



## Österreichisches Konsensuspapier Hormonersatztherapie

Univ.-Prof. Dr. Christian Egarter, Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Katharina Walch (Schriftführer), Univ.-Prof. DDr. Johannes C. Huber, Prim. Dr. Ewald Boschitsch, Dr. Michael Adel Elnekheli, Dr. Claudia Linemayr-Wagner, Univ.-Prof. Dr. Doris Gruber, Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Johannes Ott, Ass.-Prof. Dr. Markus Metka, Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru, Dr. Bernhard Pötsch, Dr. Bernhard Svejda

### Grundsätzliches

#### Terminologie

„Menopause“ bedeutet den Zeitpunkt der letzten Menstruationsblutung mit nachfolgender Amenorrhoe von 12 Monaten, nicht aber das Erlöschen der Produktion weiblicher Sexualsteroiden. Diese können über den Zeitpunkt der Menopause hinaus in verschiedenen Organen des weiblichen Körpers weiter gebildet werden, sicherlich mitunter ein Grund, weswegen nicht jede Frau nach Beendigung der Menstruationsblutungen an klimakterischen Beschwerden leidet. Beispielsweise verfügen Adipozyten, Muskelzellen, Endothelzellen und

Keratinocyten über eine Aromatase-Aktivität und bilden lokal aus C-19-Steroiden (Androgenen) Östrogene (C-18-Steroide) [Boon, Harada, Monteiro, Simpson]. In den Gliazellen, aber auch in Neuronen können beispielsweise die gleichen Enzymkaskaden aktiviert werden, die im Corpus luteum zur Synthese des Progesterons bzw. seiner Derivate führen [Gago]. Und schließlich sezernieren die Thekazellen des Ovars, aber auch die Nebennierenrinde noch Jahre nach der Menopause Androgene.

Das Auftreten von Hormonmangelsymptomen hängt z.T. auch von der Beendigung der lokalen Steroidsynthese ab, die von Frau zu Frau unterschiedlich sein kann, und korreliert nicht in jedem Fall mit dem Zeitpunkt der Menopause. Der weibliche Körper produziert also noch lange nach der Menopause Sexualsteroid, sodass der Ausdruck „Hormonersatztherapie“ (Hormone Replacement Therapy [HRT]) gerechtfertigt ist.

Internationale Fachgesellschaften empfehlen, den Begriff „Hormone Replacement Therapy (HRT)“ durch den Begriff „Menopausal Hormone Therapy“ (MHT) zu ersetzen [de Villiers], um diese von anderen, nicht mit der Menopause im Zusammenhang stehende, Hormontherapien abzugrenzen. Bis sich MHT in der Praxis durchgesetzt hat, können beide Begriffe synonym verwendet werden.

Die WHI-Studie ist als präventive Hormontherapiestudie zu verstehen und auch so konzipiert worden [Anderson, Chlebowski]. Sie kann daher nur mit Einschränkungen mit einer Hormonersatztherapie verglichen werden, die sich an einer durch das Hormondefizit verursachten Beschwerdesymptomatik orientiert („interventionelle Hormonersatztherapie“).

### Welche Frauen sollen behandelt werden? Welche Hormone sollen ersetzt werden?

Die MHT richtet sich nach den Hormonmangelsymptomen. Die grundlegende Frage, die für jede MHT gestellt werden muss, ob nämlich eine Frau prinzipiell einen Hormonersatz benötigt oder nicht, hängt in erster Linie von den körperlichen und psychischen Symptomen ab. Peri- und postmenopausale Frauen, die keine Ausfallerscheinungen aufweisen, brauchen aus dieser Indikation auch keine MHT. Anders kann die Situation sein, wenn perimenopausal ein erhöhtes Risiko für Osteoporose vorliegt [de Villiers].

Auch die zweite grundsätzliche Frage, welche Hormone ersetzt werden sollen, wird entsprechend der Symptomatik und dem jedem Sexualsteroid eigenen Wirkungsprofil beantwortet.

Leitsymptome des Östrogemangels sind Hitzewallungen, Schlafstörungen, Gelenkschmerzen und Trockenheit von Haut und Schleimhäuten,

die des Progesterondefizits, unregelmäßige Zyklen, Wasserretention, Mastalgie, depressive Verstimmung, sowie ebenfalls Hitzewallungen. Der Androgenmangel kann mit einem Verlust an Libido, mit Problemen der Vigilanz und dem Chronic-Fatigue-Syndrom einhergehen.

Natürliches Progesteron, mikronisiertes Progesteron und Dydrogesteron übernehmen auch extragenitale Aufgaben und sind unter diesen Aspekten synthetischen Gestagenen (Pregnane, Estrane und Gonane) überlegen, wobei allerdings letztere – je nach ihrer pharmakologischen Herkunft – spezifische zusätzliche Partialwirkungen (z.B. antiandrogene Partialwirkungen, starke Wirkung auf das Endometrium) aufweisen und deshalb bei entsprechenden Beschwerden (z.B. androgenetisches Effluvium, perimenopausale Meno-Metrorrhagien) gezielt eingesetzt werden können.

### Indikationen

Die MHT stellt die effizienteste Therapie bei vasomotorischen, urogenitalen und psychischen Symptomen des klimakterischen Syndroms dar. Zusätzlich ist die MHT zur Prävention der Osteoporose und konsekutiver Fragilitätsfrakturen indiziert [de Villiers, Kanis].

Ob bei beschwerdefreien Frauen Sexualsteroid zur Prävention der Osteoporose, kardiovaskulärer Erkrankungen und der Neurodegeneration eingesetzt werden sollen, hängt vom individuellen Risikoprofil, aber auch dem Lebensalter der Patientin ab. Befindet sich die Frau in der siebenten Lebensdekade, so ist, wie die WHI-Studie zeigte, eine Prävention gegen kardiovaskuläre Erkrankungen und neurodegenerative Erkrankungen, wie z.B. Demenz und Morbus Alzheimer, nicht nur wirkungslos, sondern möglicherweise sogar kontraproduktiv. Anders scheint die Situation in den Jahren unmittelbar nach der Menopause – also etwa zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (sogenanntes „Window of Opportunity“) – zu sein. Der in dieser Lebensperiode eventuell auftretende Verlust an Knochenmasse, neu aufgetretene kardiovaskuläre Symptome, wie Hypertonie und Palpitationen oder auch die ersten Zeichen von Gedächtnisverlust und Neurodegeneration sind anders zu

beurteilen als ein bis zwei Lebensdekaden später. Nach entsprechender Aufklärung der Patientin kann diese Form der präventiven Hormontherapie gerechtfertigt sein.

Bei Frauen mit einer prämaturnen ovariellen Insuffizienz (Premature Ovarian Failure, POF) – und ohne Kontraindikation für eine MHT – wird die systemische Hormontherapie zumindest bis zum durchschnittlichen Alter der natürlichen Menopause, also etwa bis zum 52. Lebensjahr, ausdrücklich empfohlen, nicht nur zum allgemeinen Erhalt der weiblichen Gesundheit, sondern ganz besonders auch zur Osteoporose- und Frakturprävention [de Villiers].

