

Hormontherapie in der Menopause – Was Schweizer Gynäkologen empfehlen

Die im Juli 2002 publizierte umfangreiche amerikanische Studie der Women's Health Initiative (WHI) zu Einfluss und Risiko der Hormonersatztherapie (HRT) auf die Gesundheit von Frauen in den Wechseljahren sorgte damals mit alarmierenden Ergebnissen bei Gynäkologen und Patientinnen gleichermaßen für Unruhe. Die beobachteten Nebenwirkungen, insbesondere die signifikant erhöhte Brustkrebsinzidenz nach HRT, führte zu einem drastischen Rückgang der HRT-Anwendung. In den letzten Jahren scheint sich das Blatt wieder zugunsten der HRT zu wenden. Prof. Dr. med. Christian De Geyter, Chefarzt für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin am Universitätsspital Basel, gibt Auskunft über die Gründe und die aktuellen Empfehlungen der SGGG zur menopausalen Hormontherapie.

doXmedical: Herr Professor De Geyter, in der letzten Zeit sind verschiedene Publikationen erschienen, die einseitige Schlussfolgerungen aus den WHI-Studiendaten kritisieren und den Nutzen der Hormonersatztherapie bei Wechseljahresbeschwerden wieder in den Vordergrund rücken. Hat sich die Einstellung zur HRT heute geändert und wenn ja, warum?

Prof. Christian De Geyter: In die amerikanische WHI-Studie (1) wurden damals rund 16 000 Studienteilnehmerinnen einbezogen, unter ihnen viele Frauen, denen wir heute normalerweise keine Hormonersatztherapie verschreiben würden. Das durchschnittliche Alter, in dem die Menopause eintritt, liegt in der Regel bei etwa 53 Jahren – das Durchschnittsalter der Probandinnen lag in dieser Studie jedoch bei 63 Jahren, das heisst, die meisten Probandinnen hatten die Menopause längst hinter sich. Ausserdem bestanden bei zahlreichen Frauen bedeutende Risikofaktoren oder Vorerkrankungen wie Adipositas, Hypertonie oder Rauchen. Mit dieser Studie hat man also unfreiwilligerweise die Risiken einer fehlapplizierten Hormonersatztherapie aufgezeigt, und dies mit aller Deutlichkeit. Daraus ergab sich eine gewisse Relativierung ihres therapeutischen Nutzens. Die Konsequenz, die heute daraus gezogen wird, ist, dass die HRT nur eingesetzt werden sollte, wenn erhebliche klimakterische Beschwerden vorliegen, und zwar in einer deutlich geringeren Dosis als jene, die damals, also in den Siebziger- und Achtzigerjahren, üblich war. Dazu kommt, dass in der Verumgruppe der WHI-Studie

Das Interview führte

Claudia Reinke



Christian
De Geyter

auch andere Medikamente eingesetzt wurden als heute üblich, nämlich Premarin, also konjugierte Östrogene in einer Dosis von 0,625 mg, und das synthetische Gestagen Medroxyprogesteronacetat (MPA), 2,5 mg/Tag. Wie man heute weiss, hat diese Kombination den grössten Effekt auf die Brustdrüse. Dagegen zeigen die heute eingesetzten Gestagene (z.B. natürliches Progesteron) deutlich geringere Effekte auf die Brustdrüse. Aber selbst bei der in der WHI-Studie eingesetzten Wirkstoffkombination wurden bei den Teilnehmerinnen der Verumgruppe nach 5 Jahren nur 8 Brustkrebsfälle mehr diagnostiziert als unter Placebo, ein Effekt, der mit $p < 0,05$ knapp statistisch signifikant war. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Studie abgebrochen.

