



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), Deutsche Menopausengesellschaft (DMG), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFKG), 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. Geithövel, 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. Reitz-Zagrosek, H. Schulte, F. Siedentopf, Th. Strowitzki, E. Windler

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 3

2 Ziele und Aufgaben der Leitlinie 3

3 Substanzen, Darreichungsformen, Pharmakologie 4

3.1 Verwendete Abkürzungen 4

3.2 Therapieregime 4

3.3 Östrogene 4

3.3.1 Substanzen 4

3.3.2 Darreichungsformen und Dosierungen 5

3.3.3 Pharmakologie 6

3.3.4 Pharmakokinetik 6

3.3.5 Pharmakodynamik 8

3.4 Gestagene 8

3.4.1 Substanzen, Darreichungsformen und Dosierungen 8

3.4.2 Pharmakologie 9

3.5 Literatur 11

4 Klimakterische Beschwerden, Lebensqualität 13

4.1 Klimakterische Beschwerden 13

4.1.1 Fragestellungen 13

4.1.2 Literatur 14

4.2 Wirkung einer HT auf klimakterische Beschwerden 15

4.2.1 Fragestellung 15

4.2.2 Literatur 16

4.3 Lebensqualität 16

4.3.1 Fragestellung 16

4.3.2 Literatur 17

5 Urogenitale Symptome 18

5.1 Vulvovaginale Atrophie 18

5.1.1 Fragestellung 18

5.1.2 Literatur 18

5.2 Harninkontinenz 19

5.2.1 Fragestellungen 19

5.2.2 Literatur 20

5.3 Rezidivierende Harnwegsinfekte 21

5.3.1 Fragestellung 21

5.3.2 Literatur 21

6 Bewegungsapparat und Knochenstoffwechsel 22

6.1 Fragestellung 22

6.2 Literatur 23

7 Kardiovaskuläre Erkrankungen 25

7.1 Koronare Herzkrankheit 25

7.1.1 Fragestellung 25

7.1.2 Literatur 27

7.2 Zerebraler Insult 29

7.2.1 Fragestellung 29

7.2.2 Literatur 30

7.3 Venöse Thromboembolien (VTE) 31

7.3.1 Fragestellung 31

8 Andere Erkrankungen und Alterungsprozess 33

8.1 Alterungsprozesse der Haut 33

8.1.1 Fragestellung 34

8.1.2 Literatur 34

8.2 Androgenisierungserscheinungen der Haut 36

8.2.1 Fragestellung 36

8.2.2 Literatur 37

8.3 Erkrankungen der Gallenblase und -gänge 37

8.3.1 Fragestellung 38

8.3.2 Literatur 39

8.4 Weitere Gesundheitsstörungen 40

9 Erkrankungen des ZNS 40

9.1 Kognition 40

9.1.1 Fragestellung 41

9.1.2 Literatur 41

9.2 Demenz 42

9.2.1 Fragestellung 43

9.2.2 Literatur 44

10 Malignome 44

10.1 Mammakarzinom 44

10.1.1 Fragestellung 45

10.1.2 Literatur 45

10.2 Endometriumkarzinom 47

10.2.1 Fragestellung 47

10.2.2 Literatur 48

10.3 Ovarialkarzinom 49

10.3.1 Fragestellung 49

10.3.2 Literatur 49

10.4 Kolorektale Karzinome 50

10.4.1 Fragestellung 50

10.4.2 Literatur 51

10.5 HT nach Malignomerkrankung 51

10.5.1 Fragestellung 52

10.5.2 Literatur 52

11 Prämatüre Ovarialinsuffizienz 53

11.1 Fragestellung 54

11.2 Literatur 54

12 Alternative Therapien 55

12.1 Fragestellung 55

12.1.1 Wirksamkeit 56

12.1.2 Sicherheit 56

12.1.3 Phytoöstrogene – Isoflavone 57

12.1.4 Cimicifuga racemosa – Traubensilberkerze 57

12.1.5 Nichthormonale Therapien 58

12.2 Literatur 58

13 Risikokommunikation 60

13.1 Inhalt und Form der Risikokommunikation 61

13.2 Beispiel Phlebothrombose 62

13.3 Bewertung des Risikos 63

13.4 Balance-Sheet 64

13.5 Literatur 66

13.6 Allgemeine Literaturhinweise zur Risikokommunikation 67

14 Anhang 68

14.1 Definition der Konsensstärke 68

14.2 Liste der verwendeten Abkürzungen 68

14.3 Evidenzlevel 68

14.4 Konsensuskriterien 69

14.4.1 Literatur 69

15 Quellentexte 70

15.ad 3 Substanzen, Darreichungsformen, Pharmakologie 70

15.ad 4 Klimakterische Beschwerden, Lebensqualität 70

15.ad 5 Urogenitale Symptome 94

15.ad 6 Bewegungsapparat und Knochenstoffwechsel 104

15.ad 7 Kardiovaskuläre Erkrankungen 110

15.ad 8 Andere Erkrankungen und Alterungsprozess 122

15.ad 9 Erkrankungen des ZNS 133

15.ad 10 Malignome 144

15.ad 11 Prämatüre Ovarialinsuffizienz 172

16 Leitlinien- und Methodenreport 186

Leitlinienkoordination 187

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 Östriolpräparate 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 Entwicklung 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 Equilibrine 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 Spiegel) 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 20 α -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 15 β -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 5- α -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 Behandlung 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, Vanreyc 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, McDonnell 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-Griegoleit, 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

5. *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*
6. *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*
7. *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

8. *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*
9. *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*
10. *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

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: 168–182*
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*

4.2.2.2 Metaanalysen und systematische Reviews

5. *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*
6. *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*
7. *Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. JAMA 2004; 291: 1610–1620*
8. *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

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). Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (3): CD004143*
6. *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*
7. *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*
8. *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

9. 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
10. 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 Kolpitisiden.

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

5. *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*
6. *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

4. Latte PM, Foon R, Khan K. *Nonsurgical treatment of stress urinary incontinence (SUI): grading of evidence in systematic reviews. BJOG 2008; 115: 435–444*
5. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. *Oestrogens for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev 2003; (2): CD001405*
6. 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*
7. 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

8. 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*
9. 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

3. *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

6. *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*
7. *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*
8. *Torgerson DJ, Bell-Syer S. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. JAMA 2001; 285: 2891–2897*
9. *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

10. *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*
11. *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*
12. *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*
13. *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*
14. *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*
15. *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*
16. *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*
17. *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*
18. *Heiss G et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA 2008; 9: 1036–1045*
19. *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*
20. *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*
21. *PEPI Trial Writing Group. Effects of hormone therapy on bone mineral density. JAMA 1996; 276: 1389–1396*
22. *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*
23. *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*

24. 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

5. 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
6. 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
7. 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

8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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

21. *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*
22. *Thornycroft 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*
23. *Vandenbroucke JP. The HRT controversy: observational studies and RCTs fall in line. Lancet 2009; 373: 1233–1235*
24. *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*
25. *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

5. 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*

6. 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
7. 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

8. 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
9. 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
10. 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
11. 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

5. *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*
6. *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*
7. *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*
8. *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

9. *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*
10. *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*
11. *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 internationale 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)

8. *Bologna JL, Braverman IM, Rousseau ME, Sarrell PM. Skin changes in menopause. Maturitas 1989; 11: 295–304*
9. *Cambell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. Clin Obstet Gynecol 1977; 4: 31–47*
10. *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. Mauritas 1994; 19: 211–223*
11. *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*
12. *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*
13. *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

14. *Calleja-Agius J, Muscat-Baron Y, Brincat Vorname. Review: Skin ageing. Menopause International 2007; 13 (2): 60–64 (50 Rfs)*
15. *Mor Z, Caspi E. Cutaneous complications of hormonal replacement therapy. Clin Dermatol 1997; 15: 147–154 (88 Rfs)*
16. *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

17. *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

18. *Draelos 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], Drospirenolon [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

3. Archer DF. Drospirenone and estradiol: a new option for the postmenopausal woman. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl I): 3–10
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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 Climem®. *Maturitas* 2000; 37: 113–124
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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

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) 2008. The Cochrane Collaboration*. <http://www.thecochranelibrary.com>

8.3.2.3 Weitere Literatur

4. 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
5. 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
6. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. *Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. Obstet Gynecol* 1994; 83: 5–11
7. 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
8. Jorgensen T. *Gall stones in a Danish population: fertility period, pregnancies, and exogenous female sex hormones. Gut* 1988; 29: 433–439
9. 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

10. 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
11. 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
12. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. *JAMA* 2002; 288: 872–881
13. 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
14. 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
15. 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

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). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (3): CD004143
6. 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
7. 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
8. 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

9. Craig MC, Murphy DG. Estrogen: effects on normal brain function and neuropsychiatric disorders. *Climacteric* 2007; 10: 97–104
10. 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
11. 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
12. 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
13. Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically meonpausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 485–495
14. 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

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). Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (3): CD004143*
6. 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*
7. 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

8. 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*
9. 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 Risikoerhöhung 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

5. *Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. Hum Reprod Update 2005; 11: 545–560*
6. *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*
7. *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*
8. *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*
9. *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*
10. *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>*
11. *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*
12. *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

13. *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*
14. *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*
15. *Katalinic A, Stegmaier C, Rawal R, Waldmann A. Less hormone replacement therapy, less breast cancer in Germany? Geburtsh Frauenheilk 2007; 67: 1217–1222*
16. *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*
17. *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*
18. *Lyytinen A, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. Obstet Gynecol 2006; 108: 1354–1360*
19. *Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med 2007; 356: 1670–1674*

20. 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
21. 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
22. 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
23. 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

5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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. 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
11. 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

12. Byrjalsen I, Alexandersen P, Christiansen C. *Piperazine oestrone sulphate and interrupted norethisterone: effects on the postmenopausal endometrium*. *BJOG* 2000; 107 (3): 347–355
13. 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

14. 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

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 (9574): 1703–1710*
4. *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*
5. *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*
6. *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*
7. *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

8. *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

5. *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
6. *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*
7. *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*
8. *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*
9. *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

10. *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 Malignomkrankung

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

3. *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*
4. *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*
5. *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

6. *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*
7. *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*
8. *Colditz A. Menopausal hormone therapy after breast cancer. Breast Cancer Research 2005; 7: 168–170*
9. *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*
10. *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*
11. *Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, Bergfeldt K, Rimán 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*
12. *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*
13. *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 prämaturner 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 prämaturner Menopause zur Behandlung von Hitzewallungen und vaginaler Atrophie geeignet. (*LoE 2a*)

Konsensstärke: starker Konsens/Konsens

Empfehlung

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

Konsensstärke: Konsens

11.1 Fragestellung

Ist eine HT bei prämaturner 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 prämaturnen 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 prämaturner 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

5. Goswamy D, Conway G. *Premature ovarian failure*. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 391–410
6. Meskhi A und Seif MW. *Premature ovarian failure*. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 418–426
7. 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
8. 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

9. 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

6. Coon J, Pittler MH, Ernst E. *Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flushes: a systematic review and meta-analysis. Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology* 2007; 14: 153–159
7. Howes LG, Howes JB, Knight DC. *Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. Maturitas* 2006; 55 (3): 203–211
8. Huntley AL, Ernst E. *Soy for the treatment of perimenopausal symptoms: a systematic review. Maturitas* 2004; 47 (1): 1–9
9. Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. *Phytoestrogens for Treatment of Menopausal Symptoms: A Systematic Review. Obstet Gynecol* 2004; 104: 824–836
10. 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
11. 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

12. 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
13. 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
14. Foth D, Nawroth F, Mallmann P. *Isoflavone und das Endometrium. Geburtsh Frauenheilk* 2006; 66: 553–558
15. 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
16. Huntley AL, Ernst E. *A systematic review of the safety of black cohosh. Menopause* 2003; 10: 58–64
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. Rice S, Whitehead SA. *Phytoestrogens and breast cancer – promoters or protectors? Endocrine Related Cancer* 2006; 13: 995–1015
22. 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

23. 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
24. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-Analysis of Soy Intake and Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 459–471
25. 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 vermitteln. 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 ih-

rer 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:

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

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 Expertengruppe 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 nachgewiesen 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 Gallenwegs- erkrankungen	ET: HR 1,67 (KI 95% 1,35–2,06)	+31 Ereignisse/10.000 Frau- en/Anwendungsjahr (78 [Hor- mongruppe] versus 47 [Placebo- gruppe])	+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])	+12.450
	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

15. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (Hrsg.) Leitlinien-Glossar
<http://www.versorgungsleitlinien.de/glossar/glossar/index?key=A>
16. 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
17. 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 Quellentexte

Die laufenden Nummern beziehen sich auf die Gliederung der Leitlinie

Die folgenden Quellentexte beinhalten die Fragestellungen, Statements und Empfehlungen. Die existierenden Leitlinien wurden geprüft und kommentiert. Die qualitativ guten Leitlinien werden für Statements und Empfehlungen im Sinne eines Leitlinienabgleichs und zur Generierung der Evidenz verwendet. Die ab 2003 publizierten Studien und Metaanalysen wurden geprüft, bewertet und ebenfalls zur Generierung der Evidenz herangezogen.

15.ad 3 Substanzen, Darreichungsformen, Pharmakologie

Th. Gudermann, A. O. Mueck

Zu diesem Kapitel wurde nur Freitext formuliert. Eine systematische Evidenzbewertung erfolgte nicht.

15.ad 4 Klimakterische Beschwerden, Lebensqualität

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

4.1 Klimakterische Beschwerden

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?

4.1.2 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)

4.1.3 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)

NZGG 2001

„4.2 HRT AND MENOPAUSAL SYMPTOMS

During the menopause, a variety of physiological changes take place in the body. Some of these changes are a direct result of the loss of ovarian function and related menopausal events, while others are a function of the ageing process. Hot flushes and sweating episodes and vaginal atrophy are the only symptoms that have been associated directly with the menopause (mainly from studies

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

conducted in Western countries) (19,20) but a number of other symptoms are commonly attributed to the menopause. These include urinary problems, depression, agitation, anxiety, palpitations, headaches, insomnia, lack of energy, body aches, memory and concentration problems, and sexual difficulties. Some of these symptoms, such as lack of energy or insomnia can occur as a flow-on effect of hot flushes and night sweats. These, and other symptoms, can also be the result of ageing or they can occur in people of either sex or at any age.