### Dauer, Zeitpunkt, Dosierung und Applikationsarten der MHT

Prinzipiell orientieren sich Art, Dauer, Dosierung und Darreichungsform der MHT immer – unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils und etwaiger Begleiterkrankungen – an dem Beschwerdebild und der subjektiven Befindlichkeit der Patientin.

Es sollte generell möglichst niedrig dosiert und über den kürzest möglichen Therapiezeitraum behandelt werden – individuell entsprechend den jeweiligen Therapiezielen und Sicherheitsaspekten. Bei persistierenden Beschwerden besteht jedoch keine Beschränkung der Anwendungsdauer.

Da initial üblicherweise eine Gelbkörperschwäche auftritt, kann zunächst mit einer reinen Progesteron-Therapie begonnen werden, welche häufig bereits zu einer deutlichen Linderung der Beschwerdesymptomatik führt. Aufgrund des günstigeren Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils sollen natürliches Progesteron oder Dydrogesteron (Retroprogesteron mit sehr starker Ähnlichkeit im pharmakologischen Profil zum körpereigenen Progesteron) bevorzugt zum Einsatz kommen. Die Applikation des Progesterons kann oral oder vaginal erfolgen. Viele zentralnervös gesteuerte Mechanismen, die z.B. bei Schlafstörungen und depressiven Verstimmungen wieder in Gang gesetzt werden sollen, werden über Metaboliten des Progesterons, die Pregnanolone, vermittelt. Wirksame Pregnanolon-Konzentrationen können wahrscheinlich nur

bei oraler, nicht jedoch bei vaginaler Applikation erzielt werden [de Lignieres].

Mikronisiertes Progesteron und Dydrogesteron werden von der Europäischen Menopause und Andropause Gesellschaft (EMAS) sowie der internationalen Menopause Gesellschaft (IMS) aufgrund ihres Sicherheitsprofils als „bevorzugte Gestagene“ für nicht-hysterektomierte Frauen empfohlen [de Villiers, Tremolliers].

Persistieren die Beschwerden unter Progesteron-Ersatztherapie, wird zusätzlich ein Östrogenpräparat transdermal oder oral verabreicht. Zudem können fixe Kombinationspräparate gewählt werden (siehe **Tabelle** auf Seite 9).

Bei Vorliegen bestimmter Risikokonstellationen (positive Eigen-/Familienanamnese hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse, kardiovaskulärem Risiko, Adipositas, Diabetes, Nikotin- und Alkoholabusus) ist nach derzeitiger Datenlage die transdermale Östrogen-Applikation der oralen überlegen. Eine transdermale Applikation kann hingegen bei manchen Hauterkrankungen und Allergien eine relative Kontraindikation darstellen; weiters ist eine möglicherweise schlechtere Compliance bei oraler MHT zu beachten [Leitner].

Die alleinige Östrogen-Ersatztherapie (Monotherapie) ist nur bei Frauen nach Hysterektomie (welche laut neueren Studien immer mit einer Tubektomie kombiniert sein sollte!) oder für die rein vaginale Applikation (wegen urogenitaler

Symptome) indiziert. Frauen mit Uterus dürfen keine alleinige orale oder transdermale Östrogen-therapie erhalten, sondern benötigen zum Endometriumschutz additiv ein Gestagen (in der Perimenopause als zyklische Kombinationstherapie, welche meist zu Abbruchsblutungen führt, oder postmenopausal als kontinuierliche Kombinationstherapie). Frauen nach Hysterektomie können mit einer Östrogen-Monotherapie behandelt werden. Bei entsprechender Progesteronmangel-Symptomatik (Schlafstörungen, depressive Verstimmung u.a.) ist aber auch hier eine (zusätzliche) Progesterongabe sinnvoll.

Wie bei anderen Hormonmangelkrankungen (z.B. Hypothyreose, Diabetes mellitus) soll nur jene Dosis, die zum Freisein von Beschwerden führt, gewählt werden. In einer rezenten Studie konnte gezeigt werden, dass eine sogenannte „ultra-low-dose“ MHT (mit nur 0,5mg E2 und 2,5mg Dydrogesteron) durchaus effektiv vasomotorische Beschwerden reduziert/verhindert und die Lebensqualität verbessert, bei gleichzeitig hoher Amenorrhoe-Rate und guter Verträglichkeit [Stevenson]. Aus diesem Grund sollte jede MHT mit einer niedrigen Dosis begonnen und die Dosis entsprechend der Symptomintensität angepasst werden.

Bei Beschwerden, die außerhalb des gynäkologischen Spektrums liegen (z.B. bei ausgeprägter Hypertonie), ist eine interdisziplinäre Betreuung der Patientin obligat. Von „magistraliter“

hergestellten Hormonpräparaten soll – abgesehen von deren topischer Applikation, welche in Einzelfällen sinnvoll sein kann – eher Abstand genommen werden. Zum potenziellen Nutzen von oral oder lokal angewandten Phytoöstrogenen, bzw. Isoflavonen zur Linderung klimakterischer Beschwerden ist die Datenlage derzeit kontroversiell, sodass keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden kann, auch wenn einzelne kleinere Studien und Fallberichte positive Ergebnisse zeigen [Ghazanfarpour, Tempfer, The North American Menopause Society].

Zu Beginn der Therapie sind engmaschige „Anpassungskontrollen“ alle 6 bis 8 Wochen zu empfehlen, später im 6 bis 12monatigen Intervall. Die Indikation zur MHT und die Neubewertung des Risikoprofils sollen mindestens jährlich vom betreuenden Facharzt überprüft werden, eine generelle Begrenzung für die Dauer einer MHT besteht jedoch nicht. Die Einnahmedauer einer differenzierten, individualisierten MHT orientiert sich an der Dauer der Beschwerden.

Das Absetzen einer MHT, welches man bei Besserung/Sistieren der klimakterischen Beschwerden nach 3 bis 5 Jahren erwägen kann, sollte möglichst „ausschleichend“ erfolgen, d.h. Verringerung der Dosis bzw. Verlängerung der Applikationsintervalle über einen Zeitraum von mehreren Wochen.

## Derzeitige Studienlage

Nach Veröffentlichung des kombinierten Östrogen-Gestagen-Studienarmes (CEE+MPA) der Womens Health Initiative Study (WHI-Studie) wurden die verabreichten Hormone u.a. für einen Anstieg des Brustkrebsrisikos verantwortlich gemacht, und es kam zur Verunsicherung vieler Patientinnen und Ärzte und zu einem Rückgang der Verordnungen [Anderson, Chlebowski, Karim].

Bei kritischer Beurteilung der Daten fällt jedoch auf, dass in dieser Studie 70% der in-

kludierten Frauen bei Beginn der Hormontherapie (HT) bereits über 60 Jahre alt waren (das Durchschnittsalter lag bei 63 Jahren) und aufgrund fehlender klimakterischer Beschwerden (lediglich 10% hatten Beschwerden) und bestehender Vorerkrankungen und Kontraindikationen gar keine HT hätte verabreicht werden sollen.

Rezenter Publikationen, Leitlinien und Expertenmeinungen kommen heute zu dem Schluss,

dass bei frühem Therapiebeginn – vor dem 60. Lebensjahr, bzw. innerhalb der ersten Dekade nach der Menopause – bei differenzierter Indikationsstellung und Berücksichtigung des individuellen Beschwerde- und Risikoprofils der Nutzen der MHT gegenüber potenziellen Risiken überwiegt. Bei MHT-Anwenderinnen ist darüber hinaus die Gesamtmortalität niedriger als bei Frauen, die keine MHT anwenden [Birkhäuser, de Villiers, Leitner, Mück].

