfrakturen zeigt sich im Kombinationsarm eine Hazard Ratio (HR) von 0,66; 95% KI 0,45–0,98; entsprechend 10 (Hormongruppe) versus 15 Frakturen (Placebogruppe)/10.000 Frauen/Anwendungsjahr. Die Reduktion für Wirbelkörperfrakturen lag in der gleichen Größenordnung: HR 0,66; 95% KI 0,44–0,98; entsprechend 9 versus 15 Frakturen in der Hormon- bzw. Placebogruppe/10.000 Frauen/Anwendungsjahr. Die Gesamtfrakturnrate war ebenfalls signifikant reduziert: HR 0,76; 95% KI 0,69–0,85; entsprechend 147 (Hormongruppe) versus 191 Frakturen (Placebogruppe)/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (23). Erwähnenswert ist, dass im Rahmen der WHI-Studie nur klinische Frakturen und nicht, wie in den Osteoporosestudien üblich, auch morphometrische Wirbelkörperfrakturen einbezogen wurden.

Bei Frauen, die im Östrogen-Arm der WHI-Studie behandelt wurden, fand sich eine fraktur-reduzierende Wirkung der ET. Es kam zu einer Reduktion von proximalen Femurfrakturen: HR 0,61; 95% KI 0,41–0,91; entsprechend 11 (Hormongruppe) versus 17 Frakturen (Placebogruppe)/10.000 Frauen/Anwendungsjahr.

Die Reduktion für Wirbelkörperfrakturen lag im Vergleich zum Kombinationsarm auch im ET-Arm in der gleichen Größenordnung: HR 0,62; 95% KI 0,42–0,93; entsprechend 11 versus 17 Frakturen in der Hormon- bzw. Placebogruppe/10.000 Frauen/Anwendungsjahr. Die Gesamtfrakturrate war ebenfalls signifikant reduziert: HR 0,70; 95% KI 0,63–0,79; entsprechend 139 (Hormongruppe) versus 195 Frakturen (Placebogruppe)/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (22).

Nach Absetzen einer HT kam es in der Mehrheit der Studien unmittelbar zu einem Abfall der Knochendichte, während in einigen Studien die HT-bedingte Zunahme der Knochendichte über Jahre weiter dokumentiert werden konnte. Bezüglich des Frakturrisikos nach Absetzen einer HT liegen zzt. keine verlässlichen Daten vor. Eine Zwischenauswertung der Nachbeobachtung des Kombinationsarms der WHI-Studie zeigt 36 Monate nach Absetzen der HT, dass die Frakturrate im Östrogen-Gestagen-Arm wieder gleich hoch ist wie in der Placebogruppe (18).

Eine Reihe von Untersuchungen zeigte, dass Tibolon den Knochenstoffwechsel positiv beeinflusste und eine Zunahme der Knochendichte bewirkte (11, 14, 16). In der Placebo-kontrollierten Lift-Studie (Long Term Intervention on Fractures with Tibolon) wurde der Einfluss von 1,25 mg Tibolon im Vergleich zum Placebo auf das Risiko von Wirbelkörperfrakturen sowie klinischen Frakturen untersucht (13). In die Studie wurden insgesamt 4534 postmenopausale Frauen im Alter von 60–80 Jahren eingeschlossen. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Schlaganfallrisikos bei Tibolonanwenderinnen vorzeitig abgebrochen.

Eine absolute Risikoreduktion für vertebrale Frakturen lag bei 8,6 (95% KI 4,4–12,9) pro 1000 Frauenjahre sowie einer Reduktion des relativen Risikos von 45% (95% KI 26–59). Des Weiteren zeigte sich eine absolute Risikoreduktion für non-vertebrale Frakturen von 6,9 (95% KI 1,6–12,2) per 1000 Frauenjahre und eine Reduktion des relativen Risikos von 26% (95% KI 7–42). Schenkelhalsfrakturen traten bei Tibolon-Anwenderinnen im Vergleich zu Frauen in der Placebogruppe seltener auf (Relative Hazard von 0,72; 95% KI 0,32–1,63). Dieser Effekt war statistisch nicht signifikant. Das Frakturrisiko war bei Frauen mit oder ohne vorbestehende Frakturen gesenkt (13). Im Tibolon-Arm wurde parallel dazu ein Anstieg der Knochenmineraldichte von 4,8% (95% KI 4,5–5,2) an der Lendenwirbelsäule sowie 3,1% (95% KI 2,7–3,4) am Oberschenkelhals beobachtet.

6.2 Literatur

6.2.1 Leitlinien

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. *Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis*. 1. Auflage; 2003. http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
2. DVO. *Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. S3-Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.* 2006. <http://www.lutherhaus.de> sowie <http://www.dv-osteologie.de>
3. NAMS 2007. *North American Menopause Society (NAMS Board). Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. March 2007 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 168–182*
4. *New Zealand Guideline Group (NZGG). Best practice evidence-based guideline 2004:* http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf

5. *New Zealand Guideline Group (NZGG). Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185*

6.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. *Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (3): CD004143*
2. *MacLean C, Maglione M et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Ann Intern Med 2008; 148: 197–213*
3. *Torgerson DJ, Bell-Syer S. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. JAMA 2001; 285: 2891–2897*
4. *Wells G, Tugwell P et al. The Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-Analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocrine Reviews 2002; 23: 529–539*

6.2.3 Weitere Literatur

1. *Bagger Yu Z, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Møllgaard A, Ravn P, Kanis J, Christiansen C. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. Bone 2004; 34: 728–735*
2. *Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2419–2422*
3. *Cauley JA, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003; 290: 1729–1738*
4. *Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P et al., for the LIFT Trial Investigators. The effects of Tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med 2008; 359 (7): 697–708*
5. *Ederveen AG, Kloosterboer HJ. Tibolone exerts its protective effect on trabecular bone loss through the estrogen receptor. J Bone Miner Res 2001; 16: 1651–1657*
6. *Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. Obstet Gynecol 2004; 104: 443–451*
7. *Gallagher JC, Baylink DK, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4717–4726*
8. *Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E; for the PEPI Safety Follow-up Study (PSFS) Investigators. Bone loss response to discontinuation of long-term hormone replacement. Arch Int Med 2002; 162: 665–672*
9. *Heiss G et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA 2008; 9: 1036–1045*
10. *Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W et al., for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. JAMA 2002; 288: 58–66*
11. *Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. New Engl J Med 2003; 349: 523–534*
12. *PEPI Trial Writing Group. Effects of hormone therapy on bone mineral density. JAMA 1996; 276: 1389–1396*
13. *The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701–1712*
14. *Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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*

15. Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, Chen Y-T, Miller PD, Siris ES. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 440–446

7. Kardiovaskuläre Erkrankungen

E. Windler, B. Böhm, V. Regitz-Zagrosek, A.O. Mueck, E. Baum

7.1 Koronare Herzkrankheit

Empfehlung

Eine HT ist nicht zur Primär- oder Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit indiziert. (B)

Zur Primär- und Sekundärprävention stehen andere Strategien zur Verfügung, deren Wirksamkeit bewiesen ist. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

7.1.1 Fragestellung

Hat eine HT einen Effekt auf koronare Herzkrankheit?

Für eine HT mit Östrogenen als Monotherapie ist die Women's Health Initiative (WHI) die umfangreichste kontrollierte Studie, die daher auch im Wesentlichen die Ergebnisse der Metaanalysen bestimmt (5–7, 11, 20). Bei postmenopausalen, hysterektomierten Frauen zu Studienbeginn im Alter von 50 bis 79 Jahren mit und ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Risikofaktoren, aber ohne bekannte koronare Herzkrankheit konnte kein Einfluss von 0,625 mg/Tag konjugierte Östrogene auf kardiovaskuläre Ereignisse gesichert werden (HR für Myokardinfarkt und koronaren Tod bei einer mittleren Beobachtungszeit von 5,6 Jahren 0,91; 95% KI 0,75–1,12; entsprechend 49 [Hormongruppe] versus 54 Ereignisse [Placebogruppe]/10.000 Frauen/Anwendungsjahr) (20).

Mit 2 mg/Tag Östradiolvalerat blieb in einer Sekundärpräventionsstudie an 50- bis 69-jährigen Frauen nach einem Herzinfarkt das Risiko für ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von zwei Jahren ebenfalls unverändert (HR 0,99, 95% KI 0,70–1,41) (8).

Zur Kombinationstherapie liegen ausschließlich Daten für kontinuierlich 0,625 mg/Tag konjugierte Östrogene und 2,5 mg/Tag Medroxyprogesteronacetat vor, wobei die WHI und die Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) in den Metaanalysen ausschlaggebend sind (5).

In der WHI ergab sich bei postmenopausalen Frauen zu Studienbeginn im Alter von 50 bis 79 Jahren mit und ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Risikofaktoren, aber ohne bekannte koronare Herzkrankheit über 5,2 Jahre keine signifikante Risikoänderung für kardiovaskuläre Ereignisse (HR 1,24; 95% KI 1,00–1,54 bei

einem niedrigen absoluten Risiko von 39 (Hormongruppe) versus 33 Ereignissen (Placebogruppe)/10.000 Frauen/Anwendungsjahr). Auch das Risiko für einzelne kardiovaskuläre Endpunkte wie Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, Angina, Revaskularisierung oder kardiale Mortalität waren in der Placebo- und der EPT-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich (16).

In HERS, einer Sekundärprävention mit einem etwa zehnfach höheren absoluten Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis als in der WHI (Ereignisraten pro Jahr in den Placebogruppen: WHI ET-Arm 0,54%, WHI EPT-Arm 0,33%, HERS 3,36%), blieb das Risiko von Frauen mit koronarer Herzkrankheit für ein kardiovaskuläres Ereignis unter derselben Kombinationstherapie wie in der WHI von kontinuierlich 0,625 mg/Tag konjugierten Östrogenen und 2,5 mg/Tag Medroxyprogesteronacetat über durchschnittlich 4,1 Jahre ebenfalls unverändert (HR 0,99, 95% KI 0,80–1,22) (12).

Zwei Studien wurden nach Bekanntwerden der Ergebnisse der WHI abgebrochen. Im Estonian postmenopausal hormone therapy trial ergab sich nach 2–5 Jahren unter der gleichen ET oder EPT wie in der WHI keine signifikante Erhöhung des kardiovaskulären Risikos (HR 1,12, 95% KI 0,90–1,40) (23). Die Women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM) lief im Median nur 11,9 Monate, in denen 7 kardiovaskuläre Ereignisse unter der in der WHI verwandten EPT gegenüber keinem in der Placebogruppe und unter in der WHI verwendeten ET 4 gegenüber 2 Ereignissen in der Placebogruppe auftraten (25).

In den Interventionsstudien und prospektiven Kohortenstudien mit EPT wurde analog zu mehreren Beobachtungsstudien eine Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse insbesondere im ersten Behandlungsjahr beobachtet, die sich im weiteren Verlauf reduzierte (10, 12, 16). In der WHI ergab die Auswertung des zeitlichen Trends unter Kombinationstherapie eine signifikante Risikoerhöhung im ersten Jahr, gefolgt von einem signifikanten Trend zu niedrigerem Risiko, so dass sich im 6. Jahr eine signifikante Risikosenkung ergab, die das Ergebnis im Durchschnitt der gesamten Beobachtungszeit neutralisierte (16). Auch in HERS wurde im ersten Jahr eine Risikoerhöhung und in den Folgejahren ein signifikanter Trend zu Risikominderung mit weniger kardiovaskulären Ereignissen im 4. und 5. Jahr beobachtet (12). Diese Risikoerhöhung mit Beginn einer kombinierten HT hat sich in einer aktualisierten Metaanalyse unter Einbeziehung der beiden vorzeitig abgebrochenen Studien bestätigt, ohne dass die Mortalität erhöht war (HR im ersten Jahr 1,89; 95% KI 1,15–3,10 und nach 3 Jahren von 1,45; 95% KI 1,07–1,98) (6).

Diese sekundären Analysen zum zeitlichen Trend des kardiovaskulären Risikos weisen also darauf hin, dass bei Einleitung einer oralen Kombinationstherapie mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos gerechnet werden muss. Auch wenn die Ergebnisse für Kombinationen mit Medroxyprogesteronacetat nur eingeschränkt verallgemeinert und auf andere Applikationsformen unter Verwendung von Gestagenkomponenten mit unterschiedlichen kardiovaskulären Wirkungen übertragen werden können, ist eine Abklärung und gegebenenfalls Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren vor Beginn einer EPT empfehlenswert.

Über die gesamte Studiendauer betrachtet, haben die Interventionsstudien mit harten klinischen Endpunkten aber keine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos ergeben (5, 6, 7). Lediglich im EPT-Arm der WHI erreichte die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse nach 5,2 Jahren die Grenze zur Signifikanz (16), aber weder der ET-Arm der WHI noch die beiden Sekundärpräventionsstudien, HERS und ESPRIT, die naturgemäß Frauen mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko einschlossen, ergaben eine Risikoerhöhung. Allerdings konnte auch keine Risikoreduktion gezeigt werden. In der WHI ließ sich in der Altersgruppe von 50 bis 59 Jahren zwar kein kardiovaskuläres Risiko unter EPT und unter ET ein nicht signifikanter Trend zu Risikominderung (HR 0,63, 95% KI 0,36–1,08) nachweisen (11), aufgrund des Ausschlusses von Frauen mit behandlungswürdigen klimakterischen Beschwerden ist zurzeit aber keine sichere Aussage zu kardiovaskulärem Nutzen und möglichen Risiken der Behandlung klimakterischer Beschwerden in der Peri- und frühen Postmenopause mit HT möglich, insbesondere auch nicht mit anderen Gestagenen und Applikationsformen wie der transdermalen und zyklischen Kombinationstherapie (14).

Biologisch denkbar wäre ein günstiger Effekt einer HT auf arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufgrund der vielfältigen positiven Effekte auf die konventionellen Risikofaktoren wie auch ungünstige Effekte aufgrund erhöhter Thrombogenität (siehe Kapitel 7.3). Östrogene senken das LDL-Cholesterin sowie das Lipoprotein(a) und erhöhen das HDL-Cholesterin und können Koronarverkalkungen entgegenwirken (15, 16, 21). WHI und HERS haben übereinstimmend gezeigt, dass HT das Körpergewicht senkt oder zumindest den altersabhängigen Gewichtsanstieg vermindert und einer zentralen Adipositas entgegenwirkt (9, 16, 20, 22) und somit das Risiko für eine Insulinresistenz und die Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 senkt (13, 17, 18). Allerdings können die Wirkungen entsprechend der Gestagenkomponente differieren. Medroxyprogesteronacetat erhöht im Durchschnitt den Blutdruck und senkt das HDL-Cholesterin, während sich Gestagene ohne glukokortikoide Partialwirkung gegenüber dem HDL-Cholesterin neutral verhalten und den Blutdruck senken können (16, 19, 22).