There is a huge variation in women's experiences of menopausal symptoms. Some women will experience multiple severe symptoms which can be very disabling, while others will remain either totally asymptomatic or experience only minimal reactions that can go unnoticed. The reporting of these symptoms also varies widely among individuals and cultures. The general consensus that vasomotor symptoms and vaginal atrophy are the most common menopausal complaints is based on studies conducted in Western countries and they do not appear to be universal symptoms (21, 22). A cross sectional study conducted in Hong Kong, for example, found that musculoskeletal complaints were the most prevalent complaints in a random survey of women aged 44 to 55 years (23).

The accuracy of estimates of symptom reporting in studies is likely to be overestimated, sometimes to a great extent, because data have been derived from an unrepresentative population of women and this has enhanced the stereotype of a „menopausal woman” (24). Most of the participants in RCTs come from a subset of postmenopausal women, namely those who experience and report problems and thus are conveniently available as research subjects for trials. These women may not be representative of postmenopausal women as a whole and the reported prevalence of their symptoms is likely to be much higher than in the general population. Nevertheless, treatments that are effective in this population are also likely to be useful for other women who do not seek help for disabling symptoms.

4.2.1. HOT FLUSHES/NIGHT SWEATS AND ASSOCIATED SYMPTOMS

The most common, characteristic and certainly the earliest reported symptom of menopause is the hot flush, which consists of sudden flushing of the face, neck and chest together with raised skin temperature and perspiration. Hot flushes vary in severity; they can be occasional or frequent, last from seconds to an hour and are characterised by mild warmth to profuse sweating. Hot flushes occurring during the night are called „night sweats” and these can cause disturbance of sleep with a diminished overall sense of well-being and an impact on symptoms such as irritability, fatigue, forgetfulness and anxiety (25, 26). This association makes it difficult to determine whether improved well being after treatment is due solely to relief from flushes or improved sleep patterns.

Hot flushes commonly start in the perimenopause and usually diminish spontaneously over time. In Western countries, hot flushes of varying severity may initially affect 60–80% of menopausal women short term, but they may persist for over 5 years in 25% of these women (27). It is not known why some women have hot flushes and others do not, although it has been suggested that women with these symptoms have a more rapid decline in estrogen concentrations than women without symptoms (28). Moreover, women who undergo surgical menopause may experience more frequent and intense hot flushes, which are usually more prominent during the first 6 months after surgery (29). „

”Treatments for other related symptoms

Hot flushes are associated with and impact on other symptoms that reduce quality of life: in particular, sleep problems and other vasomotor symptoms such as headache and dizziness. It is sometimes difficult to separate out these symptoms from hot flushes and, when positive effects are found in reduction of hot flush frequency and severity with HRT, claims are often made for symptoms in general.“

„4.2.3 PSYCHOLOGICAL SYMPTOMS

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

A variety of psychological symptoms are frequently described as being part of the menopause. These include depression, mood changes, anxiety, irritability, loss of libido, lack of energy and memory loss. There is a failure to distinguish symptoms that result from a loss of estrogen from those that are the result of the ageing process or from the social and environmental stresses that occur during these years. Studies show that these symptoms are not strongly correlated with menopausal status, but they are strongly correlated with each other (19). Psychological symptoms are more common in women who experience severe hot flushes (108,109).

The negative picture of the menopausal woman has emerged from the experience of doctors and gynaecologists who see an atypical population of women with problems (110). These women are often used as the study population in research on the menopause. Women who attend menopause clinics are more likely to have a range of complaints, to have had a hysterectomy (with or without removal of the ovaries) and to make greater use of health services (111, 112).

Menopause research often tends to have a medical focus and to focus on ill health rather than wellness and wellbeing (113). Methodological problems include the failure to adequately define menopausal status, problems of recall bias, and the use of invalidated psychological measuring instruments (114). „

„4.2.3.1 COGNITION

One reason given by women for requesting HRT at the menopause is ‘forgetfulness’. Menopausal women often have a subjective sense of cognitive decline (as defined by changes in memory or concentration) (115) and may report improvement in these symptoms when estrogen therapy has been prescribed for other reasons. Consequently, some investigators have suggested that if decreasing estrogen levels have a short term effect on cognition during the perimenopausal period, then long-term estrogen deficiency may play a role in more significant cognitive decline such as the development of dementia in some women (116). It has therefore been proposed that estrogen replacement therapy may:

- (1) prevent cognitive decline in postmenopausal women
- (2) delay or prevent the development of Alzheimer’s disease (AD)
- (3) delay or prevent cognitive decline in women with established dementia, specifically AD.

Moreover, there are plausible biological and neurophysiological mechanisms by which estrogen might lead to improved cognition, reduced risk for dementia or improvement in the severity of dementia (117).“

„4.2.3.2 MOOD

A recent survey of 495 New Zealand women aged 45–60 reported that one third of current users of HRT stated emotional reasons for starting therapy (470 [3]). However, research into the incidence of psychological morbidity using populationbased samples has failed to confirm that there is an increase in depression in women around the time of menopause. Poor health, prior depressive episodes and social, employment and family factors have been found to be more important in psychological morbidity than hormonal status (127–130). The Melbourne Women’s Midlife Health Study (112) of a random sample of 2000 community-based women found that menopausal status was not associated with mood or wellbeing. Other factors, such as health status, psychosocial and lifestyle variables were, however, significantly related to mood. Mid-aged women were more likely to report positive moods than negative moods. O’Connor found similar results in a sample drawn from the Australian Health Survey (131).

A study of 2500 mid-aged Massachusetts women found no increase in depression at menopause, except for women with a surgical menopause defined as hysterectomy with or without oophorectomy (132). They also found that depression was correlated with social factors, such as marital status, social circumstances (other people as a source of worry) and general health status. Similar results were reported by the UK Medical Research Council National Survey of Health and Development, which used the same definition of menopause as the Massachusetts study (133).

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

A systematic review of menopause and depression confirmed these findings. A review was conducted of 94 articles from 30 years research to examine the relationship between natural menopause and depression, focussing on causality (134 [2++]). No relationship between menopause and depression was found and the research was hampered by difficulties in defining menopause and problems in the methodology.

The theory that the diminution of estrogen at menopause is associated with mood and depression has led to research into the effects on mood and depression of treatment with hormones. In general, this research suffers from many of the same methodological problems that have drawn criticisms in the research on depression and menopause.”

„4.2.3.3 LIBIDO

Complaints of loss of libido (sexual desire) are generally more prevalent in women who attend menopause clinics and particularly in women who have undergone surgical menopause. Decreased sexual response is estimated at between 33% and 46% of women after oophorectomy-hysterectomy (149–150). It is, however, unclear to what degree the menopause specifically contributes to these problems. Sexual function and dysfunction is affected by a multitude of factors, both biological and psychological, some of which may be longstanding. With increasing age, levels of sexual desire and frequency of sexual fantasies diminish in both sexes and low sexual desire becomes more frequent. This symptom can be distinguished from the effects of vaginal atrophy (such as dryness and reduced vaginal lubrication) which are associated with estrogen deficiency although urogenital problems may contribute to loss of libido.”

„4.2. OTHER SYMPTOMS

4.2.4.1 MUSCULO-SKELETAL SYMPTOMS

Many women complain about generalised bodily aches and pains at about the time of the menopause but there is no evidence that there is a causal relationship. Nevertheless, baseline data in the Greendale RCT indicated that over 40% of their large cohort of 875 women complained of musculoskeletal symptoms, such as muscle stiffness, joint pain and aching (33 [1+]). No symptomatic improvement was found in the group assigned to HRT in this study in the intention to treat analysis, although adherence to treatment was associated with less muscle and joint pain. More research is needed before recommendations can be made.

Osteoarthritis and rheumatoid arthritis have been the most commonly studied of the musculoskeletal disorders but observational studies have shown no consistent association with HRT (168 [1–]). Unlike studies in animal models, human studies do not show that HRT prevents rheumatoid arthritis (169 [2+]). An RCT (170 [1–]) reported that maintenance of standard serum estradiol levels was associated with improvements in some measurements of disease activity in women with rheumatoid arthritis but this has not been confirmed by other randomised evidence. Improvement in well-being in women with rheumatoid arthritis was also reported (171 [1–]) but there was no change in indicators of disease. Some studies have shown that postmenopausal estrogen therapy decreases the risk of osteoarthritis, but there is no consistent association by joint site or symptomatology and no RCT (172–173 [3]).”

„5.3.5 WEIGHT

Women show an increase in body weight with age and this tends to begin at or near menopause (406 [3], 407 [2++], 408 [1–], 409 [3]). Additionally, there is an increase in body fat as a percentage of body weight and a redistribution of body fat occurs, with a relative increase in the proportion of abdominal fat (408 [1], 409 [3], 410 [1+]).”

(Referenzierungen siehe Originalquelle)

Kommentar

Diese Leitlinie unterscheidet ebenfalls zwischen vasomotorischen Symptomen sowie vaginaler Atrophie einerseits und etlichen anderen Symptomen wie Harnwegsbeschwerden, Depression, Aufregtheit, Ängstlichkeit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Energiemangel, körperlichen Schmerzen, Gedächtnisproblemen und sexuellen Problemen. Für diese zweite Gruppe von Beschwerden wird ausgeführt, dass die Beschwerden z. T. als Folge von Hitzewallungen auftreten (Energiemangel, Schlaflosigkeit sind benannt), auch mit dem Alter assoziiert sind und bei Frauen und Männern jeglichen Alters auftreten können. Es wird ausgeführt, dass Beziehungen zwischen Hitzewallungen und anderen Symptomen bestehen, die die Lebensqualität beeinflussen können. Lebensqualität wird nicht definiert. Hitzewallungen und vaginale Atrophie seien am meisten in westlichen Studienpopulationen untersucht und müssten keine universellen Symptome sein; zur Prävalenz wird eine narrative Übersichtsarbeit von 1995 zitiert. Zu Einflussfaktoren von klimakterischen Beschwerden finden sich keine Ausführungen.

AKDÄ 2003

„Vorbemerkungen zur Pathophysiologie

Altersabhängige Veränderungen

Die „Wechseljahre“ sind eine natürliche Lebensphase, die bei etwa der Hälfte aller Frauen am Ende des 5. Lebensjahrzehnts eintritt. In diese Lebensphase fällt der Zeitpunkt der letzten Blutung, die Menopause. Beobachtungsstudien zeigen, dass bei Amerikanerinnen europäischer Abstammung und Europäerinnen die Menopause im Alter zwischen 50 und 52 Jahren eintritt (weltweit meistens zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr 1, 2, s. a. Tabelle 1). Die seit der Pubertät zyklischen Schwankungen unterliegenden Östradiolkonzentrationen treten jetzt nicht mehr auf und sinken auf einen Basalwert ab, der vorwiegend aus den extraovariellen Quellen Fettgewebe und Nebennierenrinde gespeist wird. In dieser Phase können so genannte vasomotorische Symptome als Zeichen eines relativen Östrogenmangels auftreten, Beschwerden, die ganz überwiegend bei Frauen nordamerikanischer/europäischer Herkunft untersucht wurden und die wohl nicht in allen Kulturen auftreten. Es gibt keinen Konsens, welche biologischen und psychologischen Veränderungen in den Wechseljahren und danach dem Alterungsprozess und/oder der veränderten ovarialen Funktion zuzuordnen sind 2. Prospektive Längsschnittstudien mit adäquater Methodik zur Erfassung verschiedener Aspekte der körperlichen und psychischen Befindlichkeit bei Frauen und Männern im mittleren Lebensalter werden erst in den letzten Jahren durchgeführt. Viele der bisherigen Untersuchungen ausschließlich an Frauen einer Altersgruppe, die a priori durch das Vorliegen der „Wechseljahre“ definiert wurden, förderten somit die Attributierung von Beschwerden zu dieser Lebensphase 3, 4 und begründeten eine Kausalität, die allein aus methodischen Gründen angezweifelt werden kann.

Bewertungen des Klimakteriums – Verlust der Jugendlichkeit, persönlicher und sozialer Attraktivitätsverlust – unterliegen einem Wandel. So konnten in neueren, methodisch zunehmend anspruchsvolleren Untersuchungen bisher häufig negative Bewertungen nicht bestätigt werden. Generell verlaufen die Wechseljahre nicht so krisenhaft, wie es die oft negativen Annahmen anderer, auch jüngerer Menschen erwarten lassen. So fühlen sich etwa Dreiviertel aller Frauen in der Postmenopause (wieder) gesund und leistungsfähig, z. T. auch glücklicher und gesünder als zuvor 2, 5, 6.

Offensichtlich ist in der Vergangenheit eine Überbewertung des Klimakteriums dahingehend vorgenommen worden, dass zu dieser Zeit Frauen den Sinn ihrer Lebensführung, verwirklicht im Alltag des Familien- und Berufslebens, auf den Prüfstand stellen und Bilanzierungsprozesse ablaufen, die auch bei Männern in diesem Altersabschnitt hinlänglich als „midlife crisis“ beschrieben wurden. Negative Stimmungen, wenn der zukünftige Lebensabschnitt nur unter dem Aspekt reduzierter Möglichkeiten gesehen werden kann oder eine Unzufriedenheit über das bisherige Leben besteht, können die Bewältigung dieses Lebensabschnittes behindern. Zwischen Enttäuschung („War das alles?“) und trotzigem Lebenswillen („Jetzt geht es erst richtig los!“) schwanken (nicht nur) Frauen in diesem Lebensabschnitt. Insbesondere zeigt sich, dass die (oft über die Anschauung von Familienmitgliedern gewonnenen) Vorstellungen von Menopause und Alter auch die Häufigkeit von „klimakterischen“ Beschwerden beeinflussen und sich individuelle Bewältigungsmuster

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

herausbilden. Hier gehen die Erfahrungen mit dem eigenen Körper und z. B. Attraktivität und Sexualität mit ein 3.

Die Bedeutung des „leeren Nestes“ bei Frauen in den Wechseljahren erscheint aus heutiger Sicht als ein überstrapazierter Begriff. Die zunehmende Selbständigkeit von Kindern, sofern vorhanden, sowie die damit verbundene Möglichkeit, sich von gewohnten „Routinen“ zu verabschieden, kann auch Emanzipationsmöglichkeiten für Frauen, nicht selten geschieden, verwitwet oder in neuer Partnerschaft lebend, bedeuten. In diesem Sinn könnte auch das Sistieren der Menstruation als eine Befreiung von Symptomen wie Dysmenorrhoe und prämenstruellen Beschwerden verstanden werden 2.