## Zusatzuntersuchungen vor/unter MHT

Vor Ersteinstellung mit einer MHT sind eine gynäkologische Routineuntersuchung mit Krebsabstrich und vaginalem Ultraschall, zur Dokumentation der Endometriumdicke und der Ovarien (Erfassung und Bewertung von Zysten nach den sogenannten IOTA-Kriterien [Müller]), sowie eine Mammographie mit besonderem Augenmerk auf die Brustdichte obligat (an-

schließende Kontrollen wie im Brustkrebsfrüherkennungsprogramm vorgesehen). Obwohl die subjektive Befindlichkeit der beste Parameter für die richtige Therapie ist, können risikoadaptiert zusätzlich biochemische Parameter (E2, Progesteron, Prolaktin, FSH, TSH, Androgene, Vitamin D – zur besseren Objektivierbarkeit und Differenzierung der Beschwerden und zur The-

rapiekontrolle z.B. bei Verdacht auf Überdosierung) und bildgebende Verfahren (sonographische Darstellung der Ovarien und der endometrialen Dicke, mammographische Bestimmung der Brustdichte, osteologische Abklärung, gegebenenfalls inklusive Osteodensitometrie) herangezogen werden, um eine MHT objektiv zu begleiten.

## Wirkung der Hormone auf verschiedene Organsysteme

### Das Herz-Kreislauf-System

Östrogene haben einen gerinnungsfördernden Effekt, weshalb es während der Schwangerschaft, aber auch unter Pilleneinnahme, gehäuft zu Thrombosen kommt. Gleiches gilt auch für die MHT mit oral verabreichten Östrogenen, vor allem dann, wenn zusätzliche Risikofaktoren, wie Adipositas, Nikotin- und Alkoholabusus oder thrombophile Gen-Varianten (Faktor V Leiden-Mutation, Faktor II G20201A-Mutation) gegeben sind. Ob die MHT das kardiovaskuläre Risiko generell erhöht oder erniedrigt, hängt vom Zeitpunkt ihres Beginns ab. Wird sie im „Window of Opportunity“ begonnen, so führt u.a. das Östradiol zu einer Erhöhung der Stickmonoxyd-Synthese, damit zur Vasodilatation und zur Senkung des Blutdrucks. Gleichzeitig werden durch Östradiol inflammatorische Prozesse supprimiert. Beides wirkt sich günstig auf die Herz-Kreislauf-Situation aus, sodass die MHT hier als potenziell kardioprotektiv einzu-  
stufen ist.

Beginnt man mit einer MHT bzw. HT allerdings erst nach dem 60. Lebensjahr, wie es z.B. in der WHI-Studie der Fall war, und nimmt dadurch eine Frau mit bereits etablierter Atherosklerose erneut Sexualsteroid zu sich, so ist mit einer Aktivierung der vasalen inflammatorischen Vorgänge, mit einer Zunahme der Plaque-Instabilität und mit einer Erhöhung des kardio-

vaskulären Risikos zu rechnen [Clarkson, Shifren, Chlebowski, Anderson]. Vor Verordnung einer MHT empfiehlt sich daher bei entsprechend ausgeprägten Risikofaktoren ein interdisziplinäres kardiovaskuläres Risikoscreening (gegebenenfalls inklusive Carotisdoppleruntersuchung).

Da koronare Herzerkrankungen bei Frauen die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität darstellen, sollte auch in der gynäkologischen Praxis auf allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren geachtet und bei Gefährdung die Patientin entsprechend beraten werden. Eine hinsichtlich Art und Applikationsform differenziert gewählte MHT hat einen zusätzlich positiven Effekt auf Risikofaktoren wie Dyslipoproteinämie und diabetische Stoffwechsellage (durch Senkung der Insulinresistenz) und sie beeinflusst nicht negativ, sondern eher positiv wichtige Risikofaktoren wie Adipositas oder Hypertonie.

Ob Sexualsteroid generell einen günstigen Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System haben, wie es durch die Nurses' Health Study bestätigt wurde oder ob durch eine MHT kardiovaskuläre Komplikationen hervorgerufen werden, hängt also vom Lebensalter der Patientin ab, zu dem eine MHT begonnen wird [Grodstein, Merz]. Insbesondere für ältere und/oder kardiovaskulär vorbelastete Frauen sowie für die in der Be-

völkerung stetig wachsende Gruppe der Übergewichtigen Patientinnen, bei denen gehäuft Erkrankungen wie Hypertonie, Dyslipidämie oder Diabetes mellitus vorliegen, gilt daher, dass eine systemische MHT nur nach strenger individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und in möglichst niedriger Dosierung (z.B. konjugierte Östrogene 0,3–0,4mg, mikronisiertes E2 oder E2-Valerat 0,5–1mg tgl. oral oder 25–50mg E2 transdermal) zur Behandlung klimakterischer Beschwerden (und nicht zur Primär- oder Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen!) eingesetzt werden soll [Collins, EMAS position statement, Farquhar, Panay].

Das Risiko der venösen Thromboembolie und des ischämischen Schlaganfalls steigt mit oraler MHT; das absolute Risiko ist jedoch bis zum 60. Lebensjahr sehr gering. In der sogenannten ESTHER-Studie [Canonica] konnte gezeigt werden, dass das unter MHT erhöhte Risiko für thromboembolische Ereignisse, neben Patientinnen-bezogenen Parametern und Hormondosierung, wesentlich vom Applikationsmodus der Östrogenkomponente sowie von der Art des Gestagens abhängt. Da hauptsächlich der hepatische First-Pass-Effekt für das relevante MHT-assoziierte Risiko in Bezug auf Thrombosen, Lungenembolie, Schlaganfall und Blutdruckanstieg verantwortlich ist, sollte ins-

besondere bei entsprechender Vorbelastung (Alter, Adipositas etc.) einerseits der transdermalen gegenüber einer oralen Medikation der Vorzug gegeben und andererseits ein möglichst natürliches, stoffwechselneutrales Progesteron („natürliches“ mikronisiertes Progesteron oder Dydrogesteron) gewählt werden [Bechlioulis, Canonico].

Zu beachten ist in jedem Fall, dass venöse und arterielle Thromboembolien eine Kontraindikation der MHT darstellen.