7.1.2 Literatur

7.1.2.1 Leitlinien

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. *Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis. 1. Auflage; 2003.*
http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
2. New Zealand Guideline Group (NZGG). *Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185*
3. North American Menopause Society (NAMS Board). *Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. March 2007 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 168–182*
4. North American Menopause Society (NAMS Board). *Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584–603*

7.1.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA; Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD004143
2. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. New search for studies completed, conclusions not changed. *The Cochrane Library* 2008; (2): CD004143
3. Magliano D, Rogers S, Abramson M, Tonkin A. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2006; 113: 5–14

7.1.2.3 Weitere Literatur

1. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, McNamee R, Elstein M, Kay C, Seif M, Buckley H. The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *The Lancet* 2002; 360: 2001–2008
2. Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D, Fineberg SE, Waclawiw MA, James MK, Greendale GA. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. *Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventions Study Investigators. J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1549–1556
3. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933–941
4. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbert SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R; Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357–365. Erratum in: *Arch Intern Med* 2006; 166: 759
5. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–613
6. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Bittner V, Cauley JA, Hulley S, Barrett-Connor E. Impaired fasting glucose and cardiovascular outcomes in postmenopausal women with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 142: 813–820
7. Løkkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, Lidegaard Ø. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2660–2668
8. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591–2602
9. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523–534
10. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J, Howard BV; Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175–1187
11. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 538–554
12. Steiner AZ, Hodis HN, Lobo RA, Shoupe D, Xiang M, Mack WJ. Postmenopausal oral estrogen therapy and blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial. *Menopause* 2005; 12: 728–733
13. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–1712

14. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199–120
15. Thorneycroft IH, Lindsay R, Pickar JH. Body composition during treatment with conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate: analysis of the Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen (HOPE) trial. *Am J Obstet Gyn* 2007; 197: 137.e1–137.e7
16. Vandembroucke JP. The HRT controversy: observational studies and RCTs fall in line. *Lancet* 2009; 373: 1233–1235
17. Veerus P, Hovi S, Fischer K, Rahu M, Hakama M, Hemminki E. Results from the Estonian postmenopausal hormone therapy trial. *Maturitas* 2006; 55: 162–173
18. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK, DeStavola BL, Rose S, Dowell A, Wilkes HC, Darbyshire JH, Meade TW; WISDOM group. Main morbidities recorded in the Women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007; 335: 239 online first

7.2 Zerebraler Insult

Statement

Eine HT erhöht das Risiko für einen zerebralen ischämischen Insult. (LoE 1a)
Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Die Erhöhung des Schlaganfallrisikos muss in die Nutzen-Risiko-Abwägung einer HT eingehen. (A)
Konsensstärke: starker Konsens

7.2.1 Fragestellung

Hat eine HT einen Effekt auf zerebrovaskuläre Erkrankungen?

Eine randomisierte kontrollierte Studie an postmenopausalen Frauen zu Studienbeginn im Alter von 50 bis 79 Jahren mit und ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Risikofaktoren, aber ohne bekannte vaskuläre Vorerkrankung zeigte ein erhöhtes Risiko für zerebrale Insulte bei Therapie mit 0,625 mg/Tag konjugierten Östrogenen (HR 1,39; 95% KI 1,10–1,77) entsprechend 44 [Hormongruppe] versus 32 Ereignisse [Placebogruppe]/10.000 Frauen/Anwendungsjahr) (8). Zur Kombinationstherapie liegen nur Ergebnisse von kontrolliert-randomisierten Studien mit 0,625 mg/Tag konjugierten Östrogenen und kontinuierlich 2,5 mg/Tag Medroxyprogesteronacetat vor, die ein ähnlich erhöhtes Risiko wie die Monotherapie zeigen (HR für ischämische Insulte 1,44; 95% KI 1,09–1,90; entsprechend 26 [Hormongruppe] versus 18 Ereignisse [Placebogruppe]/10.000 Frauen/Anwendungsjahr; HR für hämorrhagischen Schlaganfall 0,82; 95% KI 0,43–1,56; entsprechend 4 [Hormongruppe] versus 4 Ereignisse [Placebogruppe]/10.000 Frauen/Anwendungsjahr). 80% der Insulte waren ischämischen Ursprungs. Die Letalität und die Mortalität waren nicht erhöht (10).

Bei Frauen nach einem Herzinfarkt erreichte der Unterschied zwischen behandelten Frauen unter derselben Kombinationstherapie und der Kontrollgruppe keine

Signifikanz für nicht tödliche Schlaganfälle (HR 1,18; 95% KI 0,83–1,66), tödliche Schlaganfälle (HR 1,61; 95% KI 0,73–3,55) oder transiente ischämische Attacken (HR 0,90; 95% KI 0,57–1,42). 85% der Schlaganfälle waren ischämisch (7). Auch bei spätpostmenopausalen Frauen nach einem ersten Schlaganfall ergab sich nach einer medianen Beobachtungszeit von 2,8 Jahren kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von erneuten Schlaganfällen zwischen Frauen auf Östradiol oral 1 mg/Tag zur Sekundärprävention und der Placebogruppe (HR 1,1; 95% KI 0,8–1,4) (9).

Die kontrollierten Studien mit Schlaganfall als einen definierten klinischen Endpunkt zeigen uneinheitliche Ergebnisse zum Risiko für einen Schlaganfall unter HT, wobei das Risiko in beiden Armen der WHI als den zwei größten Studien Signifikanz erreichte. Man muss also mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle sowohl unter ET als auch unter EPT rechnen (5–7). Insofern unterscheidet sich das zerebrovaskuläre Risiko vom kardiovaskulären, zumal sich die kardiovaskulären Risikofaktoren unter HT nicht notwendigerweise verschlechtern. Möglicherweise ist die Risikoerhöhung auf den thrombogenen Effekt einer HT zurückzuführen (siehe Thromboembolien, Kapitel 7.3). Das würde auch die Erhöhung der Rate ischämischer Insulte ohne verändertes Risiko für hämorrhagische Insulte erklären. Allerdings zeigt sich im Unterschied zu Thromboembolien kein erhöhtes Risiko im ersten Anwendungsjahr, sondern eine Zunahme des Risikos mit der Einnahmedauer, das nach zwei Jahren HT-Einnahme deutlich wird. Da das Risiko auch unter ET beobachtet wird, scheint es der Östrogenkomponente zuzuschreiben und daher unabhängig von der Art der Gestagenkomponente zu sein. Das Risiko für einen Schlaganfall unter HT ist zwar gering, aber ein zerebraler Insult ist ein folgenschweres Ereignis mit möglicher Behinderung. Deshalb sollte in jedem Fall bei Einleitung einer ET oder EPT auf das Risiko hingewiesen werden, auch im jüngeren Alter, in dem ein solches Ereignis zwar seltener ist, aber aufgrund des Alters und der Lebenserwartung besondere Implikationen hat (1–4).

7.2.2 Literatur

7.2.2.1 Leitlinien

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. *Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis. 1. Auflage; 2003.*
http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
2. New Zealand Guideline Group (NZGG). *Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185*
3. North American Menopause Society (NAMS Board). *Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. March 2007 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 168–182*
4. North American Menopause Society (NAMS Board). *Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584–603*

7.2.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q. *Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. New search for studies completed, conclusions not changed. The Cochrane Library 2008; (2): CD004143*

2. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA; Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD004143
3. Magliano D, Rogers S, Abramson M, Tonkin A. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2006; 113: 5–14

7.2.4.3 Weitere Literatur

1. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, Barrett-Connor E, Hulley SB. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103 (5): 638–642
2. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–1712
3. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345 (17): 1243–1249
4. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289 (20): 2673–2684

7.3 Venöse Thromboembolien (VTE)

Statement

Eine orale HT erhöht das Risiko für venöse Thrombosen und Lungenembolien (VTE). (LoE1a)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Das erhöhte Risiko für VTE muss in die Nutzen-Risiko-Abwägung einer HT eingehen, wobei das Risiko während des ersten Jahres besonders hoch ist und sich bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für VTE zusätzlich erhöht. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

7.3.1 Fragestellung

Hat eine HT einen Effekt auf das Risiko venöser Thrombosen und Lungenembolien (VTE)?

Die WHI als eine randomisierte kontrollierte Studie an postmenopausalen Frauen zu Studienbeginn im Alter von 50 bis 79 Jahren mit und ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Risikofaktoren, aber ohne bekannte vaskuläre Vorerkrankung zeigte unter 0,625 mg/Tag konjugierten Östrogenen ein signifikant erhöhtes Risiko für Thrombosen (adjustierte HR 1,47; 95% KI 0,87–2,47, entsprechend 21 [Hormongruppe] versus 15 Ereignisse [Placebogruppe]/10.000 Frauen/Anwendungsjahr) und thromboembolische Ereignisse (adjustierte HR 1,33; 95% KI 0,86–2,08, entsprechend 28 [Hormongruppe] versus 21 Ereignisse [Placebogruppe]/10.000 Frauen/Anwendungsjahr) (11).

Zur Kombinationstherapie liegen nur Daten für eine Therapie mit 0,625 mg/Tag konjugierte Östrogene und kontinuierlich 2,5 mg/Tag Medroxyprogesteronacetat vor. Die WHI als eine der randomisierten kontrollierten Studien zeigte an postmenopausalen Frauen zu Studienbeginn im Alter von 50 bis 79 Jahren mit und ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Risikofaktoren, aber ohne bekannte vaskuläre Vorerkrankung ein signifikant erhöhtes Risiko für Thrombosen (adjustierte HR 2,06; 95% KI 1,57–2,70, entsprechend 35 [Hormongruppe] versus 17 Ereignisse [Placebogruppe]/10.000 Frauen/Anwendungsjahr) (9).

In HERS ergab sich bei Frauen nach einem Herzinfarkt ebenfalls ein signifikant höheres Risiko für thromboembolische Ereignisse unter derselben kombinierten Behandlung gegenüber Placebo (HR 2,89, 95% KI 1,50–5,58, entsprechend 34 [Hormongruppe] versus 12 Ereignisse [Placebogruppe]/10.000 Frauen/Anwendungsjahr) (10).

In der WHI sind Risikogruppen für Thromboembolien unter HT identifiziert worden. Das Risiko für Thrombosen steigt mit dem Lebensalter an (im Vergleich zu 50- bis 59-jährigen Frauen: 60–69 Jahre HR 4,28, 95% KI 2,38–7,72; 70–79 Jahre HR 7,46, 95% KI 4,32–14,38). Gegenüber normalgewichtigen Frauen hatten übergewichtige eine HR von 3,80 (95% KI 2,08–6,94) und adipöse von 5,61 (95% KI 3,12–10,11). Faktor Leiden V erhöhte die HR für Thrombose auf 6,69 (95% KI 3,09–14,49) (9).

Unter oraler ET und EPT verdoppelt sich etwa das Risiko für eine venöse Thrombose und Lungenembolie in allen kontrollierten Studien (1–8). Dafür scheint in erster Linie der thrombogene Effekt von Östrogen verantwortlich zu sein. Das absolute Risiko ist zwar gering und geht in den Studien nicht mit erhöhter Letalität einher, aber über das Risiko und die klinischen Frühzeichen einer Thrombose muss aufgeklärt und Hinweise auf ein erhöhtes Risiko sollten sorgfältig eruiert werden. Dazu gehören Übergewicht und Adipositas mit einem vier- bis sechsfach erhöhten Risiko, höheres Alter ab 60. Lebensjahr mit einem altersabhängig vier- bis achtfach erhöhten Risiko und eine thrombophile Mutation wie Faktor V Leiden mit einer zusätzlichen Verdopplung des ohnehin erhöhten Risikos. Eine Familien- oder Eigenanamnese für Thrombosen kann ein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko sein. Wegen des anfänglich etwa vierfach erhöhten Thromboembolierisikos erfordert das erste Einnahmejahr besondere Vorsicht und Aufmerksamkeit. Nach den bisherigen Daten geht eine transdermale Applikation vermutlich mit geringerer Risikoerhöhung einher (5). Erheblich erhöhtes Risiko für Thromboembolien ist eine relative oder absolute Kontraindikation für die HT.

7.3.2 Literatur

7.3.2.1 Leitlinien

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. *Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis. 1. Auflage; 2003.*
http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
2. *New Zealand Guideline Group (NZGG). Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185*

3. *North American Menopause Society (NAMS Board). Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. March 2007 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 168–182*
4. *North American Menopause Society (NAMS Board). Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584–603*

7.3.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. *Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008; 336 (7655): 1227–1231*
2. *Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA; Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD004143*
3. *Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women New search for studies completed, conclusions not changed. The Cochrane Library 2008; (2): CD004143*
4. *Miller J, Chan BKS, Nelson HD: Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Int Med 2002; 136: 680–690*

7.3.2.3 Weitere Literatur

1. *Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA 2004; 292: 1573–1580*
2. *Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605–613*
3. *The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701–1712*

8 Andere Erkrankungen und Alterungsprozess

F. Geithövel, E. Baum

8.1 Alterungsprozesse der Haut

Statement

Eine Abmilderung der Alterungsprozesse der Haut durch eine HT ist nicht belegt. (LoE 2b)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Eine HT ist nicht indiziert, um die Alterungsprozesse der Haut abzumildern. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

8.1.1 Fragestellung

Gibt es einen positiven Einfluss der Hormontherapie (HT) auf die peri- und postmenopausal in Erscheinung tretenden Alterungsprozesse der Haut?

Eine ausreichende Evidenz dafür, dass die Anwendung einer HT zur Verhinderung oder zur Abmilderung kutaner Alterungsprozessen bei peri- und postmenopausalen Frauen indiziert sei, gibt es nicht. Diese Aussage bestätigt diesbezügliche Statements von zwei Leitlinien (2, 4). Weitere fünf international anerkannte Leitlinien (1, 3, 5–7) wie auch der bedeutendste RCT zur HT, die Women's Health Initiative Study (13), gehen auf diese Frage überhaupt nicht ein. Metaanalysen fehlen. Zahlreiche kleinere, nicht kontrollierte Kohortenstudien beschreiben mehrheitlich positive Effekte einer HT auf verschiedene kutane Parameter (z. B. Hautdicke, Elastizität, Runzelnbildung, Wundheilung u. v. m.). Eine retrospektive, einzelverblindete Querschnittsanalyse mit kleinen Fallzahlen und methodischen Mängeln (17) konnte trotz Langzeittherapie (> 5 Jahre) mit einer HT lediglich eine leichte signifikante Verbesserung im Durchschnittswert (elf Messstellen) von Gesichtsrunzeln und eine etwas deutlichere signifikante Reduzierung der Steifigkeit der Gesichtshaut finden. Auch auf der Basis der vier verfügbaren verblindeten RCTs (8, 10–12) mit ihren jeweils kleinen Fallzahlen und erheblichen methodischen Mängeln liegen nicht ausreichend abgesicherte Ergebnisse zu dieser Fragestellung vor. Die Datenlage muss insgesamt auch insofern als inkonsistent eingestuft werden, als in einem cross-over doppel-verblindeten RCT (9) ein hoch signifikanter Placebo-Effekt auf ein „jugendliches Erscheinungsbild der Haut“ gefunden worden ist. Auf der Basis der Literaturanalyse müssen daher auch die beiden wichtigsten Reviews (14, 16), die zu einer überwiegend positiven Sichtweise kommen, kritisch bewertet werden.