Lebensstilfaktoren wie Rauchen, aber auch eine Chemotherapie, sind Faktoren, die mit einer Vorverlegung der natürlichen Menopause einhergehen können. Im Einzelfall ist bei Auftreten von klimakterischen Beschwerden daran zu denken, dass eine Hysterektomie, die zur Veränderung der ovariellen Gefäßversorgung führt, mitursächlich für die Einstellung der Ovarialfunktion und damit für eine zeitliche Vorverlegung der Menopause sein kann. Das so genannte prämatüre Ovarialversagen ist ein Ereignis, das immerhin etwa 1% aller Frauen vor dem 40. Lebensjahr betrifft. Autoimmunerkrankungen und genetische Ursachen sind hier ätiologisch bedeutsam (weiterführende Literatur 2, 7).“

„Zu den einzelnen klimakterischen Symptomen

Hitzewallungen

Zu den häufigsten Beschwerden und damit dem Leitsymptom der Wechseljahre aus medizinischer Sicht zählen Hitzewallungen.

...

„Die Kulturabhängigkeit von Hitzewallungen 49, 50, 51 zeigt sich u. a. darin, dass z. B. die japanische Sprache keine Bezeichnung für Hitzewallungen kennt; bei Japanerinnen scheinen dafür Gelenkbeschwerden im Bereich des Schultergürtels im Vordergrund der Beschwerden perimenopausaler Frauen zu stehen. Insgesamt ist ersichtlich, dass Wechseljahre und Behandlungsmöglichkeiten bis in die jüngste Vergangenheit ganz überwiegend bei Frauen europäischer Abstammung thematisiert wurden. Es darf vermutet werden, dass unterschiedliche Einstellungen zum Ereignis Menopause, einschließlich einer von manchen als „Medikalisierung 52 empfundenen Handhabung dieses Lebensabschnitts, auch zur Vielfalt der Attribution zahlreicher Beschwerden als Folge von Östrogenmangel beigetragen haben.“

...

„Hitzewallungen sind zwar Leitsymptom, Untersuchungen zur Häufigkeit zeigen jedoch, dass viele (neuro-)vegetative, psychische und physische Symptome im Klimakterium auftreten, aber auch gänzlich fehlen können 53, 54, 55, 56, 57. Am häufigsten finden sich Hitzewallungen bei perimenopausalen Frauen, je nach Untersuchung bei etwa 10–50%. Innerhalb der ersten Jahre nach der Menopause sind diese Beschwerden rückläufig, aber auch nach etwa 4 Jahren haben einer prospektiven amerikanischen Beobachtungsstudie zufolge 58 noch etwa 20% der Frauen Hitzewallungen. Eine der umfangreichsten (n = 430000 Frauen) und längsten prospektive Untersuchungen (Follow-up seit 1968) wurde bei schwedischen Frauen durchgeführt: Bereits im Alter von 38 Jahren geben 11% der Frauen Hitzewallungen an, die maximale Prävalenz war im Alter von 52–54 Jahren mit etwa 60% erreicht; im Alter von 60, 66 und 72 Jahren hatten jeweils noch 30%, 15% und 9% der Frauen Hitzewallungen 59. Subjektive Häufigkeitsangaben reichen von „gelegentlich“ bis „ständig“ bei salvenartigen Hitzewallungen, die nicht mehr zu zählen sind. Prospektiven, bevölkerungsbasierten Langzeitstudien zufolge sind Hitzewallungen längst bei Weitem nicht so häufig, wie sie z. B. in Studien von Frauen gefunden werden, die Patientin einer gynäkologischen Ambulanz sind 60, 61, 62, 63. Belastbare Daten vergleichbarer Qualität aus Deutschland fehlen hierzu.“

„Urogenitale Symptome

Symptome, die primär im Bereich der Harnröhre/Blase und primär im Bereich des Introitus/Vagina entstehen, treten oft gemeinsam auf. Hierzu werden insbesondere die vaginale Atrophie einschließlich deren Folgen wie z. B. Trockenheit, Dyspareunie und Juckreiz gerechnet, rezidivierende Harnwegsinfekte und Harninkontinenz (s. a. Abschnitte zu Klimakterium und Sexualität). Es ist nicht bekannt, welche ätiologische Rolle Alter und Östrogenmangel im Einzelnen für diese Symptome spielen. Eine Atrophie der Vagina ist bei vielen Frauen mit zunehmendem Alter zu beobachten und scheint bei sexuell aktiven Frauen eher seltener zu sein, was die in der Sexualmedizin etablierte „Disuse-Theorie“ stützt 118. Der Zusammenhang zwischen Beschwerdeschilderung und objektivierbarem Befund scheint bedeutsam, um die Rolle psychosozialer Faktoren (z. B. partnerschaftliche Sexualität) zu erfassen 3, 91.

Die Manifestation des Östrogenmangels erfolgt im Bereich des Urogenitalsystems im Allgemeinen oft erst Jahre nach dem Auftreten der klimakterischen vasomotorischen Beschwerden. Daher sollte bei Trockenheitsgefühl der Scheide, erstmals fehlendem Fluor oder neu aufgetretener Dyspareunie frühzeitig an einen lokal wirksam werdenden Östrogenmangel gedacht werden. Andererseits können diese Symptome völlig fehlen und haben nicht zwangsläufig hormonelle Ursachen. Beschwerden wie Dysurie, Harndrang, Harninkontinenz treten auch bei jüngeren Frauen auf und werden im Allgemeinen nicht als Symptome der Wechseljahre im engeren Sinn aufgefasst. Sie werden, wenn einmal vorhanden, mit der Zeit häufiger und haben nicht die Tendenz, so wie Hitzewallungen, mit zunehmendem Abstand von der Menopause wieder zu verschwinden. Epidemiologische Studien zeigen unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Bedeutung des Eintritts der Menopause für die Prävalenz der Inkontinenz (Zunahme 119; kein Zusammenhang 120).“

Depressionen

Die Mehrzahl von prospektiven Beobachtungsstudien hat gezeigt, dass Depressionen in den Wechseljahren nicht häufiger auftreten 2. Depressionen in der Vorgeschichte sowie kognitive und soziale Faktoren sind in ganz erheblicher Weise mit dem Auftreten von Depressionen in den Wechseljahren assoziiert 140, 141, 142, 143, 144, 145. Die Bewertung von Studien zur Effektivität einer Hormontherapie in den Wechseljahren sollte auch Ergebnisse der „Domino-Theorie“ berücksichtigen, nach der psychische Störungen die Folge somatischer Störungen sein können, d. h. Depressionen sind die Folge von Schlafstörungen, diese von vasomotorischen Symptomen 146. Forschungsdefizite ergeben sich aus der Tatsache, dass systematische Untersuchungen zur Wirkung von klassischen antidepressiven Therapien (Psychotherapie, Antidepressiva) sowohl auf den Affekt als auch „klimakterische“ Beschwerden fehlen, gleiches gilt für Benzodiazepine oder nicht rezeptpflichtige Mittel (Selbstmedikation).

Lebensqualität

Zahlreiche kontrollierte klinische Studien versuchen, den Einfluss einer Hormontherapie zu erfassen. Es gibt eine große Vielfalt von Faktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die in Frageinstrumenten erfasst werden sollen, ein methodisch komplexes Problem (Übersicht 183).

Sexualität

Auch die Sexualität ist ein Lebensbereich, der durch die Verminderung der Ovarialfunktion im Klimakterium tangiert wird. Das sexuelle Interesse und die Fähigkeit, einen Orgasmus zu erleben, nehmen mit zunehmendem Lebensalter eher ab als zu. Andererseits gibt es auch Frauen, die in der Postmenopause über eine Steigerung des sexuellen Interesses und der Betätigung berichten. Andere Faktoren, wie z. B. der eigene Gesundheitszustand oder der des Partners, sollten in die Betrachtungen mit einbezogen werden, um den Einfluss des menopausalen Östrogenentzugs in seiner Bedeutung für die Sexualität zu erhellen. Der Verlust von Nähe und Zärtlichkeit steht offenbar im Vordergrund der Veränderung des Intimlebens von Frauen, nicht die Dyspareunie 184. Beziehungskonflikte oder Gewöhnungsprozesse in einer Partnerschaft können auch zu einer Verringerung der sexuellen Energie vonseiten eines oder beider Partner führen, ohne dass hormonelle Ursachen dafür als Erklärung herangezogen werden müssen. Auch ein beeinträchtigtes Selbstwertge-

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

fühl mit vermeintlichem Attraktivitätsverlust ist zu bedenken, wenn altersbedingte Veränderungen der Sexualität betrachtet werden.“

(Referenzierungen siehe Originalquelle)

Kommentar

Die Leitlinie der AKDÄ 2003 versteht Hitzewallungen, Schlafstörungen, urogenitale Störungen, Hautveränderungen, psychische/psychovegetative und kognitive/demenzielle Veränderungen, Veränderungen der Sexualität als fakultative Symptome, weil sie weder ausschließlich bei Frauen noch exklusiv in einem bestimmten Lebensabschnitt auftreten. Zur Prävalenz von Hitzewallungen werden mehrere Übersichtsarbeiten, Surveys und eine prospektive Studie von 2002 angeführt. Auf die Kulturabhängigkeit der Symptomatik wird hingewiesen. Es finden sich keine Ausführungen über das Verhältnis von Lebensqualität und menopausaler Transition und zu Einflußfaktoren von klimakterischen Beschwerden.

NAMS 2007

„Depression

For women without a history of prior depression, several community-based longitudinal studies have observed an increased risk for the onset of major depression during perimenopause compared with premenopause. Some prospective studies, although not all, have demonstrated an increased risk of major and minor depression in early postmenopause compared with premenopause.” (gekürzt, da nicht auf Fragestellung bezogen; gekürzter Satz siehe Seite 13)

Perimenopause could be associated with an increased risk of clinically significant depressive illness for a subgroup of women.” (gekürzt, da nicht auf Fragestellung bezogen; gekürzter Satz siehe Seite 13)

Kommentar

Die Leitlinie der NAMS 2007 macht keine Ausführungen zur Prävalenz von vasomotorischen Symptomen (Hitzewallungen, Nachtschweiß) oder vaginalen Symptomen. Die inkonsistente Datenlage zum Symptom der Depression (als minor und major depression bezeichnet) in der Prä- und frühen Postmenopause wird konstatiert. Zu Einflussfaktoren von klimakterischen Beschwerden finden sich keine Ausführungen.

Die Leitlinien der AACE 2006 und der USPSTF 2002 enthalten keine Angaben zum Verständnis bzw. zur Prävalenz klimakterischer Beschwerden sowie zur Lebensqualität.

Die Leitlinie der IMS 2007 macht keine expliziten Ausführungen zum Verständnis bzw. zur Prävalenz klimakterischer Symptome. Es wird angegeben, dass Gelenk- und Muskelschmerzen, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen und sexuelle Störungen (inklusive reduzierter Libido) in Beziehung zur Menopause stehen. Sexualität und allgemeine Lebensqualität seien mit Hormontherapie zu verbessern. Eine Definition „allgemeiner Lebensqualität“ wird nicht angegeben.

Die Leitlinie der EMAS 2005 macht keine expliziten Ausführungen zum Verständnis bzw. zur Prävalenz klimakterischer Symptome. Eine Definition des im Text genutzten Begriffs gesundheitsbezogener Lebensqualität wird nicht angegeben.

HTA-Berichte

Nelson et al./AHRQ 2005

„SUMMARY

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

Vasomotor symptoms: Evidence from population-based cohort and cross-sectional studies supports the association between vasomotor symptoms and menopausal stage. Studies are consistent in reporting increasing prevalence rates of vasomotor symptoms as women from premenopause to either perimenopause or postmenopause, affecting 50 percent of women. Studies suggest that vasomotor symptoms persist for several years after menopause for some women.

Vaginal dryness: Vaginal dryness is associated with menopause and prevalence rates increase as women transition through the menopausal stages. Estimates indicate that up to one third of perimenopausal and postmenopausal women experience vaginal dryness.

Sleep disturbance: Although results of studies are mixed, two good-quality cohort studies indicate that women have more difficulty sleeping as they transition through menopausal stages, and this may be due to vasomotor symptoms. Up to 40 percent to 60 percent of perimenopausal and postmenopausal women experience sleep disturbances, a slight increase from prevalence rates of premenopausal women.

Mood symptoms: The majority of studies from a large literature report no associations between menopausal stage and mood symptoms, development of a mental disorder, or general mental health. Studies of prevalence rates report wide ranges that are similar across menopausal stages.

Cognitive disturbances: The few studies evaluating cognitive disturbances in menopause have inadequate measures.

Somatic complaints: Most studies report no association of somatic symptoms with menopause, although somatic symptoms were increased among perimenopausal women compared with premenopausal women in one cohort and two cross-sectional studies.

Urinary complaints: Urinary leakage increased among perimenopausal women compared with premenopausal women in one study, and another reported no associations. Studies of prevalence rates report wide ranges that are similar across menopausal stages.

Uterine bleeding problems: No studies meeting inclusion criteria addressed uterine bleeding problems, most likely because currently accepted definitions of menopause rely historically on changes in uterine bleeding.

Sexual dysfunction: Women from two study cohorts reported declines in some or all of the measured sexual parameters as they transitioned through menopausal stages. Results of cross-sectional studies are mixed.

Reduced quality of life: Results of available cohort and cross-sectional studies are conflicting.”

„Included studies do not provide adequate details to characterize the onset, severity, and duration of specific symptoms.

Race and ethnicity: The influence of race and ethnicity on menopausal symptoms has not been extensively studied. Prevalence rates of vasomotor symptoms and mood symptoms vary among race and ethnic groups in the large SWAN cohort.

Age at onset of menopausal transition: Available studies are inconclusive.

Body mass index: Available studies are inconclusive.

Surgical versus natural menopause: Studies present mixed results regarding the impact of surgical menopause on vasomotor symptoms, vaginal dryness, and mood. Adjustment for confounders is necessary because women undergoing hysterectomy differ from women with natural menopause in ways that may also influence their menopause related symptoms.

Depression: Only one cross sectional study was included and reported that prior anxiety or depression did not predict menopausal symptoms.

Smoking: Available studies are inconclusive.”