Inzwischen weiss man, dass es nicht unbedingt die Östrogene waren, die diesen Effekt ausgelöst haben, denn wie später Subanalysen der WHI-Daten, unter anderem bei hysterektomierten Frauen, zeigten, führte die alleinige Östrogengabe beispielsweise nicht zu einer Zunahme des Brustkrebsrisikos, sondern hatte im Vergleich zu Placebo eher einen protektiven Effekt. Problematisch war hier also das Gelbkörperhormon.

Auf Basis dieser Subanalysen wurde später ein sogenanntes «Window of Opportunity» definiert, ein Bereich kurz nach Beginn der Menopause, in dem man mit der Hormontherapie beginnen sollte, wenn Beschwerden vorliegen, da die Östrogene zu diesem Zeitpunkt noch eine protektive Wirkung entfalten. Bei einem späteren Therapiebeginn, zum Beispiel ≥ 10 Jahre nach der Menopause, überwiegen dagegen die Risiken, wie die WHI-Studie gezeigt hat. Ist der Östrogenmangel bereits über einen längeren Zeitraum vorhanden, fehlt beispielsweise der östrogenbedingte Blutgefässschutz, so dass sich vermehrt atherosklerotische Plaques bilden. Setzt die Medikation erst zu diesem Zeitpunkt ein, überwiegen die nachteiligen Effekte des Hormons, und es kommt zu einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos, das zu Herzinfarkten oder Schlaganfällen führen kann.

Wann ist aus Sicht der Schweizer Fachgesellschaften wie der Schweizerischen Menopausengesellschaft und der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) der Einsatz einer HRT indiziert?

Die Hauptindikation für eine HRT ist das klimakterische Syndrom, also die häufig unerträglichen Beschwerden, die auf

den chronischen Östrogenmangel nach der Menopause zurückzuführen sind. Für die SGGG haben wir 2015 eine der heutigen Lehrmeinung entsprechende, ausführliche Stellungnahme mit aktuellen Empfehlungen zur HRT erarbeitet (2). Für manche Frauen können beispielsweise die Hitzewallungen und unvermittelt auftretenden Schweißausbrüche sehr belastend sein, und es hat sich gezeigt, dass die HRT hier lindernd helfen kann. Voraussetzung ist, dass der Beginn der Menopause nicht zu lange zurückliegt. Es gibt heutzutage ja noch keine wirksamen Alternativen. Die pflanzlichen Hormone haben zwar einen gewissen Effekt, der auch belegt ist; mit der Wirkung einer Hormonersatztherapie ist er allerdings nicht vergleichbar.

Ist die Osteoporose heute noch eine Indikation für die HRT?

Früher hatte man nur die HRT zur Osteoporoseprävention, dafür gibt es inzwischen jedoch eine Vielzahl von Alternativen. Die Osteoporose allein ist also kein ausreichender Grund mehr für eine Hormonbehandlung.

Die Risiken der Hormontherapie lassen sich ja trotz aller Vorsichtsmassnahmen nie völlig ausschliessen ...

... natürlich nicht. Das Problem ist: Die Hormonersatztherapie wird in einem Lebensalter verabreicht, in dem statistisch die meisten Brustkrebsfälle diagnostiziert werden.

Wie beraten Sie also eine Patientin, für die eine HRT indiziert wäre, die hier jedoch eher ängstlich reagiert?

Der erste Schritt ist immer eine ausführliche Familienanamnese, danach folgt eine gründliche klinische Untersuchung mit einer Mammografie, eventuell in Kombination mit einem Ultraschall, um vorhandene Risiken frühzeitig zu erkennen. Wenn beispielsweise die Mutter und/oder die Schwester an Brustkrebs oder anderen verwandten Krebsarten erkrankt sind, wird es diffizil. Dann muss man abwägen. Wenn die Voruntersuchungen allerdings keine negativen Befunde ergeben haben und das Beschwerdebild zudem gravierend ist, gibt man eine HRT, wobei man mit einer möglichst niedrigen Dosis einsteigen sollte, die dann nach Bedarf erhöht werden kann.