Zusätzlich sollte nicht übersehen werden, dass bezüglich der topischen Applikationsart auch systemische (positive wie negative) Wirkungen hervorgerufen werden könnten, welche in der vorliegenden Leitlinie dargestellt werden. Das Risiko für negative Nebeneffekte erklärt wohl auch, warum es keine Hormoncremes für die Gesichtshaut auf dem Markt gibt (18). Auf mögliche kutane und systemische Komplikationen einer HT wird zudem in einem Review (15) hingewiesen. Verschiedene kutane Erkrankungen werden aufgeführt, die eine gewisse Assoziation mit einer HT aufweisen könnten. Dazu zählen z. B. die Autoimmune Progesterone Sensitivity, die Porphyria cutanea tarda oder Hyperpigmentierungsstörungen. Allerdings liegen auch für diese negativen Effekte keine abgesicherten Daten vor. Kontrovers wird außerdem das Risiko für systemischen Lupus erythematoses (inklusive der kutanen Form) im Rahmen einer HT diskutiert.

8.1.2 Literatur

8.1.2.1 Leitlinien

1. *AACE menopause guidelines revision task force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. Endocr Pract 2006; 12: 315–337*
2. *Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. Empfehlungen zur Therapie mit Östrogenen/Östrogen-Gestagen-Kombinationen im Klimakterium – Nutzen-Risiko-Abwägung. Arzneverordnung in der Praxis 2003; 30, Sonderheft 2 (Therapieempfehlungen)*

2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Langversion

3. *International Menopause Society. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. 2008.*
http://www.imsociety.org/pdf_files/comments_and_press_statements/ims_press_statement_13_05_08.pdf
4. *New Zealand Guidelines Group 2001 Review Date, 2005. Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy.* http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf
5. *The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584–602*
6. *The North American Menopause Society. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2003; 10: 113–132*
7. *U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. preventive services task force. Ann Intern Med 2005; 142: 855–860*

8.1.2.2 Randomized controlled trials (RCTs)

- 1.
2. *Bologna JL, Braverman IM, Rousseau ME, Sarrell PM. Skin changes in menopause. Maturitas 1989; 11: 295–304*
3. *Cambell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. Clin Obstet Gynecol 1977; 4: 31–47*
4. *Creidi P, Faivre B, Agache P, Richard E, Haudiquet V, Sauvanet JP. Effect of a conjugated oestrogen (Premarin®) cream on ageing facial skin. A comparative study with a placebo cream. Maturitas 1994; 19: 211–223*
5. *Maheux R, Naud F, Rioux M, Grenier R, Lemay A, Guy J, Langevin M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 642–649*
6. *Sator PG, Sator MO, Schmidt JB, Nahavandi H, Radakovic S, Huber JC, Höngsmann H. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the influence of a hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women. Climacteric 2007; 10: 320–334*
7. *Women's health initiative study. Writing group. 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*

8.1.2.3 Reviews

1. *Calleja-Agius J, Muscat-Baron Y, Brincat Vorname. Review: Skin ageing. Menopause International 2007; 13 (2): 60–64 (50 Rfs)*
2. *Mor Z, Caspi E. Cutaneous complications of hormonal replacement therapy. Clin Dermatol 1997; 15: 147–154 (88 Rfs)*
3. *Raine-Fenning NJ, Brincat MP, Muscat-Baron Y. Current opinion: Skin aging and menopause. Implications for treatment. Am J Dermatol 2003; 4: 371–378 (67 Rfs)*

8.1.2.4 Sonstige Studien

1. *Wolff EF, Narayan D, Taylor HS. Long-term effects of hormone therapy on skin rigidity and wrinkles. Fertil Steril 2005; 84: 285–288*

8.1.2.5 Expertenmeinung

1. *Draeos ZD. Topical and oral estrogens revisited for antiaging purposes. Fertil Steril 2005; 84: 291–292*

8.2 Androgenisierungserscheinungen der Haut

Statement

Eine Verminderung von Androgenisierungserscheinungen der Haut durch HT ist nicht belegt. (LoE 5)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Eine HT ist nicht indiziert, um Androgenisierungserscheinungen der Haut abzumildern. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

8.2.1 Fragestellung

Gibt es einen positiven Einfluss der HT auf die peri- und postmenopausal in Erscheinung tretenden Androgenisierungserscheinungen der Haut?

Die Effekte einer HT auf kutane androgenisierende Symptome (KAS) (z. B. Akne vulgaris, Hirsutismus, diffuse androgenetische Alopezie, frontal fibrosierende Alopezie) in Klimakterium und Peri-/Postmenopause wird nur in einem RCT (8) und in zwei Beobachtungsstudien (19, 20) behandelt: keine Wirkung auf Alopezie, Hirsutismus und androgenetische Alopezie wird in dem RCT (8), eine Verbesserung wird bei der Akne (20) und kein therapeutischer Effekt wird bei der frontal fibrosierenden Alopezie (19) beschrieben. Ein „Drop-out“-Fall infolge Alopezie („hair loss“) wird in dem RCT von Sator et al (12) (s. oben) erwähnt. Metaanalysen fehlen. Die beiden bereits genannten Reviews (14, 16), die kurz auf die KAS eingehen, können daher auch nicht zur Klärung beitragen. Auch die sieben hier genannten Leitlinien gehen auf diese Fragestellung nicht bzw. lediglich in unwesentlichen Randbemerkungen (5, 6) ein.

Bezüglich des Einsatzes einer HT mit antiandrogener Gestagenkomponente (Cyproteronacetat [CPA], Chlormadinonacetat [CMA], Dienogest [DNG], Drospirenon [DRSP]) im Klimakterium und in der Postmenopause sind einige Studien publiziert worden (21–31). In diesen Untersuchungen sind aber ausschließlich andere Parameter (z. B. Effekte auf vasomotorische Symptome; Sicherheit und Wirksamkeit; blutdrucksenkende Eigenschaften) als jene der KAS erörtert worden. Insgesamt ist daher eine Aussage darüber, ob eine HT mit einem antiandrogen wirksamen Gestagen eine signifikante Verbesserung von Symptomen der KAS erreicht, auf der Basis einer wissenschaftlichen Untersuchung mit einem dafür qualifizierten Studienaufbau nicht möglich. Für die frontal fibrosierende Alopezie scheint ein Behandlungserfolg mit einer endokrinen Medikation, wie bereits oben erwähnt, ohnehin ausgeschlossen zu sein.

Wenn allerdings eine HT aus Gründen, die in dieser Leitlinie dargelegt sind, indiziert ist, empfiehlt es sich bei Frauen mit KAS, z. B. bei Bestehen eines Hirsutismus, Präparate vorzuziehen, deren Gestagen nicht zur Gruppe der 17-Nortestosteronderivate gehören (6).

8.2.2 Literatur

1. Kossard S, Lee MS, Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 59–66
2. Schmidt JB, Binder M, Macheiner W et al. New treatment of atrophic acne scars by iontophoresis with estriol and tretinoin. *Int J Dermatol* 1995; 34: 53–57

8.2.2.1 Weitere Literatur

1. Archer DF. Drospirenone and estradiol: a new option for the postmenopausal woman. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl I): 3–10
2. Dinger JC, Heinemann LAJ. Study protocol: European active surveillance study of women taking HRT (EURAS-HRT): study protocol [NCT00214903]. *BMC Women's Health* 2006; 6: 1–7
3. Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT et al. HRT und vitamin D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998; 31: 45–54
4. Preston RA, White WB, Pitt B, Bakris G, Norris PM, Hanes V. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2005; 18: 797–804
5. Saletu B. Sleep, vigilance and cognition in postmenopausal women: placebo-controlled studies with 2 mg estradiol valerate, with and without 3 mg dienogest. *Climacteric* 2003; 6 (Suppl 2): 37–45
6. Schneider HPG, Rosemeier HP, Schnitker J, Gerbsch S, Turck R. Application and factor analysis of the menopause rating scale [MRS] in a post-marketing surveillance study of Climen®. *Maturitas* 2000; 37: 113–124
7. Schürmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climacteric symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three doses regimens. *Climacteric* 2004; 7: 189–196
8. Shulman LP. A review of drospirenone for safety and tolerability and effects on endometrial safety and lipid parameters contrasted with medroxyprogesterone acetate, levonorgestrel, and micronized progesterone. *J Women's Health* 2006; 15: 584–590
9. Warming L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17β-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2004; 7: 103–111
10. White WB, Hanes V, Chauphan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 246–253
11. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005; 112: 1979–1984

8.3 Erkrankungen der Gallenblase und –gänge

Statement

Unter HT finden sich Hinweise für eine erhöhte Häufigkeit von Gallenblasen/-gangserkrankungen, insbesondere für Cholezystolithiasis und Cholezystitis/Cholangitis sowie auch für Cholezystektomien. (LoE Ib)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Bei der Nutzen-Risiko-Abwägung ist das erhöhte Risiko für Cholezystitis/Cholangitis, Cholezystolithiasis und Cholezystektomien mit einzubeziehen. (A)
Konsensstärke: Konsens

8.3.1 Fragestellung

Verändert eine HT das Risiko von Gallenwegserkrankungen?

Cochrane-Reviews und Metaanalysen kommen zu der Schlussfolgerung, dass eine HT das Risiko für Gallenwegserkrankungen erhöhen kann (3). Qualitativ gute Leitlinien zur postmenopausalen Hormontherapie erwähnen dieses Risiko ebenfalls (1, 2).

In der HERS-Studie lag nach kombinierter Einnahme von konjugiertem Östrogen und Gestagen ein erhöhtes Risiko für Cholezystektomien im Vergleich zur Placebogruppe vor (14). Das Risiko für Gallenblasenoperationen war um 38% erhöht, insbesondere bei Patientinnen mit Übergewicht, Fibrattherapie oder vorausgegangen Gallenwegserkrankungen ohne OP. Statingebrauch verringerte das Risiko.

Die WHI-Studie ergab für beide Arme eine erhöhte Rate jeglicher Gallenerkrankungen (CEE: HR 1,67; 95% KI 1,35–2,06, Ereignis-Rate 78 vs. 47/10.000 Personen-Jahre ; E + P: HR 1,59; 95% KI 1,28–1,97, Ereignis-Rate 55 vs. 35/10.000 Personen-Jahre), Cholezystitis (CEE : HR 1,80; 95% KI 1,42–2,28; E+P: HR 1,54; 95% KI 1,22–1,94), Cholelithiasis (CEE: HR 1,86; 95% KI 1,48–2,35; E + P: HR 1,68; 95% KI 1,34–2,11) und Cholezystektomien (CEE: HR 1,93; 95% KI 1,52–2,44; E + P: HR 1,67; 95% KI 1,32–2,11), aber keine anderen Operationen an den Gallenwegen (CEE: HR 1,18; 95% KI 0,68–2,04; E+P: HR 1,49; 95% KI 0,78–2,84) (5, 15).

EPIC-Norfolk, eine neue prospektive Kohortenstudie hoher Qualität, ergab ein erhöhtes Risiko von symptomatischen Gallensteinen und Komplikationen unter HT, abhängig von der Dauer der Anwendung. Die number needed to harm bezüglich symptomatischer Gallensteine war 107–320/Jahr HT-Anwendung (7).

Eine Auswertung der Million Women Study (10) zeigte, dass sich bei HT-Anwenderinnen das Risiko einer stationären Aufnahme wegen einer Gallenblasenerkrankung erhöht (RR 1,64, 95% KI 1,58–1,69), dabei war das Risiko unter transdermaler Therapie geringer als unter oraler Therapie (RR 1,17, 1,10–1,24 versus RR 1,74, 1,68–1,80). Orale konjugierte Östrogene waren gegenüber oralem Östradiol mit einem etwas erhöhten Risiko verbunden (RR 1,79, 1,72–1,87 versus RR 1,62, 1,54–1,70). Unter konjugiertem Östrogen > 0,625 mg/Tag betrug das RR 1,91 (1,78–2,04) gegenüber 1,76 (1,68–1,84) unter ≤ 0,625 mg. Die relativen Risiken unter Östradiol-Therapie waren dosisabhängig (> 1 mg/Tag: RR 1,68 [1,59–1,77] versus ≤ 1 mg/Tag: RR 1,44 [1,31–1,59]). Nach Therapie-Ende sank das Risiko, blieb aber noch nach zehn Jahren erhöht (RR 1,19 [1,10–1,29]).

Begleitende Gestagentherapie oder Tibolon-Anwendung (RR 1,84, KI 1,69–2,00) änderten das Risiko für stationäre Aufnahmen durch Gallenblasenerkrankungen nicht wesentlich. Für Cholezystektomien waren die relativen Risiken annähernd gleich hoch wie für die oben genannten stationäre Aufnahmen. Die Evidenz zur Steigerung des Risikos für Gallenwegserkrankungen bezieht sich somit insbesondere auf Effekte unter oraler Therapie mit konjugierten Östrogenen (mit und ohne Gestagen-Zusatz). Dabei sind die Risiken equiner Östrogene vermutlich geringfügig höher als die von Östradiol, außerdem besteht eine Dosis-Wirkungsbeziehung, die allerdings relativ flach verläuft. Auch bei transdermaler Therapie gibt es Hinweise auf ein leicht erhöhtes Risiko. Nach Therapie-Ende sinkt das bis dahin erhöhte Risiko von symptomatischen Gallenblasenerkrankungen und Cholezystektomien langsam ab, erreicht aber auch nach zehn Jahren noch nicht ganz das Ausgangsniveau. Aus pathophysiologischer Sicht ist die Lithogenität jeglicher Östrogen Exposition der Gallenblase bekannt (8).

Die Nurses' Health Study, eine qualitativ gute Kohortenstudie, ergab ein erhöhtes Cholezystitis-Risiko unter Hormonanwendung (6), weitere Kohortenstudien (4, 11), Reviews (12) und Querschnittsuntersuchungen (9, 13) kommen zu analogen Ergebnissen bezüglich erhöhter Risiken für Erkrankungen der Gallenblase und Gallenwege.