**Randomisiert Placebo-kontrollierte Studien und Beobachtungsstudien zeigen eine Verringerung von koronarer Herzkrankheit (KHK) und Gesamtmortalität bei Frauen, die mit einer Standarddosis einer Östrogen-Monotherapie vor dem 60. Lebensjahr oder innerhalb der ersten zehn postmenopausalen Jahre behandelt wurden („Window of Opportunity“). Für Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapien zeigt sich in dieser Population ein ähnlicher, aber weniger deutlich ausgeprägter Trend. Die alleinige primäre kardiovaskuläre Prävention ist allerdings keine Indikation für eine MHT. Eine MHT zur sekundären Prävention und bei bestehender symptomatischer KHK ist kontraindiziert.**

## Der Knochen

Im Jahre 1940 publizierte Fuller Albright erstmals seine richtungsweisenden Beobachtungen zur Osteoporose (Albright). Er beschrieb anschaulich den protektiven Einfluss der Östrogene auf das Skelett und den Kalziumstoffwechsel und nannte die bis dahin als idiopathisch geltende Erkrankung „postmenopausale Osteoporose“. Seit damals wurde die Reduktion des Knochenmasseverlustes und der Frakturrate durch Östrogene und Östrogen-Progesteron-Kombinationen in zahlreichen Beobachtungsstudien, randomisiert Placebo-kontrollierten Studien und Metaanalysen bestätigt. Die Ergebnisse sind in die Leitlinien aller maßgebenden wissenschaftlichen Gesellschaften eingeflossen [de Villiers, Santen] und deren Empfehlungen sollen bei der

Behandlung in der täglichen Praxis berücksichtigt werden.

Demnach soll eine MHT, unabhängig von klimakterischen Beschwerden, bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko, die jünger als 60 Jahre sind oder sich innerhalb von zehn Jahren nach der Menopause befinden, als First-Line-Therapie zur Prävention und Behandlung der Osteoporose und der durch sie verursachten Frakturen eingesetzt werden. Die Einleitung einer MHT zum alleinigen Zweck der Frakturprävention nach dem 60. Lebensjahr wird derzeit wegen des potenziellen Risikos langfristiger Komplikationen, z.B. der erhöhten Brustkrebsinzidenz bei Präparaten, die Medroxyprogesteronazetat enthalten, nicht empfohlen. Die Fortsetzung einer MHT zum alleinigen Zweck der Frakturprävention nach dem 60. Lebensjahr sollte möglichst mit Präparaten, die geringe Mengen (am besten transdermal verabreichtes) Östradiol (E2) und natürliches Progesteron (P4) oder Dydrogesteron enthalten, durchgeführt werden [Gambacciani, Sacco, Simon]. Wie in anderen Organsystemen auch, kommt prinzipiell eine kombinierte Anwendung von E2 und P4 den physiologischen Gegebenheiten des Knochenstoffwechsels näher und die synergistische Wirkung beider Sexualsteroidide ist durch die von P4 stimulierte Knochenformation [Seifert-Klauss] deutlich effizienter als eine, hauptsächlich auf die Hemmung der Knochenresorption zielende, Östrogen-Monotherapie.

Die Anwendungsdauer einer MHT und die eventuell sinnvolle Umstellung auf knochenspezifische Substanzen, wie Denosumab s.c. oder ein i.v. Bisphosphonat, hängen vom individuellen Nutzen-Risiko-Profil der Patientinnen ab [Boschitsch]. Die unbegründet frühzeitige Beendigung einer MHT, wie sie nach Publikation des Östrogen-Gestagen-Arms der WHI in großem Umfang stattgefunden hat, führt logischerweise nach einer etwa zweijährigen Latenzzeit zu einem Anstieg von Fragilitätsfrakturen inklusive Hüftfrakturen [Karim] und sollte tunlichst vermieden werden.

**Die MHT ist eine wirksame und sinnvolle Behandlung zur Prävention von osteoporotischen Frakturen bei Frauen mit Risiko**

**vor dem 60. Lebensjahr oder innerhalb von zehn Jahren nach der Menopause.**

## Der Urogenitaltrakt

Sowohl die topisch wirkende vaginale als auch die systemisch wirksame (orale oder transdermale) Gabe von Östrogenen ist zur Therapie und Prophylaxe der Urogenitalatrophie geeignet [Mück]. Eine lokale, niedrig dosierte Östrogentherapie ist bei jenen Frauen zu bevorzugen, bei denen die Symptome auf vulvovaginale Atrophie und vaginale Trockenheit oder Unbehagen während des Geschlechtsverkehrs limitiert sind [de Villiers, Sturdee]. Auch urologische Beschwerden wie Polyurie, Dysurie, Nykturie usw. können dadurch gebessert werden. Oft kann dadurch zudem eine Prävention und signifikante Reduktion rezidivierender Harnwegsinfekte erfolgen, sodass eine vaginale Östriolbehandlung auch in dieser Indikation empfohlen werden kann.

Die Datenlage zur Behandlung einer Harninkontinenz ist derzeit unklar. Eine hochdosierte orale MHT soll daher in dieser Indikation – bei Fehlen sonstiger klimakterischer Beschwerden – nicht verordnet werden, da sie die Inkontinenz eventuell sogar verschlechtern kann. Eine überaktive Blase (Dranginkontinenz) ist jedoch eindeutig eine Indikation für eine systemische oder/und lokale Östrogentherapie.

**Bei Frauen mit symptomatischer urogenitaler Atrophie ist die vaginale niedrig dosierte Östriol-Ersatztherapie Mittel der Wahl. Hier ist keine zusätzliche Progesterongabe zur Endometriumprotektion erforderlich.**

## Extragenitale Erfolgsorgane

Neben dem urogenitalen Bereich, zählen Haut und Hautanhangsgebilde, das Auge („trockenes Auge“), die Gelenke – vor allem die kleinen Fingergelenke („Arthropathia climacterica“) – zu den östrogenabhängigen Zielorganen, welche sowohl durch eine systemische, als auch lokale MHT positiv beeinflussbar sind.

## Das Gehirn

Angesichts der Tatsache, dass in Deutschland jährlich etwa 900.000 Menschen an Morbus Alzheimer erkranken und in Frankreich bereits die Millionen-Grenze überschritten wurde, müssen alle Hinweise auf Strategien, die das Erkrankungsrisiko mindern, ernst genommen und weiterverfolgt werden. Die Tatsache, dass Frauen häufiger an Morbus Alzheimer erkranken als Männer, macht einen Genderunterschied deutlich, der möglicherweise auch endokrinologisch bedingt ist. Neue Untersuchungen aus neurologisch bildgebenden Studien zeigen, dass bei jüngeren Frauen und Frauen in der mittleren Lebensphase die Gehirnfunktion durch die normale Variation der ovariellen Funktion beeinflusst wird und ein akuter Verlust ovarieller Hormone den Untergang neuronaler Membranen steigern kann. Des Weiteren wurde beschrieben, dass eine akute Suppression der Ovarialfunktion zu einer reduzierten Aktivierung Gedächtnis-assoziiierter Gehirnfunktionen führt [Pluchino]. Obwohl langfristige Effekte einer während des menopausalen Übergangs bzw. in der frühen Perimenopause begonnenen MHT nur in kleinen Studien evaluiert wurden, zeigten diese – im Unterschied zur Hormontherapie bei älteren Frauen – eine Protektion gegen das spätere Auftreten von Demenz und Morbus Alzheimer. Allerdings scheint die Protektion der Sexualsteroiden auf das zentrale Nervensystem vom Beginn der MHT während des „Window of Opportunity“ („Timing Hypothesis“, „Critical Period Hypothesis“) abzuhängen [Daniel, Genazzani, Gibbs].

Auf Basis von Beobachtungsstudien erscheint bei frühem Beginn auch eine Prävention von M. Alzheimer möglich. Allerdings müsste die MHT über viele Jahre erfolgen, um die erst spät auftretende Erkrankung potenziell zu verhindern.

Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Demenz (nicht M. Alzheimer) wurde in der WHI-Studie nur bei Beginn der MHT bei Frauen über 65 Jahren (mittleres Alter 70 Jahre) beobachtet, vermutlich aufgrund eher vaskulärer Risiken. Solche Ergebnisse sind für die Praxis nahezu irrelevant, da allgemein von einem Beginn der MHT in so hohem Alter abgeraten wird [Mück].

**Eine um die Menopause begonnene und bis zu zehn Jahre weitergeführte MHT könnte mit einem verminderten Risiko für M. Alzheimer verbunden sein. Eine spät (>65 Jahre) begonnene MHT könnte sich auf die Kognition ungünstig auswirken. Langzeit-Konsequenzen der MHT auf Kognition und Demenz sind noch weitgehend unbekannt.**

## Karzinome

### Das Mammakarzinom:

Die mögliche Assoziation zwischen MHT und gehäuftem Auftreten von Brustkrebs wird nach wie vor kontroversiell diskutiert, was viele Frauen verunsichert. In der dabei immer wieder bemühten Statistik sollten nicht nur die Odds-Ratios (ORs) und Prozentzahlen, sondern auch absolute Zahlen präsentiert werden. So ergibt sich aus der WHI-Studie, dass von 10.000 Frauen unter einer Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie acht Frauen pro Behandlungsjahr mehr an einem Mammakarzinom erkranken als in der Placebo-Gruppe (38 von 10.000 pro Behandlungsjahr). Dieses Risiko beginnt allerdings erst nach etwa fünf Jahren signifikant zu werden. In der Gruppe hysterektomierter Frauen, in der eine Monotherapie mit Östrogenen durchgeführt wurde, sank die Wahrscheinlichkeit des Mammakarzinoms um sechs pro 10.000 Frauen pro Behandlungsjahr gegenüber der Placebo-Gruppe [Anderson, Chlebowski].

Diese Daten stammen aus der WHI-Studie, bei der asymptomatische Frauen bis zum 79. Lebensjahr (Durchschnittsalter bei MHT-Beginn: 63 Jahre) mit einer „starken“ Kombination aus konjugierten Östrogenen und synthetischem Gestagen (0,625mg CEE + 2,5mg MPA/d) kontinuierlich behandelt wurden. Tatsächlich fehlen große Placebo-kontrollierte Studien, bei denen symptomatische Patientinnen eine MHT in niedrigster Dosis erhielten, und auch nur solange Beschwerden vorhanden waren.

Die Nurses' Health Study, eine Kohortenstudie, die sich vor allem an den Symptomen orientierte und die damit einer „praxisnahen“ MHT am nächsten kommt (obwohl auch hier die Do-

sisfrage nicht berücksichtigt worden ist), zeigt keine Zunahme des Mammakarzinoms unter MHT. Trotzdem sind die Daten der WHI-Studie [Anderson, Chlebowski] ernst zu nehmen: bei hysterektomierten Patientinnen ist demnach eine Östrogen-Monotherapie anzuraten.

Es existieren Daten aus mehreren Studien, die zeigen, dass das Mammakarzinomrisiko von der Art, der Dosis und dem Verabreichungsregime der MHT abhängt und dass „natürliches“, mikronisiertes Progesteron und Dydrogesteron im Gegensatz zu synthetischen Gestagenen in Bezug auf das Mammakarzinom-Risiko günstiger sind und mit keiner signifikanten Risikoerhöhung einhergehen [Flesch-Janys, Fournier, Gadducci, Lyytinen]. Da die Brustdichte (ACR-Klassifikation) der postmenopausalen Frau einen Risikofaktor für die Entstehung des Mammakarzinoms darstellt, empfiehlt es sich, diese bei der Entscheidung zur Durchführung einer MHT mit zu berücksichtigen. Aber auch supra-physiologische Steroiddosen und eine Erhöhung des Prolaktinspiegels sind mit einem erhöhten Mammakarzinom-Risiko in Beziehung gebracht worden [Faupel-Badger].

Gleichzeitig erweist es sich als sinnvoll, in die Beratung bzgl. der MHT auch „Lifestyle-Empfehlungen“ einfließen zu lassen. Zu diskutieren sind im Besonderen der protektive Wert von körperlicher Aktivität bzw. der Einfluss des Körpergewichts auf das endokrine System und der negative Effekt von Alkohol [Aromatase-induktor].

Dies ist auch besonders wichtig für Frauen, die bereits ein Mammakarzinom hatten und nun an massiven klimakterischen Beschwerden leiden. Hier geht die Einnahme einer konventionellen MHT, auch wenn diese die effektivste Therapieoption darstellt, wahrscheinlich mit einem erhöhten Risiko für Rezidive und Fernmetastasen einher und ist demnach in diesem Kollektiv prinzipiell kontraindiziert. Bei großem Leidensdruck kann im Einzelfall – nach entsprechender Aufklärung – eine niedrig-dosierte lokalvaginale Östrogentherapie verabreicht werden.

Alternativen zur MHT – wie Lifestyle-Modifikation (s.o.), Entspannungstraining, psychologische Unterstützung, Psychopharmaka (Venlafaxin, Gabapentin) und alpha-adrenerge Agonisten (Clonidin) – sollen bevorzugt emp-

fohlen werden (Desmarais). Phytoöstrogene sind in dieser Indikation als wirkungslos einzustufen [Tempfer].

Gerade die Gruppe von Frauen mit schweren klimakterischen Symptomen nach Mammakarzinom stellte in der Vergangenheit das Hauptklientel für die Verordnung von Tibolon dar. In einer großen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie („LIBERATE-Studie“) konnte jedoch gezeigt werden, dass eine dreijährige Therapie mit Tibolon bei Frauen nach Mammakarzinom mit klimakterischen Beschwerden zu einem signifikanten Anstieg von Mammakarzinomrezidiven, insbesondere Fernmetastasen, führt [Kenemans].

Das Risiko für Erkrankung an einem Mammakarzinom bei Frauen >50 Jahre verbunden mit einer menopausalen Hormontherapie ist eine komplexe Angelegenheit, die von zahlreichen Co-Faktoren beeinflusst wird; eine Erhöhung des diesbezüglichen Risikos ist vornehmlich mit der Zugabe eines Gestagens zur Östrogentherapie sowie der Dauer der Verabreichung verbunden. Die absolute Risikoerhöhung durch die MHT ist gering und das Risiko vermindert sich wieder nach Behandlungsende. Unter Langzeittherapie ist ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs nicht auszuschließen. Eine Risikoerhöhung wurde für die Kombination mit bestimmten Gestagenen wie MPA oder NETA bei mehr als fünfjähriger Behandlung definitiv nachgewiesen [Mück].