Kommentar

Es handelt sich um eine umfangreiche, systematisch recherchierte Datenquelle. Vasomotorische Symptome und vaginale Trockenheit sind in Studien die am konsistentesten berichteten Beschwerden, die mit der Peri- und Postmenopause assoziiert sind. Gesicherte Erkenntnisse, welche individuellen Einflussfaktoren Risikofaktoren für klimakterische Beschwerden sind, können nicht identifiziert werden.

Eberhard et al./DIMDI 2007

„Mit Klimakterium oder Wechseljahren wird der Abschnitt im Leben einer Frau bezeichnet, der den Übergang von der reproduktiven Phase in die Zeit des relativen Östrogenmangels darstellt. Neben dem Ende der Regelblutung als obligatem Zeichen der stark reduzierten Hormonproduktion kann es in dieser Zeit bei vielen Frauen zu unterschiedlichen psychischen und/oder physischen Beschwerden kommen. Typischerweise ereignet sich dieser Abschnitt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr und kann sich über mehrere Jahre erstrecken 322, 325.

Auch wenn einige Frauen während dieser Zeit symptomfrei bleiben, ist doch ein großer Teil von mehr oder wenigen starken Beschwerden betroffen.

Wechseljahrsbeschwerden

Das Auftreten der typischen Wechseljahrsbeschwerden (oft als klimakterisches Syndrom oder Menopausesyndrom bezeichnet) beinhaltet vor allem vasomotorische Symptome, wie Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche, meist auf die obere Körperhälfte begrenzt. Prävalenzschätzungen für Nordamerika und Europa reichen von 45 bis 80% 45, 60, 186, für Asien von 10 bis 55% 19.

Eine Anzahl weiterer Symptome, die einzeln oder zusammen auftreten können, wird häufig auch als ein Teil des klimakterischen Syndroms bezeichnet. Sie sind jedoch, im Vergleich zu den vorstehend genannten Symptomen, nicht spezifisch für das Klimakterium, sondern möglicherweise erst Folge der vasomotorischen Symptome oder haben andere Ursachen 19. Hier werden häufig depressive Verstimmungen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen sowie Konzentrations- und Erinnerungsstörungen genannt. Diese Symptome treten bei Frauen mit besonders starken vasomotorischen Symptomen signifikant häufiger auf als bei Frauen mit weniger ausgeprägten oder gar keinen Beschwerden 47, 234. Die Ergebnisse einer groß angelegten niederländischen Bevölkerungsstudie (Dutch National Survey of General Practice) bei 8679 Frauen und Männern im Alter von 25 bis 75 Jahren bestätigten die Einschätzung, dass es sich hier nicht um spezifische Symptome des Klimakteriums handelt: Bis auf die Ausnahme der Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche traten bei den 45- bis 54-jährigen Frauen keine der untersuchten Beschwerden häufiger auf als bei gleichaltrigen Männern 329.

Das Klimakterium mit allen oben beschriebenen gesundheitlichen Verschlechterungen erstreckt sich nach seinem Beginn vor der Menopause bei einigen Frauen auch über Jahre in den Anfang der Postmenopause. Die typischen Symptome des klimakterischen Syndroms bzw. die mit ihnen assoziierten Beschwerden nehmen jedoch in den ersten zwei Jahren der Postmenopause ab oder verschwinden gänzlich. Nur einige Frauen leiden fünf oder mehr Jahre unter den Beschwerden 19.

Es gibt eine Menge weitere Symptome und Krankheiten, die mit der Postmenopause in Zusammenhang gebracht wurden und daher als medizinische Indikationen für eine langfristige HAT in dieser Lebensphase galten. Dazu zählen u. a. urogenitale Symptome (z. B. vaginale Trockenheit, sexuelle Dysfunktion, häufigere und schmerzhaftere Harnausscheidung, Inkontinenz, Harnwegsinfekte), Erkrankungen des ZNS (z. B. Alzheimer-Erkrankung, senile Demenz), Diabetes mellitus und Hautveränderungen (Trockenheit, Faltenbildung, Abnahme der Epidermisdicke) 111, 214, 140, 190. Der ursächliche Zusammenhang mit der Postmenopause scheint auf der Basis der verfügbaren

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

Studien für diese Symptome und Krankheitsbilder eher mäßig oder gar nicht vorhanden. Sie wurden daher im vorliegenden HTA-Bericht nicht in der Zielsetzung berücksichtigt.“

(Referenzierungen siehe Originalquelle)

Kommentar

Der HTA-Bericht macht Angaben zur Prävalenz von Hitzewallungen und Schweißausbrüchen für Studienpopulationen in Nordamerika, Europa, Asien. Es wird wie bei der NZGG 2001 zwischen vasomotorischen Beschwerden und einer Reihe von anderen Beschwerden unterschieden. Aussagen zu Risikofaktoren für klimakterische Beschwerden werden nicht getroffen.

Metaanalysen und systematische Reviews 2003 und jünger

Methodologie-Bewertung lt. SIGN, gemäß Checkliste: ++
LoE 2a

Autoren, Jahr	Vesco KK, Haney EM, Humphrey L, Fu R, Nelson HD. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. <i>Climacteric</i> 2007; 10: 448–465
Fragestellung	Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies
Datenbanken, Suchstrategie	MEDLINE 1966–2007, PscINFO (1972–2007), festgelegte Suchbegriffe, die Arbeit ist Teil von Nelson et al. 2005/AHRQ-Report
Einschlusskriterien	Midlife women undergoing the menopausal transition, evaluated at least one more symptom or dimension of mood, using measures of depression, anxiety, other psychological symptoms, or general mental health and well-being. Mood symptoms had to be assessed prospectively on at least two occasions. In addition, menopausal stage must have been included in a statistical model determining its association with the mood symptom.
Ausgewählte Studien	9 prospektive Kohortenstudien
Ergebnisse	Five (studies; ergänzt) found no association between the menopausal transition and depression, negative mood, major depressive disorder, other psychological symptoms, and general mental health. Three found that women entering or completing the menopausal transition were more likely than premenopausal women to be depressed. One found the well-being increased from the early to late menopausal transition.
Schlussfolgerung der Autoren	There is no demonstrated pattern of an adverse independent influence of the menopausal transition on mood symptoms in mid-life women. However, the available studies are too methodologically diverse to be definitive.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 2a, ++ (SIGN)

Kommentar

Studienergebnisse sind heterogen: Sowohl das Fehlen eines Zusammenhangs zwischen Stimmung und menopausaler Transition als auch eine Verschlechterung sowie eine Verbesserung wurden berichtet. Aufgrund der Heterogenität von Studienpopulationen und Methodiken kann keine definitive Aussage getroffen werden, welche Beziehung zwischen Gestimmtheit und menopausalem Status besteht.

Literatur

2. *New Zealand Guidelines Group. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Best practice evidence-based guideline, Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185*

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

3. *Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zu „Hormontherapie im Klimakterium“*, 2003.
http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
4. *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
5. *American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. AACE Guideline 2006. Endocrine Practice* 2006; 12: 315–337
6. *Nelson HD, Humphrey LL, LeBlanc E, Miller J, Takano L, Chan BKS, Nygren P, Allan JD, Teutsch SM. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy for Primary Prevention of Chronic Conditions. Summary of the evidence. 2002 (U. S. States Preventive Services Task Force, USPSTF). <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/hrt/hrtsum1.htm>*
7. *(Diese Quelle von 2002 ist Teil dieser Empfehlung: U.S. Preventive Services Task Force. Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Recommendation Statement. AHRQ Publication No. 05-0576, May 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/ht/htpostmenrs.htm>)*
8. *IMS. Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric* 2007; 10: 181–194
9. *Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas* 2005; 51: 8–14
10. *Nelson HD et al. Management of menopause-related symptoms. Evidence Report/Technology Assessment No. 120 AHRQ Publication No. 05-E016-2. Rockville, MD, 2005. <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/menopause/menopaus.pdf>*
11. *und*
12. *National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of menopause-related symptoms. Ann Int Med* 2005; 142: 1003–1013
13. *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*
14. *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

4.2 Wirkung einer HT auf klimakterische Beschwerden

4.2.1 Fragestellung

Welche Wirkungen haben die Hormontherapien auf klimakterische Beschwerden?

4.2.2 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)

(Verweis auf Kapitel „Urogenitale Symptome“)

4.2.3 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)

NZGG 2001

4.2.1 HOT FLUSHES/NIGHT SWEATS AND ASSOCIATED SYMPTOMS

CONCLUSION

- A HRT (both unopposed and combined estrogen progestogen therapy) is an effective treatment for hot flushes.
- Tibolone is effective for alleviating the severity and reducing the frequency of hot flushes but is currently not available in New Zealand.
- B Unopposed estrogen therapy may be effective for reducing the waking episodes that are associated with sleep disruption.
- There is limited randomized evidence of efficacy for the following treatments: extracts prepared from black cohosh, progesterone cream, oral progestogen alone. (Weitere Aussagen zu nichthormonellen Therapien, Danazol, Clonidin nicht weiter zitiert.)
- There is no evidence that HRT is effective for the specific treatment of other vasomotor symptoms such as headaches and dizziness.

PSYCHOLOGICAL SYMPTOMS (auf die Fragestellung beschränkter Auszug)

- There is insufficient or inconsistent evidence of benefit to justify the prescribing of HRT to:
 - improve measures of cognition
 - prevent or delay the onset of Alzheimer's disease
 - elevate mood or relieve depression

OTHER SYMPTOMS (auf die Fragestellung beschränkter Auszug)

- There is insufficient or inconsistent evidence of benefit to justify the prescribing of HRT to:
 - reduce generalized body aches and pains

4.2.3.1 COGNITION

CONCLUSION

- There is insufficient or inconsistent evidence that HRT improves cognitive abilities in healthy postmenopausal women.
- There is insufficient or inconsistent evidence that HRT prevents or delays the development of Alzheimer's disease in postmenopausal women.
- It is unknown whether HRT has any benefits for younger postmenopausal women.

4.2.3.2 MOOD

CONCLUSION

- There is no clear evidence in favour of using HRT for mood elevation or treatment of depression in menopausal women.

4.2.3.3 LIBIDO

CONCLUSION

- A Estrogen replacement therapy is not an effective treatment for loss of libido in postmenopausal women.
- The addition of low doses of androgens to HRT provides relief in women with either a premature or surgical menopause who suffer from low libido. The safety of this therapy has not been established for treatment continuing beyond 2 years.
- Tibolone is effective in providing relief from low libido in postmenopausal women but is not currently available in New Zealand.
- D Combined estrogen-androgen therapy may be effective in postmenopausal women with a spontaneous who complain of loss of libido.

4.2.4.1 MUSCULO-SKELETAL SYMPTOMS

CONCLUSION

- There is insufficient or inconsistent evidence of benefit to justify the prescribing of HRT for musculoskeletal symptoms or pain in postmenopausal women.

5.3 SIDE EFFECTS OF HRT

- A Women using sequential regimens of HRT can be informed that they are not more likely to have irregular bleeding than if they had not taken HRT.
- B Women using sequential regimens of HRT can be informed that 70–80% of women will get a withdrawal bleed.
- D Women still having periods should commence the sequential HRT regimen with their period.

5.3.2 BREAST TENDERNESS

- B Breast tenderness on HRT may be due to either the estrogen or the progestogen component. Reducing the hormone dose or type of progestogen may be helpful.
- D Older women may be more likely to get breast tenderness of HRT and may benefit from commencing HRT at a low dose.

5.3.3 HEADACHE

- B Headache may be a side effect of estrogen or may be relieved by it, depending on the past history of this symptom. There is no difference in the reporting of headache between oral or transdermal estrogen.

5.3.4 MOOD

- B Mood changes on combined hormone replacement may be improved by lowering the progestogen dose.

5.3.5 NAUSEA

- B Women can be advised that nausea is no more likely with oral estrogen than placebo.

5.3.6 WEIGHT

- A Women can be reassured that neither unopposed estrogen nor combined estrogen/progestogen therapy has any effect on weight.

5.3.7 EFFECTS OF DIFFERENT TYPES OF PROGESTOGENS

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

- D Side effects attributed to the progestogen component of HRT may be improved by changing the type of progestogen, lowering the dose, where appropriate, changing from a sequential to a continuous combined regimen.

AKDÄ 2003

↑↑ Umfangreiche Placebo-kontrollierte klinische Studien 65, 66, 67, 68 und eine Metaanalyse ausschließlich randomisierter Placebo-kontrollierter doppelblinder Studien zeigen, dass mit Östrogenen bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen bisher untersuchter Anwendungsformen Hitzewallungen und Schweißausbrüche abhängig von der Östrogendosis 84, 85, 86, 87, 74, verringert werden können 88, 89, 90, 91, 92, 2. Es ist zu berücksichtigen, dass auch in Placebogruppen eine z. T. erhebliche, klinisch relevante Reduktion von Hitzewallungen gezeigt werden konnte 88, 67.

Zusammenfassung „Hitzewallungen“ (auf Fragestellung beschränkt)

Sofern Frauen wegen Hitzewallungen eine Hormontherapie erwägen, kann mit der geringsten wirksamen Tagesdosis eines systemische Effekte auslösenden Östrogens eine Besserung dieser Symptomatik mit guter Aussicht auf Erfolg vorgenommen werden.

Für das Monitoring einer Östrogentherapie ist in aller Regel die subjektive Symptomatik hinreichend für eine Dosisanpassung.

...

Der angestrebte Nutzen jeder Östrogentherapie muss ins Verhältnis gesetzt werden zu den Risiken, die auch bei kurzzeitiger Therapie zu Therapiebeginn auftreten können: thromboembolische/kardiovaskuläre Ereignisse 117.

...

Eine lokale Östrogentherapie kann eine vaginale Atrophie verbessern und kann der Prophylaxe und Therapie einer im Klimakterium neu aufgetretenen Dyspareunie dienen; die Sexualanamnese ist differentialdiagnostisch wesentlich.

Depression

Zusammenfassung

Eine Östrogen- bzw. + Östrogen-Gestagen-Therapie ist nicht geeignet, depressive Symptome bzw. Syndrome oder Schlafstörungen positiv zu beeinflussen.