8.3.2 Literatur

8.3.2.1 Leitlinien

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. *Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis*. 1. Auflage; 2003. http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
2. New Zealand Guideline Group (NZGG). *Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy*. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185

8.3.2.2 Metaanalysen

1. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA and the Cochrane HT Study Group. *Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review) 2008. The Cochrane Collaboration*. <http://www.thecochranelibrary.com>

8.3.2.3 Weitere Literatur

2. Cesmeli E, Elewaut AE, Kerre T, De Buyzere M, Afschrift M, Elewaut A. *Gallstone recurrence after successful shock wave therapy: the magnitude of the problem and the predictive factors. American Journal of Gastroenterology* 1999; 94: 474–479
3. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, Larson JC. *Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. JAMA* 2005; 293: 330–339
4. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. *Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. Obstet Gynecol* 1994; 83: 5–11
5. Hart AR, Luben R, Welch A, Bingham S, Kah KT. *Hormone replacement therapy and symptomatic gallstones – a prospective population study in the EPIC-Norfolk Cohort. Digestion* 2008; 77: 4–9
6. Jorgensen T. *Gall stones in a Danish population: fertility period, pregnancies, and exogenous female sex hormones. Gut* 1988; 29: 433–439
7. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Parazzini F, Gentile A, Franceschi S. *Oral contraceptives and non-contraceptive oestrogens in the risk of gallstone disease requiring surgery. Journal of Epidemiology & Community Health* 1992; 46: 234–236

8. Liu B, Beral V, Balkwill A, Jane Green et al for the Million Women Study Collaborators. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337: 386
doi:10.1136/bmj.a386
9. Mamdani MM, Tu K, van Walraven C, Austin PC, Naylor CD. Postmenopausal estrogen replacement therapy and increased rates of cholecystectomy and appendectomy. *CMAJ* 2000; 162: 1421–1424
10. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. *JAMA* 2002; 288: 872–881
11. Schwarz S, Volzke H, Baumeister SE, Hampe J, Doren M. Menopausal hormone therapy and gallbladder disease: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Clinical Endocrinology* 2007; 67: 51–9
12. Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, Lin F, Cauley JA, Ireland CC, Pickar JH. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Annals of Internal Medicine* 2001; 135: 493–501
13. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators: 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

8.4 Weitere Gesundheitsstörungen

Höhergradige Leberfunktionsstörungen stellen eine Kontraindikation der HT dar (s. Produktinformationen und Zulassungsstatus).

Für **weitere Gesundheitsstörungen**, die nicht in anderen Kapiteln dieser Leitlinie bearbeitet wurden, fanden sich so wenige ausreichend evidenzbasierte Belege, dass hier auf eine detaillierte Aufarbeitung verzichtet wurde. Ausweislich der Gebrauchsinformationen der Hormonpräparate gelten folgende Einschränkungen: HT darf bei Vorerkrankungen mit erhöhter Gefährdung durch Flüssigkeitsretention wie Herz- und Niereninsuffizienz sowie Asthma oder Migräne nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

9 Erkrankungen des ZNS

C. Brucker, A. Ludolph

9.1 Kognition

Statement

Eine HT hat keine positive Wirkung auf die Kognition bei älteren postmenopausalen Frauen. (LoE 2a)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Eine HT soll nicht zur Verringerung kognitiver Beeinträchtigungen bei postmenopausalen Frauen empfohlen werden. (B)

Konsensstärke: starker Konsens

9.1.1 Fragestellung

Hat eine HT Einfluss auf die Kognition?

Bei Frauen mit vorzeitiger Menopause findet man in verschiedenen Studien keine substanziellen kognitiven Folgen des menopausalen Übergangs (10–12, 14). Daten aus Interventionsstudien lassen vermuten, dass eine HT keinen substanziellen Effekt auf die Kognition nach Eintritt der natürlichen Menopause aufweist, zumindest nicht kurzfristig innerhalb der ersten 5 Jahre (8). Für prämenopausale Frauen nach beidseitiger Oophorektomie existiert begrenzte Evidenz aus älteren klinischen Studien, dass eine ET einen kurzzeitigen kognitiven Nutzen bringt (13). Die langfristigen Wirkungen einer während des menopausalen Übergangs oder in der frühen Postmenopause begonnenen HT sind unbekannt. Bei älteren Frauen, in verschiedenen Untersuchungen definiert als > 60 Jahre oder > 65 Jahre, zeigte eine in der späten Postmenopause begonnene HT keine Verbesserung der Kognition (1–4).

Aktuelle Metaanalysen kommen zu der Schlussfolgerung, dass weder eine ET noch eine EPT das Nachlassen kognitiver Funktionen bei älteren postmenopausalen Frauen verhindert, weder als kurzzeitige (bis zu sechs Monate) noch als längerfristige Therapie (bis zu fünf Jahre) (5–7). Die Evidenz ist nicht ausreichend, um einschätzen zu können, ob spezielle Arten der HT einen Nutzen haben könnten. Zukünftige Untersuchungen müssen klären, ob Faktoren wie Alter < 60 Jahre, Art der Menopause (natürlich versus chirurgisch) und Art der Behandlung (Östrogen mit oder ohne Gestagen und spezifiziert nach Gestagen), Anwendungsform (transdermal, oral oder intramuskulär) sowie Dosierung klinisch relevante Effekte zeigen.

Neuere Ergebnisse aus neurologisch-bildgebenden Studien zeigen, dass bei jüngeren Frauen und Frauen in der mittleren Lebensphase die Gehirnfunktionen durch die normale Variation der ovariellen Funktion beeinflusst wird und ein akuter Verlust ovarieller Hormone den Untergang neuronaler Membranen steigern kann (9). Des Weiteren ist in den genannten Untersuchungen die akute Suppression der Ovarialfunktion mit einer reduzierten Aktivierung derjenigen Gehirnfunktionen assoziiert, die für das Gedächtnis wichtig sind.

9.1.2 Literatur

9.1.2.1 Leitlinien

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. *Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis*. 1. Auflage; 2003. http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
2. New Zealand Guideline Group (NZGG). *Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy*. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185
3. North American Menopause Society (NAMS Board). *Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. March 2007 position statement of the North American Menopause Society*. *Menopause* 2007; 14: 168–182
4. North American Menopause Society (NAMS Board). *Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society*. *Menopause* 2008; 15: 584–603

9.1.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (3): CD004143
2. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). New search for studies completed, conclusions not changed. *The Cochrane Library* 2008; (2): CD004143
3. Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; (1): CD003122
4. Maki PM. A systematic review of clinical trials of hormone therapy on cognitive function. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1052: 182–187

9.1.2.3 Weitere Literatur

1. Craig MC, Murphy DG. Estrogen: effects on normal brain function and neuropsychiatric disorders. *Climacteric* 2007; 10: 97–104
2. Kok HS, Kuh D, Cooper R, van der Schouw YT, Grobbee DE, Wadsworth ME, Richards M. Cognitive function across the life course and the menopausal transition in a British birth cohort. *Menopause* 2006; 13: 19–27
3. MacLennan AH, Henderson VW, Paine BJ, Mathias J, Ramsay EN, Ryan P, Stocks NP, Taylor AW. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study. *Menopause* 2006; 13: 28–36
4. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints [COGENT]: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007; 69: 1322–1330
5. Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically meonpausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 485–495
6. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: Results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *Am J Obstet Gynaecol* 2005; 192: 387–393

9.2 Demenz

Statements

Eine HT zeigt keinen Nutzen in Bezug auf Demenzsymptome bei Frauen mit Alzheimer-Erkrankung. (LoE 1a)

Konsensstärke: starker Konsens

Eine kombiniert kontinuierliche HT erhöht das Risiko einer Demenz für Frauen im Alter über 65 Jahre. (LoE 2a)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Eine HT soll zur Verringerung des Risikos einer Demenz nicht empfohlen werden. (A)
Konsensstärke: starker Konsens

9.2.1 Fragestellung

Beeinflusst eine HT das Risiko für Demenzen (Alzheimer-Erkrankung) oder deren Verlauf?

Frauen über 80 Jahre haben ein höheres Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, als Männer. Ein Zusammenhang mit niedrigen Konzentrationen endogener Östrogene wird vermutet. In der prospektiven Cache-County-Studie konnte gezeigt werden, dass das Erkrankungsrisiko von der Länge der HT-Anwendung abhängt (7). Die längere Anwendung einer HT war mit einer Risikoreduktion für Alzheimer-Demenz verbunden. Frühere Anwendung einer HT war im Vergleich zu Nichtanwenderinnen mit einem geringeren Risiko assoziiert. Das höhere Risiko der Frauen im Vergleich zu Männern war nach einer Anwendungsdauer der HT von über zehn Jahren nicht mehr nachweisbar vorhanden. Bei einer Anwendungsdauer der HT von weniger als zehn Jahren konnte kein Nutzen gezeigt werden.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2001, in die neuere Studien nicht eingehen konnten, die zwei Kohortenstudien und zehn Fallkontrollstudien einschloss, zeigte eine Reduktion des Demenzrisikos bei HT-Anwendung um 34% (RR 0,66; 95% KI 0,53–0,82). Die Untersuchungen sind jedoch heterogen und weisen substanziellen Bias auf, so dass aufgrund der unzureichenden Datenqualität keine Empfehlungen ableitbar sind (9).

Die Metaanalyse von Farquhar et al. (2005), in die 15 RCTs eingeschlossen wurden, befasst sich mit den Langzeiteffekten einer HT bei perimenopausalen und postmenopausalen Frauen und untersucht in diesem Zusammenhang auch die Endpunkte Kognition und Demenz (5). Der Zusammenhang von HT und Demenz wurde nur in der WHIMS-Studie als Teil der WHI an über 65-jährigen Frauen untersucht. Sämtliche Daten zur Risikoeinschätzung stammen aus dieser einen Studie. Es wurden als Endpunkte die „milde kognitive Beeinträchtigung“ sowie die „mögliche Demenz“ untersucht, des Weiteren als kombinierter Endpunkt „milde kognitive Beeinträchtigung oder Demenz“.

Der Endpunkt „milde kognitive Beeinträchtigung“ war weder nach kombinierter Anwendung von CEE und MPA noch nach alleiniger Anwendung von CEE signifikant unterschiedlich von der Placebogruppe. Bei dem Endpunkt „mögliche Demenz“ ergab sich ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für CEE und MPA (RR 1,97; 95% KI 1,16–3,33), jedoch kein Unterschied für CEE alleine versus Placebo (5). Der kombinierte Endpunkt „milde kognitive Beeinträchtigung oder Demenz“ ergab umgekehrt eine erhöhte Inzidenz für CEE alleine versus Placebo (RR 1,36; 95% KI 1,01–1,84), jedoch keinen signifikanten Unterschied für CEE und MPA versus Placebo (5).

Zur Wirkung einer HT bei Frauen mit Demenz wurde in der Metaanalyse von Farquhar nur ein kleiner RCT identifiziert (5, 8). Bei Frauen mit milder bis mäßiger Alzheimer-Demenz konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer einjährigen Östrogentherapie und Placebo im Bezug auf das Gesamtbild der Alzhei-

mer-Demenz gezeigt werden (Kriterium: Clinical Global Impression of Change scale).

9.2.2 Literatur

9.2.2.1 Leitlinien

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. *Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis. 1. Auflage; 2003.*
http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
2. New Zealand Guideline Group (NZGG). *Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185*
3. North American Menopause Society (NAMS Board). *Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. March 2007 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 168–182*
4. North American Menopause Society (NAMS Board). *Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584–603*

9.2.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. *Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (3): CD004143*
2. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA. *Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). New search for studies completed, conclusions not changed. The Cochrane Library 2008; (2): CD004143*
3. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. *Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. JAMA 2001; 285: 1489–1499*

9.2.2.3 Weitere Literatur

1. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, Koss E, Pfeiffer E, Jin S, Gamst A, Grundman M, Thomas R, Thal LJ. *Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. JAMA 2000; 283 (8): 1007–1015. Erratum in: JAMA 2000; 284 (20): 2597*
2. Zandi PP et al. *Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimers's disease in older women: The Cache County Study. JAMA 2002; 288: 2123–2129*

10. Malignome

O. Ortmann, G. Emons, Th. Rabe, M. W. Beckmann, H. Schulte, D. Noss

10.1 Mammakarzinom

Statements

Eine EPT erhöht das Brustkrebsrisiko. (LoE1b)

Eine ET erhöht das Brustkrebsrisiko weniger als eine EPT. (LoE2a)

Konsensstärke: starker Konsens/Konsens

Empfehlung

Die Erhöhung des Brustkrebsrisikos muss in die Nutzen-Risiko-Bewertung der HT eingehen. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

10.1.1 Fragestellung

Beeinflusst die HT das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken?

Die Anwendung einer EPT erhöht das Brustkrebsrisiko. Dies wurde in einer Reihe von Metaanalysen, die Fallkontrollstudien, Kohortenstudien und randomisiert-kontrollierte Studien einbezogen haben, nachgewiesen (1–12). Das relative Risiko (RR) einer EPT-Anwendung liegt in der WHI bei 1,26 (6, 22). Dies entspricht acht zusätzlichen invasiven Mammakarzinomen pro 10.000 Frauen pro Anwendungsjahr einer EPT (22). Die Risikoerhöhung zeigte sich ab einer Anwendungsdauer von fünf oder mehr Jahren (7, 8). Derzeit ist unklar, ob das Risiko einer kontinuierlich kombinierten bzw. sequenziellen EPT unterschiedlich ist.

Als größte randomisiert-kontrollierte Studie hat die WHI gezeigt, dass die ET das Brustkrebsrisiko nach einer mittleren Anwendungszeit von 7,1 Jahren nicht erhöht. Es wurde eine statistisch nicht signifikante Reduktion des Brustkrebsrisikos gefunden RR 0,77, d. h. sieben Fälle weniger pro 10.000 Frauen pro Anwendungsjahr (14, 22).

Metaanalysen, die Beobachtungsstudien und randomisiert-kontrollierte Studie einbezogen haben, zeigten eine Steigerung des Brustkrebsrisikos durch eine ET. Der Effekt war schwächer ausgeprägt als der einer EPT. Zudem war die Risikoerhöhung im Vergleich zur EPT erst nach längeren Anwendungszeiten zu beobachten (1–5, 9–12, 18). Eine HT erhöht das Brustkrebsrisiko für derzeitige Anwenderinnen. Nach Absetzen einer HT sinkt das Risiko und ist nach wenigen Jahren nicht unterschiedlich zu dem von Frauen, die niemals eine HT angewendet haben (1–4). Der Einsatz von Tibolon ist in der Million Women Study mit einer Risikosteigerung verbunden (RR 1,45) (13). Eine HT erhöht das Risiko für lobuläre und tubuläre Mammakarzinome mehr als für duktales. Die HT kann Brustschmerzen und erhöhte mammographische Dichte mit Anstieg von falsch negativen Befunden hervorrufen (17, 20).