Was empfehlen Sie im Hinblick auf die Therapiedauer?

Hier muss man sich darüber im Klaren sein, dass die Wirkung einer Hormontherapie immer an die Einnahme der Medikation gebunden ist. Für viele Patientinnen ist das nicht unbedingt ersichtlich. Man muss sie also bei Therapiebeginn bereits darüber informieren, dass es sich hier um eine Dauermedikation handelt, bei der häufigere Auslassversuche gefährlich sein können. Denn Östrogene wirken im Gehirn auf die Synapsenbildung, das heisst, das Gehirn wird auf die zugeführten Ös-

trogene konditioniert. Wenn Sie also nach Östrogengabe beschwerdefrei sind, und Sie setzen daraufhin die Therapie ab, und die Beschwerden treten wieder auf und sollen durch erneute Östrogenzufuhr wieder therapiert werden, dann wird das Gehirn möglicherweise so geprägt, dass es quasi östrogenabhängig wird – die Verdrahtung, also die Synapsenbildung, wird verändert. Letzteres führt dazu, dass das Gehirn irgendwann so konditioniert wird, dass es nicht mehr ohne die Hormonzufuhr auskommt (2). Wenn man sich also für eine Therapie entscheidet, sollte man sie eine gewisse Zeit, zum Beispiel bis zu 5 Jahre, durchführen, wobei jährliche Kontrollen durchgeführt werden sollten. In der WHI-Studie zeigte sich das erhöhte Brustkrebsrisiko erst nach 5-jähriger Hormoneinnahme, daher diese zeitliche Begrenzung. Danach wird langsam versucht, die Dosis zu reduzieren.

Ausnahmen hiervon sind beispielsweise Patientinnen, die, bedingt durch Krankheit und/oder Chemotherapie, vorzeitig in die Menopause kommen. Hier kann die östrogenfreie Zeitspanne deutlich länger dauern als normalerweise – unter Umständen sogar bis zu 40 Jahre. Diesen Patientinnen raten wir in der Regel, bis zu dem Zeitpunkt Hormone einzunehmen, an dem sie normalerweise in die Menopause gekommen wären.

Welchen Patientinnen raten Sie von einer Hormontherapie ab?

Allen Frauen, die Risikofaktoren aufweisen; dazu gehören eine familiäre Brustkrebsanamnese sowie aufgetretene Thrombosen oder Embolien. Bei starken Wechseljahrbeschwerden kann man noch versuchen, eine transdermale Darreichungsform zu wählen, die weniger Nebenwirkungen und geringere Auswirkungen auf die Gefässe und auf die Leber hat. Transdermale Arzneiformen haben zudem den Vorteil, dass sich ein relativ konstanter Wirkstoffspiegel ausbildet, der sich auch im Blut kontrollieren lässt. Die oralen Arzneimittel müssen dagegen in der Leber metabolisiert werden; aus diesem Grund ist es hier wichtig, mögliche Wechselwirkungen mit anderen einzunehmenden Medikamenten zu beachten. Letztlich gilt jedoch: Wer nicht unter starken klimakterischen Beschwerden leidet, der sollte auch nicht unbedingt eine Hormontherapie beginnen. Man sollte im Auge behalten, dass es sich hier um ein Medikament und nicht um ein Nahrungsergänzungsmittel handelt.

Eine HRT eignet sich also auch nicht als Anti-Aging-Massnahme? Vor der WHI-Studie hatte man gelegentlich den Eindruck, der Trend gehe in diese Richtung.

Richtig, aber wir machen in erster Linie Medizin und nicht Lifestyle.

Besten Dank für das Gespräch!



Literatur:

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ et al.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288 (3): 312–333.
2. www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/de/4_2_Menopausale_Hormontherapie_2015.pdf
3. De Geyter Ch, Raggi A, Setimann S: Konditionierung durch die langfristige Einnahme von Östrogenen? Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2003; 154: 453–457.