Eine Östrogentherapie ist kein Mittel zur Prävention oder Therapie einer Demenz (M. Alzheimer) sowie zur Verbesserung der Kognition

NAMS 2007

Vasomotor symptoms

„Treatment of moderate to severe vasomotor symptoms (ie, hot flashes and night sweats) remains the primary indication for systemic ET and EPT. With few exceptions, every systemic ET/EPT product is government approved for this indication.“

Vaginal symptoms

„Almost all systemic and vaginal ET/EPT products are government approved for treating moderate to severe symptoms of vulvar and vaginal atrophy, such as vaginal dryness, dyspareunia, and atrophic vaginitis. When HT is considered solely for this indication, local (not systemic) vaginal ET is generally recommended.“

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

„Progestogen is generally not indicated when low-dose estrogen is administered locally for vaginal atrophy” (im Abschnitt „Progestogen indication).

Depression

„Two small RCTs supported the antidepressant efficacy of short-term ET in depressed perimenopausal women, whereas one RCT failed to demonstrate an antidepressant efficacy of ET in depressed older postmenopausal women.” ... (gekürzt, da nicht auf Fragestellung bezogen; gekürzter Satz siehe Seite 8) ...

„Evidence is insufficient to support the use of ET/EPT for the treatment of depression in general.”

Dementia and cognitive decline

„Initiating EPT after 65 years should not be recommended for primary prevention of dementia or cognitive decline as it may increase the risk of dementia during the ensuing 5 years in this population. ... (gekürzt, da nicht auf Fragestellung bezogen) ...

Quality of life

„An improvement in health-related QOL (HQOL) can result with HT through decreased menopausal symptoms and possible elevation of mood that leads to a feeling of well-being. There is a lack of consensus on the impact of HT on overall QOL and HQOL in asymptomatic women. This is due in part to a lack of agreement on how best to obtain an appropriate evaluation of QOL in women after menopause, including the domains to be incorporated into any survey instruments. There is consensus that validated instruments for determining the impact of HT, or indeed that of any menopause-related therapy, on both overall QOL and HQOL should be incorporated into future studies. „

Kommentar

NZGG 2001 und der AKDÄ 2003 kommen zu der Bewertung, dass die HT vasomotorische Beschwerden verbessert. Der Text NAMS 2007 spricht von primärer Indikation von systemischer Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-Therapie hinsichtlich vasomotorischer Symptome, Tibolon findet keine Erwähnung (Zulassungsstatus USA).

NAMS 2007 formuliert, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch Hormontherapie gebessert werden kann, wenn menopausale Symptome vermindert werden. Was genau gesundheitsbezogene Lebensqualität ist, wird nicht definiert. Es besteht kein Konsens hinsichtlich des Einflusses von Hormontherapie auf die allgemeine Lebensqualität oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei asymptomatischen Frauen.

Die Leitlinie der AACE kommt zu der Bewertung, dass die HT zur Therapie von vasomotorischen Beschwerden geeignet ist, Tibolon findet keine Erwähnung.

Die Leitlinie der USPSTF 2002 macht zu diesem Punkt keine Angaben. Die Leitlinie IMS 2007 und EMAS 2005 sind im Hinblick auf Östrogene konsistent, Tibolon findet keine Erwähnung.

HTA-Berichte

Nelson et al./AHRQ 2005

Estrogens, in either opposed or unopposed regimens, is the most consistently effective therapy for vasomotor symptoms, and demonstrates benefit in most trials evaluating urogenital symptoms. Some, but not all, trials evaluating sleep, mood and depression, sexual function, and quality of life outcomes also report benefit with estrogen compared to placebo.

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

Breast tenderness and uterine bleeding are the most commonly reported adverse outcomes in estrogen trials; others include nausea and vomiting, headache, weight change, dizziness, venous thromboembolic events, cardiovascular events, rash and pruritus, cholecystitis, and liver effects.

Trials of progestins indicate mixed results for treatment of vasomotor symptoms.

Few trials of testosterone are available; one trial indicated no difference between testosterone/estrogen and estrogen alone for hot flash severity, vaginal dryness, or sleep problems. Sexual symptoms were improved with testosterone/estrogen compared with estrogen alone or placebo in two other trials.

For women using testosterone combined with estrogen, acne and hirsutism occur significantly more often than for women using estrogen alone.

Based on only a few fair or good-quality trials, tibolone demonstrated benefit for vasomotor symptoms, sleep, and somatic complaints compared to placebo, and was similar to estrogen for some, but not all, symptoms.

Uterine bleeding, body pain, weight gain, and headache were more common in tibolone vs. placebo groups.

Several agents demonstrate benefits in managing vasomotor symptoms in some, but not all trials, or in only a few available trials, including paroxetine, veralipride, gabapentin, soy isoflavones, and other phytoestrogens.

Trials of soy isoflavones and other complimentary and alternative medicine therapies report benefits in improving nonvasomotor symptom, although results vary widely, methods are lacking, and studies are typically small and not generalizable.

Placebo effects in trials are large reflecting underlying fluctuation of symptoms.

Bilateral oophorectomy

A large number of studies reported data on women with bilateral oophorectomies, but did not stratify results by this characteristic (142, 144–148, 150, 163, 165, 169, 173, 188, 193, 195, 217, 242, 256). Trials of estrogen that exclusively enrolled women with oophorectomies to take unopposed estrogen reported similar improvements in vasomotor symptoms as trials of women without oophorectomies taking opposed estrogen (19).

Therapies for women with specific characteristics

Evidence is not available to determine if the effectiveness of therapy or adverse effects differ for women with bilateral oophorectomy, premature ovarian failure, concurrent use of SERMs or other potentially interactive agents, lifestyle and behavioural factors, recent discontinuation of menopausal hormone therapy, or very low or very high BMI.

For women with breast cancer, results of 15 randomized controlled trials indicate that clonidine, venlafaxine, and megestrol acetate are associated with significantly improved measures of hot flashes, and vitamin E, black cohosh, isoflavones, magnets, and fluoxetine are not. Result for nonvasomotor outcomes are mixed.

Kommentar

Der Bericht bezeichnet Östrogene als am konsistent effektivste Therapie gegen vasomotorische Beschwerden und gegen urogenitale Beschwerden (fast alle randomisierten Studien) und ist somit konsistent mit den Statements.

Häufigere Nebenwirkungen betreffen die Brust (Brustspannungen), das Endometrium (uterine Blutungen); es können weiterhin Ödembildung, Gelenksbeschwerden und psychische Symptome

auftreten. Weitere, seltener auftretende Symptome sind u. a. Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Gewichtsveränderungen, Schwindel, Hautausschlag, Juckreiz; weiterhin wurden Einzelfälle von Brustkrebs und venöser Thromboembolie berichtet. Eine systematische Analyse und konsekutive Bewertung der Nebenwirkungen mit Benennen von Effektgrößen war kaum möglich, da die Methodik der Erfassung von Nebenwirkungen uneinheitlich und nicht standardisiert war. In manchen populationsbasierten Kohortenstudien und Querschnittsstudien zeigten Östrogene positive Effekte hinsichtlich Schlaf, Stimmung, Depression, sexueller Funktion. Tibolon zeigt positive Effekte auf Hitzewallungen, Schlaf und manche als körperliche Symptome bezeichneten Beschwerden; die Datenbasis als hinreichend gut bezeichneter Studien im Vergleich zu Östrogenen wird als kleiner angegeben. Uterine Blutungen, körperbezogene Schmerzen, Gewichtszunahme und Kopfschmerzen wurden bei Tibolontherapie als Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebogruppen ausgewählter als hinreichend gut bezeichneter Studien benannt.

Eberhard et al./DIMDI 2007

Mehrseitiger Originaltext: S. 43–51 DIMDI 2007

Kommentar

Der Bericht beschreibt die vorhandene Effektivität von Östrogenen bei postmenopausalen Frauen auf vasomotorische Beschwerden, dazu wurden zwei Metaanalysen und 18 kontrollierte Studien herangezogen. Als Nebenwirkungen werden uterine Blutungen, Brust- und Bauchschmerzen sowie depressive Verstimmungen, Schwindel, Kopfschmerzen benannt, als vereinzelt auftretende schwerwiegende Ereignisse Brustkrebs, Herzinfarkt und Thrombose. Auf den ausgeprägten Placeboeffekt im Vergleich zu Östrogenen wird hingewiesen. Auf die Datenarmut bei perimenopausalen Frauen, bei denen sich womöglich die Wirkung von Östrogenen auf Hitzewallungen von denen bei postmenopausalen Frauen unterscheidet, wird hingewiesen. Aussagen zu Tibolon werden nicht getroffen.

Metaanalysen und systematische Reviews 2003 und jünger

Methodologie-Bewertung nach SIGN: ++
LoE 1a

Autoren, Jahr	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
Fragestellung	Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes (review).
Datenbanken, Suchstrategie	We searched the Cochrane Menstrual Disorders Group and Subfertility Group trials register (searched May 2002). This register is based on regular searches of MEDLINE, EMBASE, CINAHL, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PsycINFO, the handsearching of 20 relevant journals and conference proceedings, and searches of several key grey literature sources. We also contacted all relevant pharmaceutical companies, The Journal of the International Menopause Society and Climacteric Original searches were performed in February 1998 and November 2000. Updated searches were completed in May 2002.
Einschlusskriterien	Double-blind, randomised, placebo-controlled trials of oral HT for at least three months duration.
Ausgewählte Studien	24 RCTs
Ergebnisse	There was a significant reduction in the weekly hot flush frequency for HT compared to placebo (WMD -17.92, 95% CI -22.86 to -12.99). This was equivalent to a 75% reduction in frequency (95% CI 64.3 to 82.3) for HT relative to placebo. Symp-

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

	<p>tom severity was also significantly reduced compared to placebo (OR 0.13, 95% CI 0.07 to 0.23). Withdrawal for lack of efficacy occurred significantly more often on placebo therapy (OR 10.51, 95% CI 5.00 to 22.09). Withdrawal for adverse events, commonly breast tenderness, oedema, joint pain and psychological symptoms, was not significantly increased (OR 1.25, 95% CI 0.83 to 1.90), although the occurrence of any adverse events was significantly increased for HT (OR 1.41, 95% CI 1.00 to 1.99). In women who were randomised to placebo treatment, a 57.7% (95% CI 45.1 to 67.7) reduction in hot flushes was observed between baseline and end of study.</p>
Schlussfolgerung der Autoren	<p>Oral HT is highly effective in alleviating hot flushes and night sweats. Therapies purported to reduce such symptoms must be assessed in blinded trials against a placebo or a validated therapy because of the large placebo effect seen in well conducted randomised controlled trials, and also because during menopause symptoms may fluctuate and after menopause symptoms often decline. Withdrawals due to side-effects were only marginally increased in the HT groups despite the inability to tailor HT in these fixed dose trials. Comparisons of hormonal doses, product types or regimens require analysis of trials with these specific „within study” comparisons.</p>
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)

Kommentar

Dieser in der Cochrane Library 2006 gelistete Review einschließlich Metaanalysen (letzte inhaltliche zu Änderungen führende Ergänzung 2004) zeigt, dass orale Östrogene (in Studien überwiegend verwendet: Östradiol und konjugierte equine Östrogene) im Vergleich zu Placebo Häufigkeit und Schweregrad von Hitzewallungen signifikant reduzieren können, um 78% im Vergleich zu Placebo unter Berücksichtigung der statistischen Auswertung von gewichteten Mittelwerten von Veränderungen. Auch in Placebogruppen wurden Hitzewallungen deutlich reduziert, um 58%, wenn Werte zu Beginn und am Ende von Studien verglichen wurden. Zur relativen Effektivität von Östrogentherapien im Vergleich zu Östrogen-Gestagen-Therapien wurden keine affirmativen Aussagen gemacht. Angaben zu Nebenwirkungen wurden aus allerdings als methodisch unzureichend bezeichneten publizierten Angaben zu Frauen, die eine der Studien vorzeitig beendet hatten; metaanalytisch konnten die diversen Angaben nicht aufbereitet werden. Brustspannungen, Ödeme, Gelenkschmerzen und psychische Beschwerden sowie Einzelfälle von Brustkrebs und venöser Thromboembolie werden in dem systematischen Review erwähnt.

Autoren, Jahr	Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. Scientific Review. JAMA 2004; 291: 1610–1620
Fragestellung	Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. Scientific Review.
Datenbanken, Suchstrategie	MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Database of Systematic Reviews, and Cochrane Controlled Trials Registry were searched from the database start dates to July 2003 using database-specific key words. Reference lists of published articles, experts, and pharmaceutical manufacturers were also consulted
Einschlusskriterien	English-language abstracts of double-blind, randomized, placebo-controlled trials and systematic evidence reviews of oral CEE and oral and transdermal 17β-estradiol, and treatment of menopausal hot flashes and their adverse effects
Ausgewählte Studien	32 RCTs, n = 14 für Metaanalysen geeignet
Ergebnisse	All estrogen agents significantly reduced the weekly number of hot flashes compared with placebo (CEE, 1 trial: mean change, –

	19.1; 95% confidence interval [CI], -33.0 to -5.1; oral 17 β -estradiol, 5 trials: pooled weighted mean difference, -16.8; 95% CI -23.4 to -10.2; transdermal 17 β -estradiol, 6 trials: pooled weighted mean difference, -22.4; 95% CI -35.9 to -10.4); differences between agents were not significant. Breast tenderness and atypical vaginal bleeding were the most frequently reported adverse effects among estrogen users. The influence of progestin or progesterone use, cyclic and continuous regimens, and differences in adverse effects could not be determined.
Schlussfolgerung der Autoren	Conjugated equine estrogen and 17 β -estradiol have consistent and comparable effects on treatment of menopausal hot flashes and may have similar shortterm adverse effects.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)

Kommentar

Metaanalysen zeigen, dass Östrogene signifikant Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo reduzierten, Unterschiede zwischen transdermalem Östradiol, oralem Östradiol und konjugierten equinen Östrogenen waren nicht erkennbar. Zur relativen Effektivität anderer Östrogene konnten keine Aussagen getroffen werden. Es gab keine Hinweise, dass die gleichzeitige Anwendung eines Gestagens oder von Progesteron die Wirksamkeit von Östrogentherapien beeinträchtigt. Die potentiell unterschiedliche Bedeutung verschiedener Gestagene bzw. verschiedener Anwendungsformen (zyklische Östrogen-Gestagen-Therapie, kombiniert kontinuierliche Östrogen-Gestagen-Therapie) hinsichtlich Symptomreduktion konnte nicht bestimmt werden. Etwaige Unterschiede im Nebenwirkungsprofil (benannte adverse Effekte in eingeschlossenen Studien: atypische uterine Blutungen, endometriale Hyperplasie, Übelkeit, Erbrechen, Brustspannungen, Kopfschmerzen, Gewichtsveränderung, Schwindel, venöse Thromboembolien, kardiovaskuläre Effekte, Hautausschlag, Juckreiz, Cholezystitis, Effekt auf die Leber, weitere) zwischen den Therapieformen der eingeschlossenen 32 doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien konnten nicht herausgearbeitet werden, da entsprechende Angaben unvollständig waren und eine Standardisierung zur Beschreibung etwaiger adverser Effekte fehlt.