Jüngere umfangreiche Registerstudien haben gezeigt, dass das Risiko für Östrogenrezeptor-positive Mammakarzinome in Populationen mit einer hohen Prävalenz der HT-Einnahme parallel zur Reduktion der HT-Indikationen in den letzten Jahren gesunken ist (15, 16, 19, 21, 23).

10.1.2 Literatur

10.1.2.1 Leitlinien

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. *Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis. 1. Auflage; 2003.*
http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf

2. *New Zealand Guideline Group (NZGG). Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185*
3. *North American Menopause Society (NAMS Board). Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. March 2007 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 168–182*
4. *North American Menopause Society (NAMS Board). Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584–603*

10.1.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. *Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. Hum Reprod Update 2005; 11: 545–560*
2. *Eberhardt S, Kulp W, von der Schulenburg JM, et al. Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause 2007. http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta127_bericht_de.pdf*
3. *Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (3): CD004143*
4. *Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). New search for studies completed, conclusions not changed. The Cochrane Library 2008; (2): CD004143*
5. *Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: a meta-analysis of epidemiological studies and randomized controlled trials. Human Reprod Update 2005; 11: 561–573*
6. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. 2007; 91. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol91/index.php>*
7. *Lee SA, Ross RK, Pike MC. An overview of menopausal oestrogen-progestin hormone therapy and breast cancer risk. British Journal of Cancer 2005; 92: 2049–2058*
8. *Shah NR, Borenstein J, Dubois RW. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Menopause 2005; 12: 668–678*

10.1.2.3 Weitere Literatur

1. *Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362 (9382): 419–427. Erratum in: Lancet 2003; 362 (9390): 1160*
2. *Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, Chlebowski RT, Gass M, LaCroix A, Manson JE, Prentice RL, Rossouw J, Stefanick ML. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA 2008; 9: 1036–1045*
3. *Katalinic A, Stegmaier C, Rawal R, Waldmann A. Less hormone replacement therapy, less breast cancer in Germany? Geburtsh Frauenheilk 2007; 67: 1217–1222*
4. *Kerlikowske K, Miglioretti DL, Buist DS, Walker R, Carney PA. Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 1335–1339*
5. *Li CI, Malone KE, Porter PL, Lawton TJ, Voigt LF, Cushing-Haugen KL, Lin mg, Yuan X, Daling JR. Relationship between menopausal hormone therapy and risk of ductal, lobular and ductal-lobular breast carcinomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 43–50*
6. *Lyytinen A, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. Obstet Gynecol 2006; 108: 1354–1360*
7. *Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Bery DA. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med 2007; 356: 1670–1674*

8. *Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis Lancet Oncol 2006; 7: 910–918*
9. *Robbins AS, Clarke CA. Regional changes in hormone therapy use and breast cancer incidence in California from 2001 to 2004. J Clin Oncol 2007; 25: 3437–3439*
10. *Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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 (3): 321–333*
11. *Soerjomataram I, Coebergh JW, Louwman MW, Visser O, van Leeuwen FE. Does the decrease in hormone therapy also affect breast cancer risk in the Netherlands? J Clin Oncol 2007; 25: 5038–5039; author reply 5039–5040*

10.2 Endometriumkarzinom

Statement

Eine ET erhöht das Endometriumkarzinomrisiko, eine kombinierte EPT mit mindestens 10-, besser 12-tägiger Gestagenanwendung pro Behandlungsmonat nicht. (LoE1a)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Eine ET soll nur bei hysterektomierten Frauen durchgeführt werden. Eine kombinierte EPT bei nicht hysterektomierten Frauen soll eine mindestens 10-, besser 12-tägige Gestagenanwendung pro Behandlungsmonat enthalten. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

10.2.1 Fragestellung

Beeinflusst eine HT das Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken?

Eine ET führt bei postmenopausalen, nicht hysterektomierten Frauen zu einem erhöhten Endometriumkarzinomrisiko (1–11, 13). Dieser Effekt ist zeit- und dosisabhängig. Bei Anwendung von Standarddosen (z. B. 2 mg Östradiol, 0,625 mg CEE) von Östrogenen ist das RR bei mehr als 3-jähriger Anwendung bis zu 5-fach erhöht, bei 10-jähriger Anwendung bis 10-fach (8). Diese Risikoerhöhung persistiert für mehrere Jahre nach Absetzen einer ET. Bei Einnahme eines Östrogens der mittleren Potenz sollte mindestens 1 mg NET bzw. 2,5 mg MPA oder ein äquivalentes Gestagen in der kombiniert kontinuierlichen Therapie eingesetzt werden, mindestens 5 mg MPA oder ein äquivalentes Gestagen in der sequenziellen Therapie bei ausreichend langer Gestagenphase (10–14 Tage) (2, 12, 14).

In einer großen Metaanalyse wurde erwartungsgemäß festgestellt, dass die Inzidenz von Blutungsstörungen und Endometriumhyperplasien bei Anwendung einer ET deutlich erhöht war (RR 5,4–15 bei 6- bis 36-monatiger Anwendung) (10). Bei niedrig dosierter Östrogenanwendung ist die Rate an Hyperplasien deutlich geringer. Auch bei Gestagenanwendungen alle drei Monate ist die Hyperplasierate im Vergleich zur monatlichen Gestagenanwendung in ausreichender Länge erhöht

(10). Eine niedrig dosierte vaginale ET, wie sie zur Vermeidung der Vaginalatrophie eingesetzt wird, erhöht das Endometriumkarzinomrisiko nicht. Die Datenlage ist jedoch diesbezüglich sehr eingeschränkt.

Eine adäquate kombinierte EPT, d. h. mindestens 10-tägige Anwendung eines Gestagens pro Behandlungsmonat, erhöht das Endometriumkarzinomrisiko nicht. Es lässt sich derzeit nicht sicher ausschließen, ob eine langjährige sequenzielle EPT das Endometriumkarzinomrisiko erhöht. Daher ist bei mehrjähriger HT eine kontinuierlich kombinierte EPT im Hinblick auf die endometriale Sicherheit zu bevorzugen (1–8, 10, 11).

10.2.2 Literatur

10.2.2.1 Leitlinien

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. *Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis. 1. Auflage; 2003.* http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
2. New Zealand Guidelines Group (NZGG). *Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185*
3. North American Menopause Society (NAMS Board). *Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. March 2007 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 168–182*
4. North American Menopause Society (NAMS Board). *Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584–603*

10.2.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. Eberhardt S, Keil T, Kulp W, Greiner W, Willich SN, JM von der Schulenburg. *Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause 2007.* http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta127_bericht_de.pdf
2. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. *Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (3): CD004143*
3. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. *Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). New search for studies completed, conclusions not changed. The Cochrane Library 2008; (2): CD004143*
4. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. *Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1995; 85 (2): 304–313*
5. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. 2007; 91.* <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol91/index.php>
6. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. *Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (2): CD000402*
7. Mourits MJ, DE Bock GH. *Exogenous steroids for menopausal symptoms and breast/endometrial cancer risk. Int J Gynecol Cancer 2006; 16 (Suppl 2): 494–496*

10.2.2.3 Weitere Literatur

1. Byrjalsen I, Alexandersen P, Christiansen C. *Piperazine oestrone sulphate and interrupted norethisterone: effects on the postmenopausal endometrium. BJOG 2000; 107 (3): 347–355*
2. Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA, Chen C, Weiss NS. *Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 2007; 197 (2): 139.e1–7*

3. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *The Menopause Study Group. Am J Obstet Gynecol* 1994; 170 (5 Pt 1): 1213–1223

10.3 Ovarialkarzinom

Statement

Eine HT erhöht das Ovarialkarzinomrisiko, inwieweit Unterschiede zwischen ET und EPT bestehen, ist unklar. (LoE 2a)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Die Erhöhung des Ovarialkarzinomrisikos muss in die Nutzen-Risiko-Bewertung einer HT eingehen. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

10.3.1 Fragestellung

Beeinflusst eine HT das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken?

In der Vergangenheit wurde der Zusammenhang zwischen der Anwendung einer HT und dem Ovarialkarzinomrisiko kontrovers diskutiert (1, 2, 6). Eine große Beobachtungsstudie zeigte ein erhöhtes Risiko für dieses Malignom nach langjähriger ET (3). Jüngere Metaanalysen konnten eine Steigerung des Ovarialkarzinomrisikos bei Anwendung einer ET oder EPT nachweisen (5, 7). Das relative Risiko einer EPT wurde in einer Metaanalyse mit 1,11 (95% KI 1,020–1,207) einer ET mit 1,284 (95% KI 1,178–1,399) angegeben (3). In der randomisierten kontrollierten WHI-Studie war das Risiko im EPT-Arm auf 1,58 (95% KI 0,77–3,24) erhöht, d. h. 4 Ereignisse bei EPT vs. 3 Ereignisse bei Placeboanwenderinnen pro 10.000 Frauen pro Anwendungsjahr (4, 8). Dieser Effekt war aber nicht signifikant. In der jüngsten, umfangreichsten Beobachtungsstudie, der Million Women Study, lag das Risiko für die Ovarialkarzinominzidenz bei 1,20 (95% KI 1,09–1,32; $p=0,0002$) für die Mortalität bei 1,23 (95% KI 1,09–1,38) (3). Es wurden keine Unterschiede in Abhängigkeit der Anwendungsform (Zusammensetzung oder Administrationsweg) gefunden. Bei den epithelialen Tumoren war das Risiko seröser, aber nicht von muzinösen, endometroiden oder klarzelligen Karzinome erhöht (3).

10.3.2 Literatur

10.3.2.1 Leitlinien

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. *Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis*. 1. Auflage; 2003. http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
2. New Zealand Guidelines Group (NZGG). *Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy*. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185

10.3.4.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369 (9574): 1703–1710
2. Eberhardt S, Keil T, Kulp W, Greiner W, Willich SN, JM von der Schulenburg. Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause 2007. http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta127_bericht_de.pdf
3. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007; 13 (5): 453–463. Epub 2007 Jun 15. Review
4. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. 2007; 91. Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen-Progestogen Menopausal Therapy 528 pages; ISBN 978 92 832 1291 1
5. Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, Wang B. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008; 108 (3): 641–651. Epub 2008 Jan 24

10.3.4.3 Weitere Literatur

1. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290 (13): 1739–1748

10.4 Kolorektale Karzinome

Statement

Eine EPT senkt das Risiko für kolorektale Karzinome, eine ET nicht. (LoE 1a)
Konsensstärke: Konsens

Empfehlung

Hieraus ergibt sich keine Indikation für eine HT. (A)
Konsensstärke: starker Konsens

10.4.1 Fragestellung

Beeinflusst eine HT das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken?

Metaanalysen von Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass das Risiko für Kolon- (RR 0,80; 95% KI 0,74–0,86) (8) und Rektumkarzinome (RR 0,81; 95% KI 0,72–0,92) (8) bei Frauen, die jemals eine HT angewendet haben, gesenkt werden kann (6–8). Bei derzeitiger Anwendung einer HT war diese Wirkung stärker (RR 0,66; 95% KI 0,59–0,74). In der WHI wurde eine Reduktion des Risikos für kolorektale Karzinome von 37% im EPT-Arm festgestellt (HR 0,63; 95% KI 0,43–0,92). Bei Anwenderinnen der EPT traten 10 vs 16 Ereignisse bei Placeboanwenderinnen pro 10.000 Frauen pro Jahr auf. Die ET hatte in diesem RCT keinen Effekt auf das Risiko für diese Malignome (5, 10).

Der systematische Review der IARC 2007 kommt zu dem Ergebnis, dass es keinen Anhalt für eine karzinogene Wirkung einer kombinierten EPT auf das Kolorektum gibt (9).

10.4.2 Literatur

10.4.2.1 Leitlinien

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. *Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneverordnung in der Praxis. 1. Auflage. 1. Auflage; 2003.* http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
2. *New Zealand Guidelines Group (NZGG). Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185*
3. *North American Menopause Society (NAMS Board). Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. March 2007 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 168–182*
4. *North American Menopause Society (NAMS Board). Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584–603*

10.4.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. *Eberhardt S, Keil T, Kulp W, Greiner W, Willich SN, JM von der Schulenburg. Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause 2007.* http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta127_bericht_de.pdf
2. *Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (3): CD004143*
3. *Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). New search for studies completed, conclusions not changed. The Cochrane Library 2008; (2): CD004143*
4. *Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. Am J Med 1999; 106 (5): 574–582*
5. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. 2007; 91.* <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol91/index.php>

10.4.2.3 Weitere Literatur

1. *Ritenbaugh C, Stanford JL, Wu L, Shikany JM, Schoen RE, Stefanick ML, Taylor V, Garland C, Frank G, Lane D, Mason E, McNeeley SG, Ascensao J, Chlebowski RT; Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17 (10): 2609–2618. Epub 2008 Sep 30*

10.5 HT nach Malignomerkrankung

Statements

Eine HT steigert das Risiko für ein Rezidiv nach behandeltem Mammakarzinom.
(LoE 2 b)

Das Risiko einer HT nach behandelten Endometrium-, Ovarial- oder kolorektalen Karzinomen ist nicht ausreichend untersucht. (LoE 2b)

Zu anderen Tumorentitäten können aufgrund fehlender Daten keine Aussagen gemacht werden. (LoE 5)

Konsensstärke: starker Konsens/Konsens

Empfehlung

Eine HT ist nach behandeltem Mammakarzinom kontraindiziert. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

10.5.1 Fragestellung

1. Beeinflusst eine HT nach Mammakarzinom das Rezidivrisiko/Gesamtüberleben?
2. Beeinflusst eine HT nach Genitalkarzinom das Rezidivrisiko/Gesamtüberleben?
3. Beeinflusst eine HT nach kolorektalen und anderen Karzinomen das Rezidivrisiko/Gesamtüberleben?

10.5.1.1 Mammakarzinom

Metaanalysen von Beobachtungsstudien haben kein erhöhtes Rezidivrisiko nach behandeltem Mammakarzinom durch die Anwendung einer HT nachgewiesen (1–5, 8). Die Studien weisen allerdings erhebliche methodische Schwächen auf (z. B. geringe Fallzahl, kurzes Follow-up) (13). Um eine zuverlässige Aussage zu der Sicherheit einer HT nach Mammakarzinom zu machen, bedarf es eines umfangreichen RCT mit ausreichend langer Nachbeobachtung der eingeschlossenen Probandinnen, da die zu erwartende Größe der HT-Wirkung gering bis moderat ist. Diese Annahme stützt sich auf die Kenntnisse zur Wirkung adjuvanter endokriner Therapien und der HT auf das Mammakarzinomrisiko.