Ob durch Langzeitanwendung von natürlichem Progesteron oder Dydrogesteron in der MHT der Risikoanstieg für ein Mammakarzinom vermieden werden kann, muss in weiteren Studien verifiziert werden, es gibt jedoch Hinweise darauf [Fournier, Söderqvist]. Dies gilt auch für das im Vergleich zu Placebo verringerte Brustkrebsrisiko unter Östrogentherapie bei hysterektomierten Frauen in der WHI-Studie. Letzteres Ergebnis ist aber insofern bemerkenswert, da die während der ca. sechsjährigen Therapie signifikante Risikoreduktion auch nach Absetzen der Östrogene für mindestens weitere sechs Jahre anhielt und auch die Mortalität im Vergleich zu Placebo signifikant gesenkt wurde, wie eine kürzliche Auswertung der WHI-Studie gezeigt hat. Dies lässt auf gewisse protektive Östrogenwirkungen schließen (nachgewiesen z.B. apoptotische Effekte). Eine

Reihe von Beobachtungsstudien zeigt jedoch ein erhöhtes Risiko auch unter Östrogenmonotherapie. Es gibt jedoch keinen Beweis, dass eine MHT kausal Brustkrebs auslösen könnte [Mück].

Insgesamt ist in absoluten Zahlen sowohl eine mögliche Risikoerhöhung durch kombinierte MHT als auch eine Risikoreduktion durch Östrogentherapie gering. So ist die Konsequenz für die Praxis, dass eine Aufklärung über die Risikoerhöhung erfolgen muss. Es sollten unbedingt auch andere Risikofaktoren (wie übermäßiger Alkoholgenuß oder mangelnde körperliche Betätigung) angesprochen werden, die ein zum Teil vielfach höheres Risiko bedingen können. Jede Frau, ob mit oder ohne MHT, sollte regelmäßig gynäkologisch kontrolliert werden [Mück].

**Die derzeitige Datenlage spricht gegen den Einsatz einer MHT bei individueller Brustkrebsanamnese. Das mit MHT assoziierte Brustkrebsrisiko hängt neben individuellen Faktoren insbesondere von der zusätzlichen Gabe eines Gestagens und von der Anwendungsdauer ab. Zwischen oraler und transdermaler Applikation scheint es keinen Unterschied hinsichtlich Brustkrebsrisiko zu geben. Eine kurz- und mittelfristige Östrogenmonotherapie führt nach derzeitiger Datenlage nicht zu einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos. Eine kombinierte MHT kann das Brustkrebsrisiko unter Umständen erhöhen, wobei natürliches und mikronisiertes Progesteron, sowie Dydrogesteron mit einem niedrigeren oder keinem erhöhten Risiko verbunden sein dürften.**

#### **Das Ovarialkarzinom:**

Eine rezente Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien (17 prospektive und 35 retrospektive) bei insgesamt 21.488 Frauen ergab bei kombinierter MHT mit Beginn unmittelbar nach der Menopause 1 zusätzliches Ovarialkarzinom pro 1.000 Frauen (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer). Die geringe Risikoerhöhung für seröse und endometriale Ovarialkarzinome scheint bei alleiniger

Östrogengabe und Östrogen/Gestagen Kombinationen ähnlich zu sein. In der Publikation wurde auch eine leichte Reduktion von Klarzell- und muzinösen Ovarialkarzinomen und interessanterweise auch ein Trend zu einem niedrigeren Risiko unter MHT bei Frauen mit einem BMI >25kg/m<sup>2</sup> festgestellt.

Insgesamt ist jedenfalls zu berücksichtigen, dass es sich um Beobachtungsstudien handelt, die in den allermeisten Fällen auf Selbstangaben der Patientinnen beruhen, die Risikoerhöhung bereits rasch nach Beginn der MHT auftrat und auch nach Absetzen der Therapie weitestgehend bestehen blieb, sowie nicht nach anderen bekannten Risikofaktoren wie z.B. BRCA-Mutationen, Endometriose, Adipositas, etc. bzw. Reduktionsfaktoren wie Pilleneinnahme, Tubenligatur, etc. stratifiziert wurde.

**Möglicherweise kommt es unter MHT bei manchen Frauen zu einer minimalen Inzidenzzunahme bestimmter Typen des Ovarialkarzinoms, sodass vor Erstverabreichung der MHT eine genaue Anamnese hinsichtlich familiären Ovarialkarzinomrisikos erhoben werden soll. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass die Evidenz aus Beobachtungsstudien stammt und die Inzidenz des Malignoms deutlich geringer ist als die des Mammakarzinoms.**

#### **Das kolorektale Karzinom:**

Bereits eine kurzfristige (drei- bis fünfjährige) MHT kann das Risiko für kolorektale Karzinome signifikant senken. Aufgrund der großen Bedeutung dieses Karzinoms soll dies in einer Nutzen-Risiko-Abwägung mit beachtet werden, obwohl es keine Indikation für den Beginn einer MHT darstellt. In der WHI-Studie wurde eine Risikoreduktion nur für die kombinierte MHT nachgewiesen; auf Basis von großangelegten aktuellen Beobachtungsstudien ist eine wirksame Prävention jedoch auch mit einer Östrogenmonotherapie zu erwarten [Mück].

**Unter einer kombinierten MHT konnte bereits nach kurzer Einnahmedauer eine Risikoreduktion für kolorektale Karzinome gezeigt werden.**

## Abschlussbemerkung

Die Verschreibung einer MHT ist eine individuelle Entscheidung in Hinblick auf die Lebensqualität und v.a. der persönlichen Risikokonstellation wie insbesondere Lebensalter, Intervall seit der Menopause und Risiko für z.B. venöse Thromboembolie, Schlaganfall, ischämische Herzerkrankung und Brustkrebs.

Generell sollte eine MHT-Verordnung ausschließlich symptom-orientiert, bei Vorliegen klimakterischer Beschwerden, die mit einer entsprechend starken Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen und nach eingehender Eigen- und Familienanamnese (Malignome, Thromboseneigung etc.) erfolgen, die in die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung einfließen muss.

Eine MHT, angepasst an die individuelle Situation der Patientin, mit der individuell notwen-

digen Dosis und der individuell kalibrierten Anwendungsdauer ist sinnvoll.

Eine umfassende Aufklärung über Nutzen und Risiken der MHT durch den Facharzt und eine aktive Einbindung der informierten Patientin in den gemeinsamen Entscheidungsfindungsprozess ist obligat.

Zudem soll die MHT immer Teil einer Gesamtstrategie sein, notwendige Begleitmaßnahmen wie bewusste Ernährung und Gewichtsreduktion, Raucherentwöhnung, lediglich moderater Alkoholkonsum und regelmäßige Bewegung sind ausdrücklich anzuraten.

Die MHT ist die wirksamste Methode zur Behandlung klimakterischer Beschwerden.

Sie sollte, so lange die Beschwerden andauern, mit der individuell niedrigst möglichen Dosis durchgeführt werden.

Bei strenger Indikationsstellung und Berücksichtigung individueller Faktoren überwiegt der Nutzen der differenzierten MHT die damit verbundenen Risiken bei symptomatischen Frauen vor dem 60. Lebensjahr bzw. innerhalb von zehn Jahren nach der Menopause.

Viele Fragen zur MHT müssen jedoch derzeit nach den Evidenz-Kriterien noch unbeantwortet bleiben, da die Ergebnisse großer, Placebo-kontrollierter, methodisch hochwertiger Studien fehlen.

Bis zum Vorliegen dieser Studienergebnisse liegt es in der Verantwortung und Kompetenz des behandelnden Arztes, basierend auf seiner persönlichen Expertise unter Einhaltung des „nil-nocere-Prinzips“, die durch einen Hormonmangel aufgetretenen Symptome abzuklären und endokrinologisch zu behandeln.