Literatur

- New Zealand Guidelines Group: The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Best practice evidence-based guideline, Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185*
- Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zu „Hormontherapie im Klimakterium“, 2003. http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf*
- 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*
- American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. AACE Guideline 2006. Endocrine Practice 2006; 12: 315–337*
- Nelson HD, Humphrey LL, LeBlanc E, Miller J, Takano L, Chan BKS, Nygren P, Allan JD, Teutsch SM. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy for Primary Prevention of Chronic Conditions. Summary of the evidence. 2002 (U. S. States Preventive Services Task Force, USPSTF). <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/hrt/hrtsum1.htm>*
- (Diese Quelle von 2002 ist Teil dieser Empfehlung: U.S. Preventive Services Task Force. Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Recommendation Statement. AHRQ Publication No. 05-0576, May 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/h/htpostmenrs.htm>)*
- IMS. Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–194*
- Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; 51: 8–14*

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

- Nelson HD et al. *Management of menopause-related symptoms. Evidence Report/Technology Assessment No. 120 AHRQ Publication No. 05-E016-2. Rockville, MD, 2005.*
<http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/menopause/menopaus.pdf>
und
National Institutes of Health *State-of-the-Science Conference Statement : Management of menopause-related symptoms. Ann Int Med 2005; 142: 1003–1013*
- 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
- MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. *Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (4): CD002978*
- Nelson HD. *Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. JAMA 2004; 291: 1610–1620*

4.3 Lebensqualität

4.3.1 Fragestellung

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

4.3.2 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)

4.3.3 Empfehlung

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

Leitlinien besserer Qualität: NZGG 2001, AKDÄ 2003, NAMS 2007
und HTA-Berichte: AHRQ 2005, DIMDI 2007

Explizite Angaben zum Einfluss von Hormontherapie auf gesundheitsbezogene oder allgemeine Lebensqualität werden in der Leitlinie der NZGG 2001 nicht gemacht. Es wird ausgeführt, dass Hitzewallungen die Lebensqualität reduzieren können (s. auch 4.2.1; Punkt „Treatment for other related symptoms; Seite 2 dieses Textes).

AKDÄ 2003

Die Ergebnisse der WHI-Studie zeigen, dass eine Östrogen-Gestagen-Therapie (s. Primärprävention der koronaren Herzerkrankung) nicht die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert (validiertes Erhebungsinstrument mit Erfassung von u. a. körperlichem Funktionszustand, Schmerz, Energie, Müdigkeit und sozialer Rolle). Nach drei Jahren wurden keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen gefunden, dies gilt auch für die 50- bis 59-jährigen Frauen. Bei den 50- bis 54-jährigen Frauen mit mindestens mittelgradigen Hitzewallungen wurde (nur) eine Abnahme der Hitzewallungen und eine Verbesserung der Schlafqualität gefunden (s. dort), andere Parameter der Lebensqualität (s. o.) blieben unbeeinflusst. In der HERS-Studie wurde nur bei den Frauen, die Hitzewallungen hatten, neben einer Abnahme dieser Beschwerden eine Verbesserung im Bereich der Indikatoren gefunden, die mentale Gesundheit abbilden. Das Erhebungsinstrument der HERS-Studie verwendete weniger, aber identische Items verglichen mit der WHI-Studie (s. a. Abschnitt „Zentralnervöse Symptome“). Die Ergebnisse beider Studien sollten auf dem Hintergrund der in beiden Studien evidenten Risiken kritisch bewertet werden.

Zusammenfassung Sexualität

Die zur Behandlung von Wechseljahrsbeschwerden zugelassenen Präparate sollten nicht primär bei Veränderungen der Sexualität/Libido eingesetzt werden. Im Kontext einer primär nichtmedikamentösen Therapie (z. B. Paartherapie) können Östrogene Symptome der urogenitalen Atrophisierung günstig beeinflussen. Diese sollten behandelt werden bei allen Frauen, die einen Behandlungswunsch bei negativer Eigenbewertung ihres Sexuallebens haben.

Kommentar

Die Leitlinie der AKDÄ 2003 konstatiert eine große Vielfalt von Faktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Studien. Es wird ausgeführt, dass sich weder im Östrogen-Gestagen-Arm der WHI-Studie noch in der HERS-Studie benannte Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperlicher Funktionszustand, Schmerz, Energie, Müdigkeit, soziale Rolle positiv veränderten. Die HERS-Studie (Östrogen-Gestagen) zeigte eine Verbesserung von Subdomänen (mentale Scores) bei Frauen mit Hitzewallungen, nicht bei denen ohne Hitzewallungen. In den randomisierten Placebo-kontrollierten WHI-Studien und der HERS-Studie wurden validierte Instrumente (keine so genannten menopausenspezifischen Instrumente) zur Erfassung definierter Domänen von Lebensqualität verwendet.

Leitlinien verminderter methodischer Qualität (Domäne 3, DELBI)

Kommentar

Die Leitlinie der AACE 2006 wird formuliert, dass das Ziel einer menopausalen Hormontherapie die Besserung von „Lebensqualitätssymptomen“ („quality-of-life-symptoms“) sei. Es wird nicht definiert, was dies ist.

Die Leitlinie der USPSTF 2002 enthält keine Angabe zu Effekten von Hormontherapie auf Lebensqualität.

Die Leitlinie der IMS 2007 formuliert, dass Lebensqualität und Sexualität Schlüsselfaktoren des Managements alternder Individuen seien; individualisierte Hormontherapie (einschließlich der Anwendung von Androgenen, wo angemessen) verbessere sowohl Sexualität als auch Lebensqualität. Bei Frauen mit bilateraler Ovariectomie oder Nebennierenrindenausfall habe die Hormonersatztherapie mit Androgenen signifikant positive Effekte, im Besonderen bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität und sexueller Funktion. Als „suggested reading“ wird u. a. eine Quelle angegeben, deren Titel den Begriff Lebensqualität enthält, es handelt sich bei dieser Referenz um ein weiteres Position Statement der IMS von 2006 zu Altern, Sexualität und Lebensqualität. Der Gesundheitsstatus wird als wichtige Determinante der Lebensqualität bezeichnet; deutliche Veränderungen der Lebensqualität durch hormonelle Veränderungen seien möglich. Alle Aussagen sind nicht referenziert.

Die Leitlinie der EMAS 2005 formuliert, dass Hormontherapie positive Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat. Hormontherapie habe positive Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie sexuelle Funktion (klinische Empfehlung Grad A, Klassifikationssystem angegeben ohne Quelle). Es wird ausgeführt, dass validierte Messungen der Lebensqualität essentiell seien. Frauen mit milden bis ausgeprägten klimakterischen Symptomen, mit geringem kardiovaskulärem Risiko und Hormontherapie für 2 Jahre könnten mehrere Monate für Lebensqualität, adjustierte Lebenserwartung gewinnen. Aussagen sind nicht referenziert. In der klinischen Praxis könne ein validiertes Instrument zum Selbstaussfüllen eingesetzt werden. Es wird ausgeführt, dass in einer Subpopulation einer WHI-Studie kein Einfluss einer Östrogen-Gestagen-Therapie auf subjektive allgemeine Gesundheit, Vitalität, mentale Gesundheit, depressive Symptome oder sexuelle Befriedigung ermittelt wurde, nur bei Schlafstörungen sei ein geringer positiver Effekt messbar gewesen. Diese Ergebnisse werden als kaum überraschend bewertet, da nur ein geringer Anteil der WHI-Studienpopulation menopausale Beschwerden gehabt habe. Alle Aussagen sind nicht referenziert, das Literaturverzeichnis besteht aus einer Referenz (Konsensuspapier EMAS von 2004).

HTA-Berichte

Nelson et al./AHRQ 2005

„Estrogens, in either opposed or unopposed regimens, is the most consistently effective therapy for vasomotor symptoms, and demonstrates benefit in most trials evaluating urogenital symptoms. Some, but not all, trials evaluating sleep, mood and depression, sexual function, and quality of life outcomes also report benefit with estrogen compared to placebo.“

Kommentar

In dem der obigen Zusammenfassung vorangestellten Text wird ausgeführt, dass manche, aber nicht alle kontrollierten klinischen Studien positive Effekte auf Lebensqualität berichten. Hier wurde auf vier Studien mit transdermalem Östradiol, zwei Studien mit oralem Östradiol und eine Studie mit veresterten Östrogenen hingewiesen, die Angaben zu einer verbesserten Lebensqualität, gemessen mit verschiedenen Instrumenten, in den jeweiligen Hormongruppen im Vergleich zu Placebo machten. Die Einschlusskriterien dieses HTA-Berichts waren andere als die der Reviews von Farquhar et al. 2005 und MacLennan et al. 2004. So wurden z. B. Studien mit nichtoralen Präparaten eingeschlossen sowie solche mit Laufzeit unter drei Monaten. Im Review MacLennan et al. 2004 wurden nur orale Östrogene untersucht und nur Studien mit einer Mindestlaufzeit von drei Monaten, im Review Farquhar et al. 2005 nur Studien mit Mindestlaufzeit von einem Jahr ohne präspezifizierte Präferenz der Anwendungsform des Östrogens oder des Gestagens. In einer der Arbeiten mit oraler Hormontherapie (insgesamt n = 42 Studienteilnehmerinnen), die nicht im Review von MacLennan et al. eingeschlossen wurde, aber bei Nelson et al. 2005 erwähnt wird, wurde der Kupperman-Score als Lebensqualitätsinstrument bewertet, dieser Score verbesserte sich signifikant in der oralen Hormongruppe (Derman et al. 1995, Referenz bei Nelson et al. 2005). In einer weiteren Studie, die ebenfalls nur bei Nelson et al. 2005 erwähnt wird, wurde in einer offenen zwölfwöchigen Studie mit 25 Studienteilnehmerinnen Lebensqualität erfasst, diese wurde unter oraler Hormontherapie als verbessert beschrieben, eine Vergleichsgruppe fehlte (Rebar et al. 2000, Referenz bei Nelson et al. 2005).

Eberhard et al./DIMDI 2007

Kommentar

In diesem Bericht wurden Beziehungen zwischen menopausaler Hormontherapie und Lebensqualität nicht systematisch bewertet.

Metaanalysen und systematische Reviews 2003 und jünger

Methodologie-Bewertung nach SIGN: ++
LoE 1a

Autoren, Jahr	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
Fragestellung	Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes (review).
Datenbanken, Suchstrategie	We searched the Cochrane Menstrual Disorders Group and Subfertility Group trials register (searched May 2002). This register is based on regular searches of MEDLINE, EMBASE, CINAHL, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PsycINFO, the handsearching of 20 relevant journals and conference proceedings, and searches of several key grey literature sources. We also contacted all relevant pharmaceutical companies, The Journal of the International Menopause Society and Climacteric. Original searches were performed in February 1998 and Novem-

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

	ber 2000. Updated searches were completed in May 2002.
Einschlusskriterien	Double-blind, randomised, placebo-controlled trials of oral HT for at least three months duration
Ausgewählte Studien	3 RCTs (für den Endpunkt quality of life)
Ergebnisse	There were data on quality of life assessment in only one study (Bech 1998). These data showed a small, non-significantly improved quality of life on HT compared to placebo therapy.
Schlussfolgerung der Autoren	keine Aussagen zu QoL (Abstrakt), keine Schlussfolgerungen
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)

Kommentar

Dieser systematische Review zu Hitzewallungen enthält auch Angaben zur Lebensqualität (als weiterer Endpunkt in Form des GHQ-11-Scores prädefiniert), allerdings sind Angaben dazu nur aus einer Studie extrahierbar. Diese eine Studie zeigt eine nicht signifikant gebesserte Lebensqualität in der oralen Hormongruppe im Vergleich zu Placebo.

Methodologie-Bewertung nach SIGN: ++
LoE 1a

Autoren, Jahr	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
Fragestellung	Longterm effects of hormone therapy in peri- and postmenopause
Datenbanken, Suchstrategie	Medline, EMBASE, Cochrane control register, Biological abstracts 1966–2004
Einschlusskriterien	Randomised double-blind trials of HT (oestrogens with or without progestogens) versus placebo, taken for at least one year by perimenopausal or postmenopausal women.
Ausgewählte Studien	3 RCTs (für den Endpunkt quality of life)
Ergebnisse	At one year, women taking combined continuous HT (CEE 0.625 mg + MPA 2.5 mg) reported a significant difference in quality of life change scores for two out of eight categories in the RAND 36 survey. These two categories were physical functioning (WMD 0.80 (95% CII 0.36 to 1.24) and role limitations due to physical problems (RR 1.40 [95% CI 0.30 to 2.50]). However after taking HT for three years there was no statistically significant difference between the groups in any categories (WHI 1998 [combined HT arm]). Haines 2003 found no statistically significant difference in overall quality of life change scores between women taking oestrogen-only HT (at moderate or moderate/high doses) and women taking placebo. The measure used was a modified version of the World Health Organisation Quality of Life rating scale (WHOQOL). Obel 1993 reported overall quality of life scores but did not report change scores nor their standard deviations. Results for this outcome are reported in the Other data section. There was no statistically significant difference between the active and placebo groups for this outcome.
Schlussfolgerung der Autoren	QoL ist weder in dieser Sektion noch im Abstrakt erwähnt
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)

Kommentar

Dieser systematische Review und Metaanalyse randomisierter kontrollierter doppelblinder Studien mit mindestens einjähriger Laufzeit resümiert, dass (je nach Studie unterschiedliche Parameter

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

von) Lebensqualität nicht durch Hormontherapien verbessert werden konnte. Eingeschlossen waren Studien mit unterschiedlichen oralen Östrogen, z. T. in Kombination mit unterschiedlichen Gestagenen.