In einem jüngeren RCT (HABITS study) wurden 442 Frauen im Median vier Jahre beobachtet, 447 wurden randomisiert. Sie erhielten entweder eine HT oder nichthormonale supportive Maßnahmen. Im HT-Arm wurde bei 39 von 221 Probandinnen ein Rezidiv festgestellt, während es im Kontroll-Arm nur 17 von 221 waren (HR = 2,4; 95% KI 1,3–4,2) (9, 10). Die Mortalität war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Diese Studie zeigt zwar ein eindeutig erhöhtes Rezidivrisiko bei HT-Anwenderinnen, die Fallzahl war jedoch relativ gering und das Follow-up kurz. Solange keine Daten aus größeren Studien vorliegen, müssen die Ergebnisse dieses RCT als Grundlage für Empfehlungen dienen.

10.5.1.2 Endometrium-, Ovarial- und kolorektale Karzinome

Zur Bewertung des Risikos der HT nach Endometrium-, Ovarial- und kolorektalen Karzinomen liegen einige Beobachtungsstudien vor. Diese zeigen kein erhöhtes Rezidivrisiko nach Anwendung einer HT (6, 7, 11, 12). Ihr Umfang ist zu klein um zuverlässige Aussagen zur Sicherheit der HT nach Behandlung der o. a. Malignome zu machen. RCTs liegen zu der Fragestellung nicht vor.

10.5.2 Literatur

10.5.2.1 Leitlinien

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. *Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis. 1. Auflage; 2003.*
http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
2. New Zealand Guidelines Group (NZGG). *Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185*

10.5.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. Antoine C, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Neusy S, Rozenberg S. *Safety of hormone therapy after breast cancer: a qualitative systematic review. Hum Reprod 2007; 22 (2): 616–622.* Epub 2006 Oct 18. Review
2. Baber R, Hickey M, Kwik M. *Therapy for menopausal symptoms during and after treatment for breast cancer : safety considerations. Drug Saf 2005; 28 (12): 1085–1100.* Review
3. Col NF, Kim JA, Chlebowski RT. *Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. Breast Cancer Res 2005; 7 (4): R535–540.* Epub 2005 May 19

10.5.2.3 Weitere Literatur

1. Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, Sever A. *Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? Int J Gynecol Cancer 2006; 16: 805–808*
2. Chan JA, Meyerhardt JA, Chan AT, Giovannucci EL, Colditz GA, Fuchs CS. *Hormone replacement therapy and survival after colorectal cancer diagnosis. J Clin Oncol 2006; 24: 5680–5686*
3. Colditz A. *Menopausal hormone therapy after breast cancer. Breast Cancer Research 2005; 7: 168–170*
4. Holmberg L, Anderson H. *HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. Lancet 2004; 363 (9407): 453–455*
5. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J; *HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. J Natl Cancer Inst 2008; 100 (7): 475–482. Epub 2008 Mar 25. Erratum in: J Natl Cancer Inst 2008; 100 (9): 685*
6. Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, Bergfeldt K, Riman T, Persson I, Weiderpass E. *Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. Int J Cancer 2006; 119: 2907–2915*
7. McDonnell BA, Twiggs LB. *Hormone replacement therapy in endometrial cancer survivors: new perspectives after the heart and estrogen progestin replacement study and the women's health initiative. J Low Genit Tract Dis 2006; 10: 92–101*
8. Von Schoultz E, Rutqvist LE. *Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm Randomized Trial. Lancet 2004; 363 (9407): 453–455*

11 Prämatüre Ovarialinsuffizienz

Th. Strowitzki, L. Kiesel

Statements

Ob Nutzen und Risiken einer HT bei Frauen mit prämatürer Menopause verschieden sind von denen bei Frauen mit Eintritt der Menopause um das 50. Lebensjahr, ist unklar. (*LoE 2a*)

Eine HT ist bei symptomatischen Frauen mit prämatürer Menopause zur Behandlung von Hitzewallungen und vaginaler Atrophie geeignet. (*LoE 2a*)

Konsensstärke: starker Konsens/Konsens

Empfehlung

Eine HT kann bei Frauen mit prämatürer Menopause bis zum durchschnittlichen Menopausealter durchgeführt werden. (*0*)

Konsensstärke: Konsens

11.1 Fragestellung

Ist eine HT bei prämatürer Ovarialinsuffizienz indiziert?

Frauen mit einem vorzeitigen Einsetzen der Menopause stellen eine sehr heterogene Gruppe dar. Definiert wird eine vorzeitige Menopause mit einem Eintritt der Menopause vor dem abgeschlossenen 40. Lebensjahr (9).

Grundsätzlich muss unterschieden werden zwischen der idiopathischen prämatüreren Menopause, d. h. dem POF-Syndrom im eigentlichen Sinne, einer vorzeitigen Menopause aufgrund einer operativen Entfernung der Eierstöcke und genetischen Ursachen mit Gonadendysgenesien. Letztere betreffen insbesondere Frauen mit primärer Amenorrhoe, die nicht Gegenstand dieser Empfehlung sind.

Die Datenlage zur HT bei Frauen mit einem spontanen, idiopathischen Eintreten eines POF-Syndroms ist unzureichend (1–8). Die vorliegenden Studien untersuchten ausschließlich Frauen, die ovariectomiert wurden (8). Ein wesentlicher Unterschied zwischen idiopathischer prämatürer Menopause und chirurgisch induzierter Menopause liegt im Verlauf der endogenen Östrogensynthese. Während nach chirurgischer Entfernung der Ovarien keine eigene Östrogenproduktion mehr möglich ist, kann bei einem idiopathischen POF eine vorübergehende Wiederaufnahme einer Östrogenproduktion nicht ausgeschlossen werden. Insofern ist unklar, ob die Situation einer chirurgischen Ovariectomie vor dem 40. Lebensjahr auf die Situation eines idiopathischen POF-Syndroms übertragen werden kann. Da keine Studien zu idiopathischem POF-Syndrom vorliegen, kann aber von der Wirkung einer Hormonsubstitution bei Frauen mit chirurgisch induzierter Menopause auf die Situation bei idiopathischem POF zumindest eingeschränkt zurückgegriffen werden.

11.2 Literatur

11.2.1 Leitlinien

1. Eberhardt S, Kulp W, von der Schulenburg JM, et al. *Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause 2007*. http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta127_bericht_de.pdf
2. New Zealand Guideline Group (NZGG). *Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy*. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185
3. The North American Menopause Society (NAMS Board). *Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. March 2007 position statement of the North American Menopause Society*. *Menopause* 2007; 14: 168–182
4. The North American Menopause Society (NAMS). *Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007*. *Menopause* 2007; 14 (2): 168–182

11.2.2 Systematische Reviews

1. Goswamy D, Conway G. *Premature ovarian failure*. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 391–410
2. Meskhi A und Seif MW. *Premature ovarian failure*. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 418–426
3. Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaidis C, Vesco K, Walker M, Bougatsos C, Nygren P. *Management of menopause-related symptoms*. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005; 120: 1–6. Review
4. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. *An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause*. *Fertil Steril* 2005; 83 (5): 1327–1332. Review

11.2.3 Weitere Literatur

1. WHO Scientific Group. *Research on the menopause. Report of a WHO Scientific Group*. *World Health Organization Technical Report Series* 1996; 866: 1–107

12 Alternative Therapien

D. Foth, Th. Strowitzki

Statements

Isoflavonhaltige Nahrungsergänzungsmittel aus Soja und Rotklee oder eine phytoöstrogenreiche Ernährung vermindern Hitzewallungen nicht oder wenn überhaupt, dann nur marginal. (LoE1a)

Mögliche Risiken alternativer Therapien können heute nicht ausreichend bewertet werden. (LoE1a)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Phytoöstrogene, andere pflanzliche und nichthormonale Therapien können nicht als Alternative zur HT empfohlen werden. (0)

Konsensstärke: starker Konsens

12.1 Fragestellung

Sind alternative Therapien in ihrer Wirksamkeit auf vasomotorische Beschwerden einer HT äquivalent?

Sind alternative Therapien sicher?

12.1.1 Wirksamkeit

Alternative Therapien zur HT umfassen den Einsatz von Phytoöstrogenen, Cimicifuga racemosa, anderen pflanzlichen Präparaten und Nahrungsergänzungsmitteln sowie nichthormonalen Arzneimitteln verschiedener Indikationsgruppen, bei denen als Nebeneffekt eine Reduktion von Hitzewallungen, Schweißausbrüchen und Schlafstörungen beobachtet wurde.

Zur Behandlung klimakterischer Beschwerden mit Phytoöstrogenen in Form von Isoflavonen aus Rotklee oder Soja und Cimicifuga racemosa sind zahlreiche Studien durchgeführt worden. Die Studienlage ist insgesamt inkonsistent. Die Mehrheit der Placebo-kontrollierten Studien zeigt keine signifikante Reduktion vasomotorischer Symptome. In einigen Untersuchungen konnte eine geringgradige Reduktion klimakterischer Beschwerden nachgewiesen werden. Durch Östrogenmangel verursachte urogenitale Symptome wie z. B. Trockenheit der Scheide können durch Isoflavone nicht gebessert werden.

Die Aufnahme von Isoflavonen kann durch die Nahrung oder Supplemente erfolgen. Um eine tägliche Aufnahme von z. B. 50 mg Isoflavonen zu gewährleisten, müssen ca. 500 ml Sojamilch zu sich genommen werden, wobei der Isoflavongehalt von Nahrungsmitteln variiert. Bevorzugt werden Supplemente aus Rotklee und Soja eingesetzt. Aber auch die Zusammensetzung der Supplemente variiert und mit Isoflavonen wird eine Substanzgruppe und kein einzelner Wirkstoff verabreicht, deren Metabolismus zusätzlich verschieden und vor Therapie nicht objektivierbar ist.

Nach Studien haben Isoflavone und Cimicifuga keinen bzw. nur einen geringen, therapeutischen Effekt. Für den individuellen Fall kann die Wirkung nicht vorausgesagt werden. Bei starken vasomotorischen Beschwerden ist ein ausreichender therapeutischer Effekt nicht zu erwarten. Einzelne Patientinnen können jedoch von der Behandlung profitieren. Wenn Frauen als Alternative zur HT eine Phytotherapie wünschen, sollten ca. 50 mg Isoflavone/die zum Einsatz kommen. Tritt nach 8–12 Wochen keine Besserung klimakterischer Beschwerden ein, ist auch im Weiteren kein Erfolg zu erwarten.

12.1.2 Sicherheit

Für pflanzliche Therapien mit Ginseng, Angelica sinensis, Nachtkerzenöl, Dong quai, anderen chinesischen Heilkräutern und Vitaminen wie z. B. Vitamin E gibt es keine hinreichenden Belege für die Behandlung klimakterischer Beschwerden (2, 3, 6–11, 18).

Nichthormonale Therapien spielen eine Rolle in der Behandlung klimakterischer Beschwerden bei gleichzeitigem Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine hormonale Therapie wie z. B. bei Patientinnen mit oder nach Mammakarzinom. SSRI (Antidepressiva) wie Venlafaxin, Paroxetin und Fluoxetin reduzieren in Kurzzeitstudien Hitzewallungen um 50–60%. Bestimmte SSRI (z. B. Paroxetin) können die Umwandlung von Tamoxifen in aktive Metaboliten hemmen. Vergleichende Studien zwischen Östrogenpräparaten und den o. g. Substanzen fehlen, so dass keine Aussage zur relativen Effektivität hinsichtlich der Reduktion von Hitzewallungen gemacht werden kann.

Auch für das Antikonvulsivum Gabapentin konnten positive Effekte auf klimakterische Beschwerden nachgewiesen werden.

Für die Antihypertensiva Clonidin und Methyldopa fehlt der Nachweis einer Wirksamkeit.

Berücksichtigt werden muss jedoch, dass alle nichthormonalen Therapieoptionen nicht für die Behandlung klimakterischer Beschwerden zugelassen sind. Der Therapieentscheid kann nur individuell mit der Patientin gestellt und besprochen werden.

12.1.3 Phytoöstrogene – Isoflavone

Epidemiologische Untersuchungen weisen auf eine mögliche Reduktion des Mammakarzinomrisikos durch isoflavonreiche Ernährung hin. In einer neuen Metaanalyse zur Frage der Mammakarzinomprävention durch Sojaaufnahme konnte gezeigt werden, dass der mögliche präventive Effekt unter prämenopausalen Frauen (OR = 0,70, 95% KI 0,58–0,85) wahrscheinlicher als unter postmenopausalen Frauen (OR = 0,77, 95% KI 0,60–0,98) ist. Jedoch bestätigen nicht alle Kohortenstudien und Fallkontrollstudien diese Beobachtung (24).

Über die Wirkung von Isoflavonen am Brustdrüsengewebe in der Postmenopause existieren wenig klinische Daten. Tierexperimentell konnte z. B. an Makaken kein Effekt einer hochdosierten Isoflavontherapie am Brustdrüsengewebe gezeigt werden. Erste klinische Untersuchungen zeigen keine Beeinflussung der mammographischen Dichte des Brustdrüsengewebes und keine Veränderungen des Proliferationsmarkers Ki67, der Östrogen- und Progesteronrezeptoren-Expression (3-monatige Einnahme von 60 mg Isoflavonen). Für Patientinnen mit Mammakarzinom liegen ebenfalls keine relevanten klinischen Untersuchungen vor. Da gleichzeitig bei starken vasomotorischen Beschwerden nur ein geringer oder kein therapeutischer Effekt zu erwarten ist, sollte für Patientinnen mit Mammakarzinom die fehlende Datenlage berücksichtigt und der Einsatz kritisch diskutiert werden (2, 12–14, 20, 21, 23).

Am Endometrium wurden in klinischen Untersuchungen mit einer maximalen Studiendauer von einem Jahr und Dosierungen bis 100 mg Isoflavone/die keine histologischen Veränderungen und keine Zunahme der vaginalsonographischen Endometriumdicke in der Postmenopause gefunden.

Langzeitdaten zur Sicherheit von Isoflavonen existieren nicht (2, 14).

12.1.4 *Cimicifuga racemosa* – Traubensilberkerze

Mit Cimicifuga-haltigen Präparaten bestehen klinische Erfahrungen über viele Jahre. Nebenwirkungen wie Magenbeschwerden treten selten auf.

Bei unklarem Wirkmechanismus sind mögliche Effekte von Cimicifuga auf das Brustdrüsengewebe nicht auszuschließen. In Zellkultur- und Tierexperimenten induziert ein isopropanol. Cimicifugaextrakt nicht das Wachstum, aber die Apoptose. In aktuellen Untersuchungen werden durch 40 mg isopropanol. Cimicifuga-Extrakt über sechs Monate die mammographische Dichte und der Proliferationsmarker Ki 67 am Brustdrüsengewebe postmenopausaler Frauen nicht beeinflusst (n=65). Aussagekräftige klinische Studien zur Sicherheit von Cimifuga bei Mammakarzinompatientinnen fehlen jedoch. Experimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass pflanzliche Therapien z. B. die Wirksamkeit einer Chemotherapie beeinflussen könnten.