## Praktische Anwendungsempfehlungen:

- Erstellen einer klaren Indikation zur MHT je nach Schweregrad der vorherrschenden Beschwerdesymptomatik
- Erfassen eines individuellen Risikoprofils mit Hilfe der Eigen- und Familienanamnese, mit besonderem Augenmerk auf cerebrovaskuläre Ereignisse, familiäres Mamma- und Ovarialkarzinomrisiko, sowie Gallenblasenerkrankungen
- Bei erhöhtem cerebrovaskulärem Risiko zusätzlich Carotisdoppleruntersuchung zur Abklärung
- Genaue Aufklärung über Nutzen und Risiko einer MHT und über notwendige Begleitmaßnahmen wie Gewichtsreduktion, Nikotinabstinenz, lediglich moderaten Alkoholkonsum und regelmäßige Bewegung
- Aufklärung über möglichen zusätzlichen Nutzen der MHT im Sinne der Prävention in Hinblick auf Osteoporose, kolorektales Karzinom und kardiovaskuläre Erkrankungen, wobei hier das sogenannte „Window of Opportunity“ in den ersten postmenopausalen Jahren zu beachten ist
- Möglichkeit der Anwendung des proCompliance Aufklärungsbogens Gyn 36 als zusätzliches „Kommunikations- und Aufklärungselement“ <http://shop.thieme-compliance.de/tcgwebshop/storefront/Artikel/proCompliance/>
- Beginn der MHT mit möglichst niedriger Dosierung – bei persistierender Beschwerdesymptomatik schrittweise Dosissteigerung
- Mammographie vor Ersteinstellung mit besonderem Augenmerk auf die Brustdichte, anschließende Kontrollen wie im Brustkrebsfrüherkennungsprogramm vorgesehen
- Bei Ersteinstellung genaue gynäkologische Kontrolle mit PAP-Abstrich und vaginalem Ultraschall inkl. Dokumentation der Endometriumdicke
- 1–2x jährliche Kontrollen mit gynäkologische Untersuchung (gegebenenfalls inklusive vaginalem Ultraschall) und wenn nötig Abnahme biochemischer Parameter (z.B. bei Verdacht auf Überdosierung)
- Im Gespräch Überprüfung der Wirksamkeit der MHT und bei Beschwerdefreiheit Empfehlung einer Dosisreduktion
- Je nach Befindlichkeit der Patientin Absetzversuch der MHT (bei hoher Dosierung nach Ausschleichphase), um die MHT auf die individuell notwendige Mindestanwendungsdauer zu beschränken



Tab. Hormonersatztherapien in Österreich									
PRÄPARAT		EINHEITEN PRO ZYKLUS						ERSTAT- TUNG	
		STÜCK	ESTROGENGEHALT			GESTAGENGEHALT			
<b>KOMBINATION</b>									
<b>ORAL</b>	Angeliq Filmtabletten	28	28x	1mg	Estradiol	2mg	Drospirenon	no box <sup>+</sup>	
	Activelle Filmtabletten	28 (2)*	28x	1mg	Estradiol	0,5mg	Norethisteronacetat	grün	IND**
	Climen 28 Tage Dragees	28 (2)*	16x	2mg	Estradiolvalerat			grün	IND**
			12x	2mg	Estradiolvalerat	1mg	Cyproteronacetat		
	Climen Dragees	21 (2)*	11x	2mg	Estradiolvalerat			grün	IND**
			10x	2mg	Estradiolvalerat	1mg	Cyproteronacetat		
	Femoston conti 0,5mg/2,5mg Filmtabletten	28 (2)	28x	0,5mg	Estradiol	2,5mg	Dydrogesteron	grün	IND**
	Femoston conti 1mg/5mg Filmtabletten	28 (2)*	28x	1mg	Estradiol	5mg	Dydrogesteron	grün	IND**
	Femoston mite Filmtabletten	28 (2)*	14x	1mg	Estradiol			grün	IND**
			14x	1mg	Estradiol	10mg	Dydrogesteron		
	Femoston Filmtabletten	28 (2)*	14x	2mg	Estradiol			grün	IND**
			14x	2mg	Estradiol	10mg	Dydrogesteron		
	Kliogest Filmtabletten	28	28x	2mg	Estradiol	1mg	Norethisteronacetat	no box <sup>+</sup>	
	Parapanol duo mite Filmtabletten	28 (2)*	16x	1mg	Estradiol			grün	IND**
12x			1mg	Estradiol	1mg	Norethisteronacetat			
Parapanol duo Filmtabletten	28 (2)*	16x	2mg	Estradiol			grün	IND**	
		12x	2mg	Estradiol	1mg	Norethisteronacetat			
Parapanol Kombi 2mg/1mg Filmtabletten	28 (2)*	28x	2mg	Estradiol	1mg	Norethisteronacetat	grün	IND**	
		12x	2mg	Estradiol					
Trisequens Filmtabletten	28 (2)*	10x	2mg	Estradiol	1mg	Norethisteronacetat	grün	IND**	
		6x	1mg	Estradiol					
<b>TRANS- DERMAL</b>	Estalis 50/250 transdermales Pflaster	8 St (2)	8x	50µg	Estradiol/24h	250µg	Norethisteronacetat/24h	grün	IND**
	FemSeven Combi Depot-Pflaster	4 St (2)	2x	50µg	Estradiol/24h			grün	IND**
2x			50µg	Estradiol/24h	10µg	Levonogestrel/24h			
<b>INJIZIERBAR</b>	Gynodian Depot Fertigspritze	1x1ml	1x	4mg	Estradiolvalerat	200mg	Prasteronenantat	gelb	RE2/ L6 †
	Gynodian Depot Fertigspritze	3x1ml	3x	4mg	Estradiolvalerat	200mg	Prasteronenantat	no box <sup>+</sup>	
<b>ESTROGENE MONO</b>									
<b>ORAL</b>	Estrofem Filmtabletten (1mg oder 2mg)	28 (2)*/84	28/84x	1mg oder 2mg	Estradiol			grün	IND**
	Ovestin 1mg Filmtabletten	30 (2)*	30x	1mg	Estradiol			grün	
	Parapanol Filmtabletten (1mg oder 2mg)	28 (2)*/84	28/84x	1mg oder 2mg	Estradiol			grün	IND**
	Progynova mite Dragees	60	60x	1mg	Estradiolvalerat			grün	IND**
<b>LOKAL</b>	Estrogel Gel	80g (2)*	64x	0,75mg	Estradiol			grün	IND**
	Linoladiol Estradiol Emulsion	100g	50x	0,2mg	Estradiol			grün	
	Ovestin Creme	30g (2)*	1x	0,5mg	Estradiol			grün	
	Ovestin Ovula	15	15x	0,5mg	Estradiol			grün	
<b>TRANS- DERMAL</b>	Climara 50µg/24h Depot-Pflaster	4 (2)*	4x	50µg	Estradiol/24h			grün	IND**
	Estradot Matrixpflaster (37,5µg, 50µg oder 75µg/24h)	8 (2)*	8x	37,5, 50 oder 75µg	Estradiol/24h			grün	IND**
	FemSeven 50µg/24h Depot-Pflaster	4 (2)*	4x	50µg	Estradiol/24h			grün	IND**
<b>GESTAGENE MONO</b>									
<b>ORAL</b>	Arefam 200mg Weichkapseln	15 (2)*	15x			200mg	Mikronisiertes Progesteron	grün	
	Duphaston 10mg Filmtabletten	20/28 (2)*	20/28x			10mg	Dydrogesteron	grün	
	Orgametril Tabletten	30	30x			5mg	Lynestrenol	grün	
	Prodafem Tabletten (5mg oder 10mg)	30	30x			5mg oder 10mg	Medroxyprogesteronacetat	grün	
	Utrogestan 100mg Kapseln	30	30x			100mg	Mikronisiertes Progesteron	grün	
<b>INJIZIERBAR</b>	Progedex 25mg Injektionslösung	7/14	7/14			25mg	Progesteron	no box <sup>+</sup>	
<b>SONSTIGE</b>									
<b>ORAL</b>	Liviel Tabletten	28	28x	2,5mg	Tibolon			gelb	RE1/ L6 Δ
	Liviel Tabletten	84	84x	2,5mg	Tibolon			no box <sup>+</sup>	