Literatur

- New Zealand Guidelines Group: The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Best practice evidence-based guideline, Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185*
- Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zu „Hormontherapie im Klimakterium, 2003. http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf*
- 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*
- American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. AACE Guideline 2006. Endocrine Practice 2006; 12: 315–337*
- Nelson HD, Humphrey LL, LeBlanc E, Miller J, Takano L, Chan BKS, Nygren P, Allan JD, Teutsch SM. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy for Primary Prevention of Chronic Conditions. Summary of the evidence. 2002 (U. S. States Preventive Services Task Force, USPSTF). <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/hrt/hrtsum1.htm>*
- (Diese Quelle von 2002 ist Teil dieser Empfehlung: U.S. Preventive Services Task Force. Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Recommendation Statement. AHRQ Publication No. 05-0576, May 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/ht/htpostmenrs.htm>)*
- IMS. Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–194*
- Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; 51: 8–14*
- Nelson HD et al. Management of menopause-related symptoms. Evidence Report/Technology Assessment No. 120 AHRQ Publication No. 05-E016-2. Rockville, MD, 2005. <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/menopause/menopaus.pdf>*
- und
- National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement : Management of menopause-related symptoms. Ann Int Med 2005; 142: 1003–1013*
- 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*
- 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*
- 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*

15.ad 5 Urogenitale Symptome

G. Emons, K. König, E. Petri

5.1 Vulvovaginale Atrophie

5.1.1 Fragestellung

Beeinflusst die HT die vulvovaginale Atrophie?

5.1.2 Statement

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

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

5.1.3 Empfehlung

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

Leitlinien

NZGG 2001

Low dose topical estrogen administered either in cream or tablet form or by means of an estradiol-releasing ring is an effective treatment for symptoms of vaginal atrophy. For cream or tablets, the recommended regimen is daily for 3–4 weeks followed by once or twice a week.

Low potency oral estrogen (estriol) therapy is also effective but requires either the addition of progestogen or close monitoring of the endometrium. Tibolone has been shown to be effective for vaginal atrophy but is not currently available in New Zealand. A vaginal moisturiser, Replens, (not currently available in New Zealand) is an effective nonhormonal treatment which may offer some relief from vaginal dryness. Intravaginal estrogen therapy for 6–8 months results in reduced recurrence of urinary tract infection (UTI) in women susceptible to recurrent UTIs. Oral estrogen is not effective for the prevention of recurrent UTIs. There is insufficient or inconsistent evidence of benefit of oral or topical unopposed estrogen therapy for the treatment of urinary incontinence in postmenopausal women.

NZGG 2004

k. A.

Arzneimittelkommission 2003

Eine lokale Östrogentherapie kann eine vaginale Atrophie verbessern und kann der Prophylaxe und Therapie einer im Klimakterium neu aufgetretenen Dyspareunie dienen; die Sexualanamnese ist differentialdiagnostisch wesentlich. Sofern der Uterus nicht entfernt wurde, ist eine zusätzliche Gestagentherapie obligat, es sei denn, es wird ausschließlich eine vaginale Östrogentherapie angewendet. Wenn die betroffene Frau eine Hormonmedikation ablehnt oder eine Kontraindikation gegen eine Östrogenbehandlung besteht (z. B. östrogenabhängiger Tumor), kann die lokale Anwendung mit hormonfreien Gels/Cremes versucht werden.

U.S.P.S.T.F 2005

k. A.

NAMS 2007/2008

Almost all systemic and vaginal ET/EPT products are government approved for treating moderate to severe symptoms of vulvar and vaginal atrophy, such as vaginal dryness, dyspareunia, and atrophic vaginitis. When HT is considered solely for this indication, local (not systemic) vaginal ET is generally recommended.

NAMS 2007

The primary goals of vaginal atrophy management are to relieve symptoms and reverse atrophic anatomic changes. First-line therapies for women with vaginal atrophy include nonhormonal vaginal lubricants and moisturizers. For symptomatic vaginal atrophy that does not respond to nonhormonal vaginal lubricants and moisturizers, prescription therapy may be required. Randomized controlled trials in postmenopausal women, albeit limited, have shown that low-dose, local, pre-

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

scription vaginal estrogen delivery is effective and well tolerated for treating vaginal atrophy while limiting systemic absorption. All low-dose vaginal estrogen products approved in the United States for treating vaginal atrophy estradiol vaginal cream, CE vaginal cream, the estradiol vaginal ring, and the estradiol hemihydrate vaginal tablet are equally effective at the doses recommended in labeling. The choice is dependent on clinical experience and patient preference. Progestogen is generally not indicated when low-dose estrogen is administered locally for vaginal atrophy. If a woman is at high risk for endometrial cancer, is using a greater dose of vaginal ET, or is having symptoms (spotting, breakthrough bleeding), closer surveillance may be required. There are insufficient data to recommend annual endometrial surveillance in asymptomatic women using vaginal ET. Vaginal ET should be continued as long as distressful symptoms remain. For women treated for non-hormone-dependent cancer, management of vaginal atrophy is similar to that for women without a cancer history. For women with a history of hormone-dependent cancer, management recommendations are dependent upon each woman`s preference in consultation with her oncologist.

AACE 2006

k. A.

IMS 2007

k. A.

EMAS 2005

Symptoms such as vaginal dryness, soreness, dyspareunia, recurrent vaginitis and cystitis from colonic germs, post coital cystitis, nocturia, urinary frequency and urgency respond well to estrogens (Grade A recommendation). Improvement may take several months and in cases of severe atrophy, initial combination of EPT and local therapy may be followed by local therapy alone, which may be given topically. Long-term treatment is often required as symptoms can recur on cessation of therapy. Systemic risks have not been identified with local low-potency/low-dose estrogens.

Metaanalysen und systematische Reviews

Autor, Jahr	Suckling, J, Lethaby A, Kennedy R: Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2003; (4): CD001500
Fragestellung	The objective of this review was to compare the effectiveness, safety and acceptability of oestrogenic preparations for women who suffer from vaginal atrophy.
Datenbanken/ Suchstrategie	Cochrane Menstrual Disorder and Subfertility Group Register, Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, Current Contents, Biological abstracts, Social Sciences Index, Psychinfo, CINAHL
Einschlusskriterien	The inclusion criteria were randomised comparisons of oestrogenic preparations administered intravaginally in postmenopausal women for the treatment of symptoms resulting from vaginal atrophy or vaginitis.
Ausgewählte Studien	19 RCTs
Ergebnisse	Nineteen trials with 4162 women were included in this review. The overall quality of the studies was good, although not all trials measured the same outcomes. All trials measured efficacy ,with various outcome measures. When comparing the efficacy of different oestrogenic preparations (in the form of creams, pessaries, tablets and the oestradiol-releasing vaginal ring) in relieving the symptoms of vaginal atrophy, results indicated significant findings favouring the cream, ring, and tablets when compared to placebo and non-hormonal gel.

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

	Fourteen trials compared safety. Four looked at hyperplasia, four looked at endometrial overstimulation and seven looked at adverse effects. One trial showed significant adverse effects of the cream (conjugated equine oestrogen) when compared to tablets (oestradiol) which included uterine bleeding, breast pain and perineal pain (1 RCT; OR 0.18, 95% CI 0.07 to 0.50). Two trials showed significant endometrial overstimulation as evaluated by a progestagen challenge test with the cream (conjugated equine oestrogen) group when compared to the ring (OR 0.29, 95% CI 0.11 to 0.78). Although not statistically significant there was a 2% incidence of simple hyperplasia in the ring group when compared to the cream (conjugated equine oestrogen) and 4% incidence of hyperplasia (one simple, one complex) in the cream group (conjugated equine oestrogen) when compared to the tablet (oestradiol).
Schlussfolgerung der Autoren	When comparing the efficacy of different oestrogenic preparations in relieving the symptoms of vaginal atrophy, results indicated significant findings favouring the cream, ring and tablets when compared to placebo and nonhormonal gel.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)
Autor, Jahr	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. <i>Obstet Gynecol</i> 1998; 92: 722–727
Fragestellung	To evaluate the efficacy of estrogen therapy in the treatment of postmenopausal women with symptoms and signs associated with urogenital atrophy, by meta-analysis of available data.
Datenbanken/ Suchstrategie	Excerpta Medica, Biosis, MEDLINE, and hand search
Einschlusskriterien	Criteria for inclusion were English-language articles, peer-reviewed original publications, and urogenital atrophy assessed by at least one of the following outcomes: patient symptoms, physician report, pH, or cytologic change. Data had to allow comparison between treated and control groups in controlled trials or an estimated change from baseline in uncontrolled series. Meta-analytic methods were applied separately to controlled clinical trials and uncontrolled studies.
Ausgewählte Studien	Of the 77 relevant articles reviewed, nine contained ten randomized controlled trials. Meta-analysis of these using the Stouffer method revealed a statistically significant benefit of estrogen therapy for all outcomes studied. In 54 uncontrolled case series, the patient symptoms were treated by 24 different treatment modalities. All routes of administration appeared to be effective and maximum benefit was obtained between 1 and 3 months after the start of treatment. As expected, the least systemic absorption of estrogen was seen with estriol (administered orally or vaginally), then vaginal estradiol as measured by pretherapy and posttherapy serum estradiol and estrone.
Ergebnisse	
Schlussfolgerung der Autoren	Estrogen is efficacious in the treatment of urogenital atrophy and low-dose vaginal estradiol preparations are as effective as systemic estrogen therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)

Gesamtbewertung

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

Die Leitlinien, insbesondere die qualitativ guten, kommen unter Berücksichtigung der bis zur Erstellung publizierten Originalarbeiten übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass die HT zur Therapie der Vaginalatrophie geeignet ist. Es wird die topische Therapie favorisiert.

Die Metaanalyse von Suckling et al. 2007 ist die wesentliche Grundlage für Statement und Empfehlung.

Literatur

- 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*
http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf
- Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis.*
http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
- U.S. Preventive Services Task Force. Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Recommendation Statement. AHRQ Publication No. 05-0576, May 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.*
<http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/ht/htpostmenrs.htm>
- 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*
- North American Menopause Society (NAMS Board). Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. July 2008 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584–603*
- American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. AACE Guideline 2006. Endocrine Practice 2006; 12: 315–337*
- International Menopause Society (IMS Board). IMS Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–194*
- European Menopause and Andropause Society (EMAS Board). EMAS 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; 51: 8–14*
- Suckling, J, Lethaby A, Kennedy R: Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2003; (4): CD001500*
- 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*

5.2. Harninkontinenz

5.2.1 Fragestellungen

Beeinflusst die HT die Entstehung einer Harninkontinenz?

Beeinflusst die HT eine bestehende Harninkontinenz?

5.2.2 Statement

Eine orale HT hat einen negativen Effekt auf die Harninkontinenz. (LoE1a)

Ein eindeutiger positiver Effekt einer lokalen und transdermalen Therapie konnte nicht gezeigt werden. (LoE1a)

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

5.2.3 Empfehlung

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

LeitlinienNZGG 2001

There is insufficient or inconsistent evidence of benefit of oral or topical unopposed estrogen therapy for the treatment of urinary incontinence in postmenopausal women.

Oral estrogen is not effective for the prevention of recurrent UTIs. Intravaginal estrogen therapy for 6 to 8 months results in reduced recurrence of UTIs in women susceptible to recurrent UTIs.

NZGG 2004

Low dose topical ERT administered either in cream or pessary form or by means of an estradiol-releasing ring is an effective treatment for symptoms of vaginal dryness. For cream or pessaries, the recommended regimen is daily for 3 to 4 weeks followed by once or twice a week.*A Low potency oral estrogen (estriol) therapy is also effective but requires either the addition of progestogen or close monitoring of the endometrium.*ATibolone has been shown to be effective for vaginal dryness but is not currently available in New Zealand. The potential harms of treatment have not yet been thoroughly assessed with long-term randomised (> 2 years) trials.†BA vaginal moisturiser, Replens, is an effective non-hormonal treatment which may offer some relief from vaginal dryness.B Topical ERT for 6 to 8 months results in reduced recurrence of urinary tract infections (UTIs) in women susceptible to recurrent UTIs.B Oral ERT is not effective for the prevention of recurrent UTIs. There is insufficient or inconsistent evidence of benefit of oral or topical ERT for the treatment of urinary incontinence in postmenopausal women.

Arzneimittelkommission 2003

Die derzeitige Datenlage stützt den Einsatz von Östrogenen bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen zur Reduktion von Harnwegsinfekten nicht. Bei Diagnostik und Therapie ist gemäß den allgemeinen urologisch-nephrologischen Maßgaben (Blasenvorfall, neurogene Blasenentleerungsstörungen, z. B. durch Diabetes mellitus) zu verfahren. Bei Harninkontinenz sollte eher keine Besserung durch eine Östrogentherapie erwartet werden. Die Möglichkeiten der nichtpharmakologischen Therapie (Übungen zur Stärkung der Beckenbodenmuskulatur) sowie der spezifischen Pharmakotherapie (z. B. Muskarinrezeptorantagonisten bei Dranginkontinenz) und operative Verfahren sollten erwogen werden (siehe jeweils entsprechende Literatur/Empfehlungen). Der angestrebte Nutzen jeder Östrogentherapie muss ins Verhältnis gesetzt werden zu den Risiken, die auch bei kurzzeitiger Therapie zu Therapiebeginn auftreten können: thromboembolische/kardiovaskuläre Ereignisse (s. Abschnitt „Kardiovaskuläre Erkrankungen“).

NAMS 2007

k. A.

AACE 2006

k. A.

IMS 2007

Symptoms such as vaginal dryness, soreness, dyspareunia, urinary frequency and urgency are extremely common in postmenopausal women. Incontinence in women seems to increase with age, from 3–5% at age 20, 8–9% at age 30 and 12–15% at age 50. However, there is a huge inter-individual as well as intra-individual sensitivity to these changes, and symptoms and signs of urogenital aging are therefore highly variable within an individual as well as between individuals. The loss of lubrication and glandular functions severely impairs sexual desire. Treatment of this condition improves quality of life, not only for the woman but also for her partner. Urogenital symptoms respond well to estrogens. Long-term treatment is often required as symptoms can recur on cessation of therapy. Systemic risks have not been identified with local low-potency/low-dose estro-

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

gens. Use of systemic hormone therapy does not seem to prevent urinary incontinence. Antimuscarinic drugs combined with local estrogens constitute first-line treatment in women with urge incontinence and/or overactive bladder. Surgery remains the prime option for perimenopausal women with pure stress incontinence in whom hormone therapy may even worsen the situation.