Östrogene Wirkungen von Cimicifuga am Endometrium sind aus der praktischen Anwendung und einzelnen Beobachtungsstudien nicht bekannt (15–17, 19, 22, 25).

12.1.5 *Nichthormonale Therapien*

Beim Einsatz nichthormonaler Therapien sind stets die präparatespezifischen Kontraindikationen und Nebenwirkungen zu beachten. Für alle nichthormonalen Therapien liegen nur Kurzzeitstudien zur Therapie klimakterischer Beschwerden vor. Gerade für den Einsatz bei Mammakarzinompatientinnen existieren keine klinischen Untersuchungen zu Sicherheitsaspekten. Experimentell wurden unter Paroxitin z. B. Wirkungen auf die Metabolisierung von Tamoxifen beobachtet, die zu einer Konzentrationsminderung der Tamoxifenhauptmetaboliten führen. Fragen zur Anwendungssicherheit bei Patientinnen mit Mammakarzinom können nicht beantwortet werden (3, 11).

Alternative Therapien zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden können aufgrund der derzeitigen Datenlage hinsichtlich Nutzen und Risiken nicht ausreichend bewertet werden und stellen keine Alternative zur HT dar (1–5).

Bei leichten Hitzewallungen und Schweißausbrüchen ist ein Therapieversuch mit Isoflavonen oder Cimicifuga möglich. Deren Wirkung kann individuell nicht vorausgesagt werden. Bei starken vasomotorischen Beschwerden ist ein ausreichender therapeutischer Effekt nicht zu erwarten. Bei Vorliegen von Kontraindikation gegen eine HT können SSRI und Gabapentin in Erwägung gezogen werden. Der Einsatz alternativer Therapien muss mit der betroffenen Patientin stets individuell besprochen werden.

12.2 Literatur

12.2.1 Leitlinien

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. *Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis. 1. Auflage; 2003.*
http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
2. NAMS. *The role of isoflavones in menopausal health: consensus opinion of The North American Menopause Society. Menopause 2000; 7: 215–229*
3. NAMS. *Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2004; 11: 11–33*
4. Nelson HD et al. *Management of menopause-related symptoms. Evidence Report/Technology Assessment No. 120 AHRQ Publication No. 05-E016-2. Rockville, MD, 2005*
5. New Zealand Guideline Group (NZGG). *Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185*

12.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

1. Coon J, Pittler MH, Ernst E. *Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flashes: a systematic review and meta-analysis. Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology 2007; 14: 153–159*
2. Howes LG, Howes JB, Knight DC. *Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. Maturitas 2006; 55 (3): 203–211*
3. Huntley AL, Ernst E. *Soy for the treatment of perimenopausal symptoms: a systematic review. Maturitas 2004; 47 (1): 1–9*
4. Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. *Phytoestrogens for Treatment of Menopausal Symptoms: A Systematic Review. Obstet Gynecol 2004; 104: 824–836*
5. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. *Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. Cochrane database of systematic reviews 2007; (4): CD001395*
6. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L. *Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes. Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2006; 295: 2057–2071*

12.2.3 Weitere Literatur

1. Antoine C, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. *Safety of alternative treatments for menopausal symptoms after breast cancer: a qualitative systematic review. Climacteric 2007; 10: 23–26*
2. Cassidy A, Albertazzi P, Lise Nielsen I, Hall W, Williamson G, Tetens I, Atkins S, Cross H, Manios Y, Wolk A, Steiner C, Branca F. *Critical review of health effects of soyabean phytoestrogens in post-menopausal women. Proc Nutr Soc 2006; 65: 76–92*
3. Foth D, Nawroth F, Mallmann P. *Isoflavone und das Endometrium. Geburtsh Frauenheilk 2006; 66: 553–558*
4. Hirschberg AL, Edlund M, Svane G, Azavedo E, Skoog L, von Schoultz B. *An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women. Menopause 2007; 14: 89–96*
5. Huntley AL, Ernst E. *A systematic review of the safety of black cohosh. Menopause 2003; 10: 58–64*
6. Messina M, McCaskill-Stevens W, Lampe JW. *Addressing the Soy and Breast Relationship: Review, Commentary, and Workshop Proceedings. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 1275–1284*
7. Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J. *Treatment of Vasomotor Symptoms of Menopause with Black Cohosh, Multibotanicals, Soy, Hormone Therapy, or Placebo. Ann Intern Med 2006; 145: 869–879*
8. Raus K et al. *First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (Actaea or Cimicifuga racemosa extract) CR BNO 1055. Menopause 2006; 13: 678–691*
9. Rebbeck TR, Troxel AB, Norman S, Bunin GR, DeMichele A, Baumgarten M, Berlin M, Schinnar R, Strom BL. *A retrospective case-control study of the use of hormone-related supplements and association with breast cancer. International Journal Cancer 2007; 120: 1523–1528*
10. Rice S, Whitehead SA. *Phytoestrogens and breast cancer – promoters or protectors? Endocrine Related Cancer 2006; 13: 995–1015*

11. Rockwell S, Liu Y, Higgins SA. Alteration of the effects of cancer therapy agents on breast cancer cells by the herbal medicine black cohosh. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90: 233–239
12. Tempfer CB, Bentz EK, Leodolter S, Tscherne G, Reuss F, Cross HS, Huber JC. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertil Steril* 2007; 87: 1243–1249
13. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-Analysis of Soy Intake and Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 459–471
14. Zepelin HH, Meden H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D, Stammwitz U, Becher H. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Int J Clin Pharmacol* 2007; 45: 143–154

13. Risikokommunikation

O. Ortmann, D. Noss, D. Klemperer

Risikokommunikation befasst sich mit der Vermittlung der Eintretenswahrscheinlichkeit von erwünschten und unerwünschten Outcomes. Anders als im allgemeinen Sprachgebrauch bezieht sich der Begriff Risiko in der Epidemiologie nicht nur auf unerwünschte, sondern auch auf erwünschte Ereignisse. Risiko ist definiert als der „Anteil von Personen in einer Gruppe, bei denen ein bestimmter Endpunkt auftritt“, ggf. innerhalb eines definierten Zeitraums.

Ziel der Risikokommunikation ist es, den Patientinnen eine individuelle und eigenständige Bewertung und Abwägung von potenziellem Nutzen und Schaden einer medizinischen Intervention zu ermöglichen. Diese Abwägung besteht in der persönlichen und subjektiven Bewertung der Evidenz über die für sie relevanten Outcomes. Die in (zumeist randomisierten kontrollierten) Studien generierte Evidenz über Nutzen und Schaden erlaubt keine dichotome (ja/nein) Aussage über das Eintreten eines Outcomes. Vielmehr gilt es, die an Gruppen von Probandinnen und/oder Probanden gewonnenen Erkenntnisse auf die/den individuelle(n) Patientin bzw. Patienten zu übertragen. Wenn z. B. in einer Gruppe von 100 Personen 30 einen bestimmten Endpunkt entwickeln (und bei 70 Personen das Ereignis nicht auftritt), ist das Risiko (oder die Ereignisrate) 0,3 oder 30%. Es versteht sich von selbst, dass die interne und externe Validität der Studien zu beachten sind.

Die HT sollte nur bei Vorhandensein einer eindeutigen Indikation im Sinne der vorliegenden Leitlinienempfehlungen eingesetzt werden. Kontraindikationen müssen vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden.

Eine HT wird überwiegend bei perimenopausalen Frauen begonnen. Sie suchen ärztliche Beratung wegen klimakterischer Beschwerden und erwägen eine HT zur Behandlung der Symptome (z. B. Hitzewallungen und Schweißausbrüche). Von der HT erwarten sie eine Verminderung dieser Symptome, ggf. eine Verbesserung ihrer Lebensqualität. Die Beratung über eine HT findet auch wegen präventivmedizinischer Fragen statt. Mit zunehmendem Alter können sich Symptome ändern und Störungen bzw. Erkrankungen auftreten, die sexualhormonabhängig sind. Die kann die Bewertung der Nutzen/Risiko-Relation beeinflussen.

Die Risikokommunikation besteht darin, die Nutzenwahrscheinlichkeiten und die Schadensrisiken der HT der Patientin und ggf. auch einer Begleitperson zu ver-

mitteln. Dazu dient das ärztliche Gespräch. Der zusätzliche Einsatz von Medien dürfte hilfreich sein. Im Ergebnis sollte die Patientin dazu in der Lage sein, die Evidenz über erwünschte und unerwünschte Outcomes subjektiv, im Rahmen ihrer Präferenzen, abzuwägen und zu einer Entscheidung zu gelangen, die ihren Wünschen und Bedürfnissen entspricht.

Für die individuelle Abschätzung und Abwägung der Nutzenwahrscheinlichkeiten und der Schadensrisiken einer HT sind individuelle Faktoren wie allgemeiner Gesundheitszustand, Alter, Menopausenalter, vorausgehende HT, Anwendungsdauer, Dosierung und Typ der HT, Erkrankungen unter HT-Anwendung zu berücksichtigen. Um ratsuchende Frauen über Risiken der HT adäquat zu informieren, muss die Ärztin/der Arzt die Prinzipien der Risikokalkulation kennen. Er sollte darüber hinaus in der Lage sein, diese so zu vermitteln, dass die Patientin eine individuelle Entscheidung für oder gegen die Einleitung einer HT treffen kann.

Die klinischen Endpunkte beziehen sich u. a. auf

- vasomotorische Beschwerden,
- Hitzewallungen,
- Vaginalatrophie,
- rezidivierende Harnwegsinfekte,
- Harninkontinenz,
- koronare Herzkrankheit,
- zerebrale Insulte,
- Phlebothrombose,
- Demenz,
- Frakturen,
- Gallenwegserkrankungen,
- Malignome.

13.1 Inhalt und Form der Risikokommunikation

Voraussetzung für die Risikokommunikation ist die Validität der Information über die patientenrelevanten Outcomes. Grundlegend ist die Information über die Stärke des Effekts der HT auf erwünschte und unerwünschte Outcomes. Dieser Effekt ergibt sich aus dem Vergleich der Outcomes bei Anwenderinnen und Nichtanwenderinnen.

Verschiedene Maßzahlen stehen zur Verfügung, um die Stärke des Effektes von Interventionen zu quantifizieren:

- Die **absolute Risikoreduktion** (ARR, absolute risk reduction) beschreibt die absolute Differenz der Rate an ungünstigen Ereignissen in der experimentellen Gruppe (E) im Vergleich zur Kontrollgruppe (K), wenn die experimentelle Behandlung wirksam ist ($ARR = K - E$).
- Der Kehrwert der ARR ergibt die **Number needed to treat** ($1/ARR = NNT$). Die NNT ist ein klinisch intuitives Effektmaß für Endpunkte, um die Auswirkung einer Behandlung zu beschreiben. Sie gibt die Anzahl an

Patienten wieder, die behandelt werden müssen, um ein zusätzliches ungünstiges Ereignis zu verhindern.

- Der Kehrwert der ARI ergibt die **Number needed to harm** ($1/\text{ARI} = \text{NNH}$). Die NNH ist ein klinisch intuitives Effektmaß für Endpunkte, um die unerwünschten Auswirkung einer Behandlung zu beschreiben. Sie gibt die Anzahl an Patientinnen wieder, die behandelt werden müssen, um ein zusätzliches ungünstiges Ereignis zu bewirken.
- Die **absolute Risikozunahme** (ARI, absolute risk increase) beschreibt die absolute Differenz der Rate an ungünstigen Ereignissen in der experimentellen Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, wenn die experimentelle Behandlung schlechter ist ($\text{ARI} = |K - E|$).
- Die **relative Risikoreduktion** (RRR) bezeichnet die relative Senkung der Rate an ungünstigen Ereignissen in der experimentellen Gruppe einer Studie im Vergleich zur Kontrollgruppe ($\text{RRR} = |K - E|/K$).

Für die Kommunikation von Risiken sind folgende Grundsätze zu berücksichtigen:

- Ausgangspunkt der Information sollte der „natürliche Verlauf“ sein. Dies meint
 - bezüglich der erwünschten Outcomes die Wahrscheinlichkeit der Verbesserung, Konstanz oder Verschlechterung des Beschwerdebildes ohne HT.
 - bezüglich der unerwünschten Outcomes die Erhöhung der Basiswahrscheinlichkeit für diese Outcomes.
- Die Wahrscheinlichkeiten der Veränderung der Outcomes sollte als absolute Risikoreduktion dargestellt werden.
- Die (alleinige) Darstellung der relativen Risikoreduktion ist untauglich, weil damit riesige von winzigen Effekten nicht unterschieden werden.
- Die unterschiedliche Darstellung identischer Informationen (Framing) kann sich auf die Kognition und Motivation von Patientinnen (und Ärzten) erheblich auswirken.
- Angemessen sind multiple, sich ergänzende Formate, wie absolutes Risiko, relatives Risiko, NNT, NNH, graphische Darstellung, Vergleich mit Alltagsrisiken.
- Risiken sollten numerisch, graphisch und verbal beschrieben werden.
- Die alleinige Beschreibung von Risiken mit Begriffen wie „selten“, „gelegentlich“, „häufig“ usw. ist wenig geeignet, weil den Kategorien weite numerische Bereiche zugeordnet werden.
- Die Darstellung in natürlichen Häufigkeiten („11 von 10.000 Frauen entwickeln innerhalb eines Jahres eine Thrombose“) ist leichter verständlich als die Darstellung als bedingte Wahrscheinlichkeit („Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres eine Thrombose zu entwickeln, beträgt 0,11 Prozent“).

13.2 Beispiel Phlebothrombose

Wenn die jährliche Rate von Phlebothrombosen bei postmenopausalen Anwenderinnen einer oralen ET pro Jahr 22 pro 10.000 Frauen und bei Nichtanwenderinnen 11 pro 10.000 ist, ergibt sich ein RR von:

$$RR = \frac{22}{10.000/\text{Jahr}} \quad \frac{11}{10.000/\text{Jahr}}$$

Dies bedeutet, dass sich das Risiko für eine Phlebothrombose bei einjähriger ET-Anwendung verdoppelt. Ein RR von über 1,0 gibt eine Risikosteigerung an. Ein RR von 1,2 heißt, dass das Risiko um 20% erhöht ist. Ein RR von unter 1,0 zeigt eine Risikoreduktion an. Beispielsweise bedeutet ein RR von 0,50 eine Risikosenkung um 50%, die Wahrscheinlichkeit des Ereignisses ist bei HT-Exposition also nur halb so hoch wie bei Nichtanwendung.