**REFERENZEN:**

2010 Position Statement of The North American Menopause Society: Estrogen and progestogen use in postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17:242-245

Albright F et al., Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Physicians* 1940; 55:298-305

Anderson GL et al., on behalf of 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; 291:1701-1702

Bechlioulis A et al., Cardiovascular effects of endogenous estrogen and hormone therapy. *CurrVascPharmacol* 2010; 8:249-258

Birkhäuser MH et al., Aktuelle Empfehlungen zur Menopausalen Hormon-Therapie (MHT) der Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. *Expertenbrief* No 42, August 2015

Boon WC et al., The multiple roles of estrogens and the enzyme aromatase. *Prog Brain Res* 2010; 181:209-232

Boschitsch E, For how long should osteoporosis treatment continue? *Climacteric* 2015; 18: 675-677

Canonic M et al., Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115:840-845

Chlebowski RT et al., on behalf of the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3243-3253

Clarkson TB, Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007; 14:373-384

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015; S0140-6736(14)61687-1

Collins P et al., Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Climacteric* 2007; 10:508-526

Daniel JM et Bohacek J, The critical period hypothesis of estrogen effects on cognition: Insights from basic research. *BiochimBiophysActa* 2010; 1800:1068-1076

Desmarais JE et Looper KJ, Managing menopausal symptoms and depression in tamoxifen users: Implications of drug and medicinal interactions. *Maturitas*.2010; 67:296-308

de Lignieres B et al., Influence of route of administration on progesterone metabolism. *Maturitas* 1995; 21:251-257

de Villiers TJ et al., IMS Position Statement: Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16:316-337

de Villiers TJ et al., Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy, *Climacteric* 2013; 16:203-204

EMAS position statement: Managing obese postmenopausal women. *Maturitas* 2010; 66:323-326

Farquhar C et al., Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2:CD004143

Faupel-Badger Met al., Prolactin serum levels and breast cancer: relationships with risk factors and tumor characteristics among pre- and postmenopausal women in a population-based case-control study from Poland. *Br J Cancer* 2010; 103:1097-1102

Flesch-Janys Det al., Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int J Cancer* 2008; 123:933-941

Fournier A et al., Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107:103-111

Gadducci A et al., Progestagen component in combined hormone replacement therapy in postmenopausal women and breast cancer risk: a debated clinical issue. *GynecolEndocrinol* 2009; 25:807-815

Gago N et al., Progesterone and the oligodendroglial lineage: stage-dependent biosynthesis and metabolism. *Glia* 2001; 36:295-308

Gambaccani M et Levancini M, Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Prz Menopausalny* 2014; 13:213-220

Genazzani AR et al., Estrogen, cognition and female ageing. *Hum Reprod Update* 2007; 13:175-187

Ghazanfarpour M et al., Topical administration of isoflavones for treatment of vaginal symptoms in postmenopausal women: A systematic review of randomised controlled trials. *J Obstet Gynaecol*. 2015; 35:783-787

Gibbs RB, Estrogen therapy and cognition: a review of the cholinergic hypothesis. *Endocr Rev* 2010; 31:224-253

Grodstein F et al., A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133:933-941

Harada N et al., Localized expression of aromatase in human vascular tissue. *Circ Res* 1999; 84:1285-1291

Kanis JA et al., Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Osteoporos Int*. 2013; 24:23

Karim R et al., Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011; 18:11

Kenemans P et al., on behalf of the LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomized, non-inferiority trial. *The Lancet* 2009; 10:135-146

Leitner H, Die neue Ära der Hormonersatztherapie, *J GynäkolEndokrinol* 2015; 25(4)

Lyytinen H et al., Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *ObstetGynecol* 2009; 113:65-73

Merz CN et al., A randomized controlled trial of low-dose hormone therapy on myocardial ischemia in postmenopausal women with no obstructive coronary artery disease: results from the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute- sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J* 2010; 159:987.e1-7

Monteiro R et al., Red wine increases adipose tissue aromatase expression and regulates body weight and adipocyte size. *Nutrition* 2009; 25:699-705

Mück AO et al., Anwendungsempfehlungen zur Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause, *Frauenarzt* 2015; 56(8):657-60.

Müller RC, Ovarialzysten – Differentialdiagnose mit Ultraschall. Die Anwendung der IOTA-Terminologie und -Kriterien im Praxisalltag, *Medizin Forum* 05/2012; S31-33

Panay N, Estrogen dose: the cardiovascular impact. *Climacteric* 2009; 12:91-95

Panay N et al., Body identical hormone replacement. *Post Reproductive Health* 2014; 20(2):69-72

Pluchino Net et al., Daily variation of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in women with normal menstrual cycles, undergoing oral contraception and in postmenopause. *HumReprod* 2009; 24:2303-2309

Sacco SM et Ward WE, Revisiting estrogen: efficacy and safety for postmenopausal bone health. *J Osteoporosis* 2010; 1-8

Santen RJ et al., Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J ClinEndocrinolMetab* 2010; 95(7 Suppl.1):1-66

Seifert-Klauss V et Prior JC, Progesterone and bone: actions promoting bone health in women. *J Osteoporos*. 2010; 2010:845180

Shifren JL et Schiff I, Role of hormone therapy in the management of menopause. *ObstetGynecol* 2010; 115:839-855

Simon JA, What if the Womens Health Initiative had used transdermal estradiol and oral progesterone instead?, *Menopause* 2014; 21:769-783

Simpson ER, Aromatase: biologic relevance of tissue-specific expression. *SeminReprod Med* 2004; 22:11-23

Söderqvist G, Mechanisms for differential effects between natural progesterone and synthetic progestogens on normal breast tissue. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2010; 3:437-440.

Stevenson JC et al., Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a doubleblind, controlled study. *Maturitas* 2010; 67:227-232

Sturdee DW et Panay N, Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13:509-522

Tempfer CB et al., Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *FertilSteril* 2007; 87:1243-1249. Review.

The North American Menopause Society. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015; 22:1155-1172

Tremolliers F et al., EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011; 69:190-193

1205414-(00)-25032016

**IMPRESSUM:** Consensus Update ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead. Hinweis: Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung von BGP Products GmbH ermöglicht.