Für die Bewertung von Risiken sind Angaben über das absolute Risiko (AR) häufig hilfreicher. Mit dem AR wird die Risikodifferenz angegeben, indem der Inzidenzunterschied zwischen exponierter und nichtexponierter Population kalkuliert wird. In dem o. a. Beispiel zu dem Risiko von Phlebothrombosen bei ET-Anwendung ist das AR:

$$AR = \frac{22}{10.000/\text{Jahr}} - \frac{11}{10.000/\text{Jahr}} = \frac{11}{10.000/\text{Jahr}}$$

Dies bedeutet, dass bei 10.000 Frauen, die eine orale ET anwenden, jährlich 11 zusätzliche Phlebothrombosen auftreten. Die Veränderung des AR hängt dabei allerdings erheblich von dem Ausgangsrisiko der exponierten Personen ab.

13.3 Bewertung des Risikos

In der Praxis ist es häufig schwierig, relative und absolute Zahlen zur Risikobewertung für individuelle Therapieentscheidungen zu benutzen. Eine Experten-Gruppe der WHO hat eine standardisierte Nomenklatur für die Beschreibung für Risiken entwickelt (1998 CIOMS Task Force). Diese hat Risikokategorien definiert, die bei der Interpretation von Risiken helfen sollen:

selten = weniger oder gleich 10 Ereignisse pro 10.000 pro Jahr,

sehr selten = weniger oder gleich 1 Ereignis pro 10.000 pro Jahr.

Statistische Signifikanz wird meist ab $p = 0,05$ angenommen. Dies bedeutet, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% das Ergebnis einer Untersuchung oder Studie zufällig und mit 95%iger Wahrscheinlichkeit tatsächlich auf die Intervention, die in der Studie durchgeführt wurde, zurückzuführen ist. Statistische Signifikanz heißt nicht, dass das Ergebnis auch klinisch relevant ist. Bei Studien mit einer großen Anzahl von Personen können statistisch signifikante Wirkungen nachge-

wiesen werden, die praktisch unbedeutend sind. Andererseits können bei Studien mit einem großen Konfidenzintervall (Streubereich des wahren Mittelwertes) relevante Effekte als statistisch nicht signifikant angegeben werden.

Studien zur Wirkung der HT vergleichen Exposition mit bestimmten klinischen Endpunkten. Die Assoziation von Exposition mit einer statistisch signifikanten Veränderung des Endpunktes beweist keinen kausalen Zusammenhang. Dies trifft insbesondere für schwache Assoziationen zu. Demgegenüber kann ein schwacher Effekt auf einer kausalen Beziehung beruhen, wenn die biologische Plausibilität hoch ist. Biologische Plausibilität ist ein Hinweis auf kausale Beziehung auch schwacher Effekte, sie kann aber wegen der Komplexität möglicher Wirkungen keine ausreichende Entscheidungsgrundlage sein.

13.4 Balance-Sheet

Endpunkt	Relative Risiken(RR) ET:Östrogentherapie EPT:Östrogen-Gestagen- Therapie	Absolute Risiken(AR)	Number needed to harm (NNH)/Number needed to treat (NNT)
Hitzewallungen	OR 0,13 (95%KI 0,07–0,23) (9)	k. A.	k. A.
Rezidivierende Harnwegsinfekte	Vaginale ET (2 Studien): RR 0,25 (95% KI 0,13–0,30)	k. A.	k. A.
	RR 0,64 (95% KI 0,47–0,86) (11)		
Koronare Herzkrankheit	ET: Myokardinfarkt und koronarer Tod: HR 0,91 (95% KI 0,75–1,12) nach Herzinfarkt: HR 0,99 (95% KI 0,70–1,41)	–5 Ereignisse/10.000 Frauen/Jahr (entsprechend 49 [Hormongruppe] versus 54 Ereignisse [Placebogruppe]) (statistisch nicht signifikant)	
	EPT: HR 1,24 (95% KI 1,00–1,54) (1, 10, 13, 8)	+6 Ereignisse/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (39 [Hormongruppe] versus 33 Ereignisse [Placebogruppe])	+1667
Insult	ET: zerebrale Insulte: HR: 1,39 (95% KI 1,10–1,77)	+12 Ereignisse/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (44 [Hormongruppe] versus 32 Ereignisse [Placebogruppe])	+833
	EPT: ischämische Insulte: HR 1,44 (95% KI 1,09–1,90)	+8 Ereignisse/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (26 [Hormongruppe] versus 18 Ereignisse [Placebogruppe])	+1250

2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Langversion

	hämorrhagischer Schlaganfall: HR 0,82 (95% KI 0,43–1,56) (3, 6)	+0 Ereignisse/10.000 Frauen/ Anwendungsjahr (4 [Hormon- gruppe] versus 4 Ereignisse [Pla- cebogruppe])	
Thromboembolische Ereignisse	ET: HR 1,47 (95% KI adjustiert 0,87–2,47)	+6 Ereignisse/10.000 Frau- en/Anwendungsjahr (21 [Hor- mongruppe] versus 15 Ereignisse [Placebogruppe])	+1667
	EPT: HR 2,06 (95% KI adjustiert 1,57–2,70) (3, 7)	+17 Ereignisse/10.000 Frau- en/Anwendungsjahr (35 [Hor- mongruppe] versus 17 Ereignisse [Placebogruppe])	+588
Demenz	EPT: RR 1,97 (95% KI 1,16–3,33) (8)	+23 Ereignisse/10.000 Frau- en/Anwendungsjahr (45 [Hor- mongruppe] versus 22 Ereignisse [Placebogruppe])	+435
Frakturen	EPT: Schenkelhalsfrakturen: HR: 0,66 (95% KI 0,45–0,98)	–5 Ereignisse/10.000 Frau- en/Anwendungsjahr (10 [Hor- mongruppe] versus 15 Frakturen [Placebogruppe])	–2000
	Wirbelkörperfrakturen: HR 0,66 (95% KI 0,44–0,98)	–6 Ereignisse/10.000 Frau- en/Anwendungsjahr (9 [Hormon- gruppe] versus 15 [Placebogrup- pe] Frakturen)	–1667
	Gesamtfrakturrate: HR 0,76 (95% KI 0,69–0,85)	–44 Ereignisse/10.000 Frau- en/Anwendungsjahr (147 [Hor- mongruppe] versus 191 Frakturen [Placebogruppe])	–227
	ET: proximale Femurfrakturen: HR 0,61 (95% KI 0,41–0,91)	–6 Ereignisse/10.000 Frau- en/Anwendungsjahr (11 [Hor- mongruppe] versus 17 Frakturen [Placebogruppe])	–1667
	Wirbelkörperfrakturen: HR 0,62 (95% KI 0,42–0,93)	–6 Ereignisse/10.000 Frau- en/Anwendungsjahr (11 [Hor- mongruppe] versus 17 Frakturen [Placebogruppe])	–1667
	Gesamtfrakturrate: HR 0,70 (95% KI 0,63–0,79) (13, 14)	–56 Ereignisse/10.000 Frau- en/Anwendungsjahr (139 [Hor- mongruppe] versus 195 Frakturen [Placebogruppe])	–179
Jegliche Gallenweg- serkrankungen	ET: HR 1,67 (KI 95% 1,35–2,06)	+31 Ereignisse/10.000 Frau- en/Anwendungsjahr (78 [Hor- mongruppe] versus 47 [Place- bogruppe])	+323

	EPT: HR 1,59 (95% KI 1,28–1,97) (2)	+20 Ereignisse/10.000 Frauen/ Anwendungsjahr (55 [Hormongruppe] versus 35 [Placebogruppe])	+500
Mammakarzinom	EPT: RR 1,26 (95% KI, 1,00–1,59)	+ 8 Mammakarzinome/10.000 Frauen/Jahr (38 [Hormongruppe] versus 30 [Placebogruppe])	+1250
	ET: RR 0,77 (95% KI 0,59–1,01) (12, 13)	–7 Mammakarzinome/10.000 Frauen/Jahr (statistisch nicht signifikant)	
Ovarialkarzinom	EPT: RR 1,11 (95% KI 1,020– 1,207)		
	ET: RR 1,284 (95% KI 1,178– 1,399) (6)		
Kolorektalkarzinom	EPT: HR 0,63 (95% KI 0,43–0,92)	–6 kolorektale Karzinome/10.000 Frauen/Jahr (10 [Hormongruppe] versus 16 [Placebogruppe])	–1667
	ET: HR 1,08 (95% KI, 0,75–1,55) (12, 13)	+1 kolorektales Karzinom/10.000 Frauen/Jahr (statistisch nicht signifikant)	
Nach Mammakarzinom	HR 2,4 (95% KI, 1,3–4,2) (7)		

13.5 Literatur

1. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, McNamee R, Elstein M, Kay C, Seif M, Buckley H. The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *The Lancet* 2002; 360: 2001–2008
2. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, Larson JC. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330–339
3. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573–1580
4. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (3): CD004143
5. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). New search for studies completed, conclusions not changed. *The Cochrane Library* 2008; (2): CD004143

6. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007; 13 (5): 453–463. Epub 2007 Jun 15. Review
7. Holmberg L, Anderson H, HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363 (9407): 453–455
8. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbert SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R; Women’s Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women’s Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357–365. Erratum in: *Arch Intern Med* 2006; 166: 759
9. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; (4): CD002978
10. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women’s Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523–534
11. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD005131
12. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. 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 (3): 321–333
13. The Women’s Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *The Women’s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA* 2004; 291: 1701–1712.
14. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289 (20): 2673–2684

13.6 Allgemeine Literaturhinweise zur Risikokommunikation

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (Hrsg.) Leitlinien-Glossar
<http://www.versorgungsleitlinien.de/glossar/glossar/index?key=A>
2. Edwards A, Bastian H. Risk communication – making evidence part of patient choices. In: Edwards A, Elwyn G. *Evidence-Based Patient Choice: Inevitable or Impossible?* Oxford: University Press, 2001
3. Gigerenzer G, Edwards A. Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. *BMJ* 2003; 327 (7417): 741–744

14 Anhang

14.1 Definition der Konsensstärke

starker Konsens	≥ 95% der Teilnehmer
Konsens	> 75–95%
mehrheitliche Zustimmung	> 50–75%
kein Konsens	≤ 50% der Teilnehmer

14.2 Liste der verwendeten Abkürzungen

HT	Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause
ET	Östrogentherapie
EPT	Östrogen-Gestagen-Therapie
LoE	Level of Evidence
WHI	Women's Health Initiative
HERS	Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
VTE	venöse Thromboembolien
CPA	Cyproteronacetat
CMA	Chlormadinonacetat
DNG	Dienogest
DRSP	Drospirenon
WHIMS	The Women's Health Initiative Memory Study
CEE	konjugierte equine Östrogene
MPA	Medroxyprogesteronacetat
SSRI	Serotoninwiederaufnahmehemmer

14.3 Evidenzlevel

LoE	Studien zur Diagnose nach (1)
1a	systematische Übersicht über Level-1-diagnostische Studien oder diagnostische Entscheidungsregel, begründet auf 1b-Studien, validiert in verschiedenen klinischen Zentren
1b	Validierungs-Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard oder diagnostischer Entscheidungsregel, validiert in einem Zentrum
1c	Alle-oder-Keiner-Prinzip (absolute SpPins und SnNouts)
2a	systematische Übersicht über Level-2-diagnostische Studien
2b	explorative Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard
3a	systematische Übersicht über Level-3-diagnostische Studien
3b	nichtkonsekutive Studie oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards
4	Fallkontrollstudien, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards
5	Expertenmeinung ohne exakte Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung
LoE	Studien zur Prävention/Ätiologie/Therapie nach (1)
1a	systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
1b	eine RCT (mit engem Konfidenzintervall)
1c	Alle-oder-Keiner-Prinzip
2a	systematische Übersicht über gut geplante Kohortenstudien
2b	eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität
2c	Outcome-Studien, ökologische Studien

3a	systematische Übersicht über Fallkontrollstudien
3b	eine Fallkontrollstudie
4	Fallserien oder Kohorten-/Fallkontrollstudien minderer Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung

14.4 Konsensuskriterien

Konsensuskriterien für den Empfehlungsgrad:	
Konsistenz der Studienergebnisse, klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken, Nutzen-Risiko-Verhältnis, ethische Verpflichtung, Patientenpräferenzen, Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit.	
Grad	Empfehlungsgrad für die Handlungsoption nach (2)
A	starke Empfehlung „SOLL“
B	Empfehlung „SOLLTE“
0	Empfehlung offen „KANN“ (Handlungsoption)
Negativempfehlungen werden sprachlich ausgedrückt: „NICHT“ bei gleichen Symbolen.	
GA	Guideline-Adaptation
GCP	Good Clinical Practice
GEP	Good Epidemiology Practice

14.4.1 Literatur

- 1. Philipps B, Sackett D, Badenoch D, Strauss S, Haynes B, Dawes M. Centre of Evidence Based Medicine Oxford, 2001. Dt. autorisierte Übersetzung: Schlömer G. FR Gesundheit, Universität Hamburg*

15. Leitlinien- und Methodenreport

Der ausführliche Leitlinien- und Methodenreport ist auf der Homepage der DGGG und der AWMF publiziert (<http://www.dggg.de>, Bereich „Leitlinien“ und www.awmf-leitlinien.de).

Die Leitlinie wurde unter Federführung der DGGG erarbeitet und von folgenden Institutionen bestätigt:

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Dachverband Osteologie (DVO)

Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)

European Menopause and Andropause Society (EMAS)

International Menopause Society (IMS)

Deutsche Menopausengesellschaft (DMG)

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFH)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)

Arbeitsgemeinschaften:

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie ([AGO](#))

[AG O](#)

Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion ([AGUB](#))

[AG UB](#)

Berufsverbände

Berufsverband für Frauenärzte (BVF)

Weitere Institutionen:

Women's Health Coalition (WHC)

Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

C. Albring, E. Baum, M.J. Beckermann, M.W. Beckmann, M. Blettner, B. Böhm, C. Brucker, M. Dören, G. Emons, D. Foth, F. Geithövel, Th. Gudermann, P. Hadji, L. Kiesel, D. Klemperer, K. König, E. Lindhoff-Last, A. Ludolph, A.O. Mueck, I. Naß-Griegoleit, D. Noss, O. Ortman, E. Petri, Th. Rabe, V. Regitz-Zagrosek, H. Schulte, F. Siedentopf, Th. Strowitzki, E. Windler



Leitlinienkoordination

Prof. Dr. med. Olaf Ortmann
Caritas-Krankenhaus St. Josef
Landshuter Str. 65
93053 Regensburg

AWMF 015/062
Gültig bis Dezember 2011

© DGGG 2009