EMAS 2005

k. A.

Metaanalysen und systematische Reviews

Autor, Jahr	Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev 2003; (2): CD001405
Fragestellung	To asses the effects of oestrogens used for the treatment of urinary incontinence.
Datenbanken/ Suchstrategie	Cochrane Incontinence Group trials register
Einschlusskriterien	Randomised or quasi-randomised controlled trials that included oestrogens in at least one arm, in women with symptomatic or urodynamic diagnoses of stress, urge or mixed incontinence or other urinary symptoms.
Ausgewählte Studien	28 RCTs
Ergebnisse	Twenty eight trials were identified which included 2926 women. Sample sizes ranged from 16 to 1525. The trials used varying combinations of type of oestrogen, dose, duration of treatment and length of follow up. Outcome data were not reported consistently and were available for only a minority of trials. In the 15 trials that compared oestrogen with placebo, 374 women received oestrogen and 344 placebo. Subjective impression of cure was higher amongst those treated with oestrogen for all categories of incontinence (36/101, 36% versus 20/96, 21%; RR for cure 1.61, 95% CI: 1.04 to 2.49). When subjective cure and improvement were considered together, a statistically higher cure and improvement rate was shown for both urge (35/61, 57% versus 16/58, 28% on placebo) and stress (46/107, 43% versus 29/109, 27%) incontinence. For women with urge incontinence, the chance of cure or improvement was approximately a quarter higher again than in women with stress incontinence. Taking all trials together, the data suggested that about 50% of women treated with oestrogen were cured or improved compared with about 25% on placebo. Overall, there were around 1 to 2 fewer voids in 24 hours amongst women treated with oestrogen. The effect again appeared to be larger amongst women with urge incontinence. There were no statistically significant differences in respect of frequency, nocturia or urgency. No serious adverse events were reported although some women experienced vaginal spotting, breast tenderness or nausea. In a large trial conducted amongst women with heart disease, data from a subset who had incontinence suggested that women treated with a combination of oestrogen and a progestogen had lower subjective cure or improvement rates compared to the placebo group (RR 0.85, 95% CI 0.76 to 0.95).
Schlussfolgerung der Autoren	Oestrogen treatment can improve or cure incontinence and the evidence suggests that is more likely with urge incontinence. There was little evidence from the trials after oestrogen treatment had finished and none about long-term effects. Combined oestrogen and progesterone appeared to reduce the likelihood of cure or improvement. There were too few datta to address reliably other aspects of oestrogen therapy such as oestrogen type, dose and route

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

	of administration.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)
Autor, Jahr	Latte PM, Foon R, Khan K. Nonsurgical treatment of stress urinary incontinence (SUI): grading of evidence in systematic reviews. BJOG 2008; 115: 435–444
Fragestellung	To determine if the quality and results of existing system. Reviews on conservative treatment of stress urinary incontinence can underpin evidence-based recommendations for practice.
Datenbanken/ Suchstrategie	Pubmed, Medline, CINAHI, Biomed, Psychoinfo, Cochrane Library, National Library for Health, thr National Research Register
Einschlusskriterien	Two reviewers independently selected systematic review articles in which a publicly available database was searched for randomised trials on conservative treatment of SUI and assessed them for quality of methods and results (OR and 95% CIs). The extracted information was used to classify strength of evidence as per the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system.
Ausgewählte Studien	3 syst. Reviews
Ergebnisse	Effectiveness HT vs. Placebo: OR 1.19 (CI 0.61–2.31)
Schlussfolgerung der Autoren	Systematic reviews of conservative treatments of SUI are not always suitable to generate robust recommendations for practice as they are weak in methodological quality or lack power to produce reliable results.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)
Autor, Jahr	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
Fragestellung	To synthesize evidence of management of urinary incontinence in women.
Datenbanken/ Suchstrategie	Medline, CINAHL, Cochrane Library
Einschlusskriterien	Using standardized protocols, reviewers abstracted cases of continence, improvement of urinary incontinence, and prevalence of urinary incontinence to calculate risk difference.
Ausgewählte Studien	17 RCTs (oral HT) 5 RCTs (transdermal, vaginal HT)
Ergebnisse	Oral hormone administration increased rates of UI compared with placebo. Transdermal or vaginal administration of estrogen resulted in inconsistent improvement in UI.
Schlussfolgerung der Autoren	The effects of electrostimulation, medical devices, injectable bulking agents, and local estrogen therapy were inconsistent.
Evidenzgrad , Methodik	LoE 1a, + (SIGN)
Autor, Jahr	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
Fragestellung	Estrogen therapy and urinary incontinence: what is the evidence and what do we tell our patients?
Datenbanken/ Suchstrategie	k. A.
Einschlusskriterien	k. A.
Ausgewählte Studien	12 RCTs (oral estrogen), 4 RCTs (local estrogen)
Ergebnisse	k. A.
Schlussfolgerung der Autoren	The current level 1 evidence suggests that rather than having a beneficial effect on urinary incontinence, estrogen treatment increases the risk of new onset incontinence in previously continent

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

	women and worsened incontinence in women with pre-existing incontinence. While it may be appropriate to counsel women that using hormone therapy for bothersome menopausal symptoms may increase their risk of developing incontinence or make incontinence worse, the absolute risk of this is small (overall incidence of 1.6% per year or an increase in frequency of incontinence by about 1 episode per week) and appears to be reversible with the cessation of hormone therapy. However, the best evidence to date tells us that any estrogen given by any route of administration should not be prescribed for the treatment of stress or urge incontinence in post-menopausal women.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, – (SIGN)

Gesamtbewertung

Die qualitativ guten Leitlinien kommen zu dem Schluss, dass die HT nicht zu einer Verbesserung der Harninkontinenz führt.

Die qualitativ guten Metaanalysen (nach 2003 publiziert) zeigen keinen Effekt oder eine Verschlechterung der Harninkontinenz nach Anwendung einer HT (systemisch oder lokal). Die Metaanalyse von Moehrer et al. 2003 kommt zu dem Resultat, dass die ET die Inkontinenz verbessern kann, insbesondere die Urge-Inkontinenz.

Literatur

- 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*
http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf
- Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis.*
http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
- 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*
- American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. AACE Guideline 2006. Endocrine Practice 2006; 12: 315–337*
- International Menopause Society (IMS Board). IMS Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–194*
- European Menopause and Andropause Society (EMAS Board). EMAS 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; 51: 8–14*
- Latte PM, Foon R, Khan K. Nonsurgical treatment of stress urinary incontinence (SUI): grading of evidence in systematic reviews. BJOG 2008; 115: 435–444*
- Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev 2003; (2): CD001405*
- 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*
- 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*

5.3 Rezidivierende Harnwegsinfekte**5.3.1 Fragestellung**

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

5.3.2 Statement

Eine orale HT ist zur Prävention rezidivierender HWI nicht geeignet. (LoE1a)

Eine vaginale Östrogenbehandlung ist wirksam. LoE 2a

5.3.3 Empfehlung

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

Leitlinien

NAMS 2008

Local ET may benefit some women with urge incontinence who have vaginal atrophy. Whether ET by any route is effective in treating overactive bladder is unclear. There is controversy as to whether local ET can improve certain cases of pure stress incontinence. On the other hand, systemic HT may worsen or provoke stress incontinence, perhaps related to changes in uterine volume or periurethral collagen. The use of local ET may help reduce the risk of recurrent urinary tract infection (UTI) by a direct proliferative effect on the urethra and bladder epithelia helping to restore the acidic environment and normal lactobacillus-predominant flora of the vagina, thus discouraging colonization of the vagina by pathogens associated with UTL. Clinically, only ET administered by the vaginal route has been shown in an RCT to be effective in reducing the risk of recurrent UTI. However, no ET/EPT product has regulatory agency approval for any urinary health indication.

NZGG 2001

More consistent evidence is found in two trials assessing efficacy of intravaginal estrogen. In one trial, an 8-month intervention with vaginal estriol in women with recurrent UTI resulted in 0.5 episodes of infection per person-year in the treated group, compared with 5.9 episodes per person-year in the controls (106 [1+]). Corresponding improvements in risk factors (pH, bacterial flora) for UTI were also seen. A more recent study of vaginal estrogen found that the estradiol-releasing vaginalring (Estring) significantly prolonged the time to next recurrence of UTIs in women with recurrent UTIs and decreased the number of recurrences per year (45% of the Estring group remained symptom free after 9 months of treatment vs 20% of the untreated group) (107 [1+]).

Metaanalysen und systematische Reviews

Autor, Jahr	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
Fragestellung	To estimate the efficacy and safety of oral and vaginal oestrogens for preventing RUTI in postmenopausal women.
Datenbanken/ Suchstrategie	Cochrane renal groups register, CENTRAL, EMBASE
Einschlusskriterien	Randomised controlled trials (RCTs) in which postmenopausal women (more than 12 months since last menstrual period) diagnosed with RUTI received any type of oestrogen (oral , vaginal) versus placebo or any other intervention were included.
Ausgewählte Studien	9 RCTs
Ergebnisse	Nine studies (3345 women) were included. Oral oestrogens did not reduce UTI compared to placebo (4 studies, 2798 women: RR 1.08, 95% CI 0.88 to 1.33). Vaginal oestrogens versus placebo reduced the number of women with UTIs in two small studies using different application methods. The RR for one was 0.25 (95% CI 0.13 to 0.50) and 0.64 (95% CI

	0.47 to 0.86) in the second. Two studies compared oral antibiotics versus vaginal oestrogens (cream [1], pessaries [1]). There was very significant heterogeneity and the results could not be pooled. Vaginal cream reduced the proportion of UTIs compared to antibiotics in one study and in the second study antibiotics were superior to vaginal pessaries. Adverse events for vaginal oestrogens were breast tenderness, vaginal bleeding or spotting, nonphysiologic discharge, vaginal irritation, burning and itching.
Schlussfolgerung der Autoren	Based on only two studies comparing vaginal oestrogens to placebo, vaginal oestrogens reduced the number of UTIs in postmenopausal women with RUTI, however this varied according to the type of oestrogen used and the treatment duration.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)

Gesamtbewertung

Die Resultate und Schlussfolgerungen dieser qualitativ hochwertigen Metaanalyse sind Grundlage für Statement und Empfehlung.

Literatur

North American Menopause Society (NAMS Board). Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. July 2008 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584–603

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

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

15.ad 6 Bewegungsapparat und Knochenstoffwechsel

P. Hadji, L. Kiesel

6.1 Fragestellung

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

6.2 Statement

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

6.3 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)

Leitlinien

Aus den folgenden Leitlinien (siehe Tab. mit DELBI-Bewertung) wurden, wenn vorhanden, die relevanten Statements oder, falls nicht vorhanden, Texte zitiert, die zu der Assoziation HT und Risiko an einer osteoporoseassoziierten Fraktur zu Erkranken Stellung nehmen.

DVO S3-Leitlinien 2006

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

Empfehlungsgrad A für die fraktursenkende Wirkung einer Kombinationstherapie mit Östrogenen und Gestagenen sowie eine Östrogenmonotherapie. Aufgrund des individuell unterschiedlichen, gesamt gesehenen jedoch ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses sowie der geänderten Zulassungsbedingungen kann eine Kombinationstherapie mit Östrogenen und Gestagenen bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko nur ausnahmsweise zur Frakturprävention empfohlen werden. Im Gegensatz hierzu ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Östrogen-Monotherapie ausgeglichen. (Empfehlungsgrad B)

NZGG 2004

In postmenopausal women aged 50 to 79 years, combined HRT reverts bone loss and decreases fractures. In this group of women, the estimated absolute risk of hip fractures is 15 per 10,000 women per year in non-users compared to 10 per 10,000 women per year in users of HRT (averaged over 5 years) (Recommendation A) There is insufficient evidence of the effects of ERT on the reduction of fractures.

NZGG 2001

HRT has positive effects on bone density in postmenopausal women whether or not they have osteoporosis. (Recommendation A) Maintaining HRT use decreases the risk of vertebral fractures in women in the first decade after the surgical menopause. Maintaining HRT use decreases the risk of non-vertebral fractures in early postmenopausal women. Maintaining HRT use decreases the risk of vertebral fractures in women with established osteoporosis. (Recommendation B) The optimum timing for any agent used for osteoporosis prevention may be when a woman is in her 60s and 70s when fracture risk is rapidly increasing, rather than in her 50s when fracture risk is relatively low (Recommendation D).

Arzneimittelkommission 2003

Die mit 16608 ganz überwiegend als gesund anzusehenden postmenopausalen Frauen durchgeführte prospektive, randomisierte Placebo-kontrollierte WHI-Studie (The Women's Health Initiative Study Group, 1998216) zeigte, dass eine Kombination aus konjugierten equinen Östrogenen 0,625 mg und Medroxyprogesteronacetat 2,5 mg, beides jeweils täglich, eine Frakturreduktion bewirkt. Die Fallzahlberechnung der WHI-Studie stützte sich auf den sekundären Endpunkt „alle Frakturen“, nicht auf Schenkelhals-, Wirbelkörper- oder andere Frakturen, um einen Effekt mit hinreichender Trennschärfe (power) nachweisen zu können. In absoluten Risiken ausgedrückt, traten im medianen Beobachtungszeitraum von 5,2 Jahren fünf Schenkelhalsfrakturen weniger pro 10000 hormonell behandelte Frauen und Anwendungsjahr im Vergleich zur Placebogruppe auf. Für Wirbelkörperfrakturen ergab sich ein ähnlich reduziertes Risiko. Die jeweiligen Unterschiede gegenüber Placebo waren nur beim Endpunkt „alle Frakturen“ auch bei Betrachtung der adjustierten Konfidenzintervalle noch signifikant.

NAMS 2007

There is strong evidence of the efficacy of ET/EPT in reducing the risk of postmenopausal osteoporotic fracture. Many ET/EPT products are government approved for prevention of postmenopausal osteoporosis through long-term treatment. For women who require drug therapy for osteoporosis risk reduction (including women at high risk of fracture during the next 5–10 y), ET/EPT can be considered an option, weighing its risks and benefits as well as those of other government-approved products. For the woman for whom, in her own opinion, the benefits of menopause symptom relief outweigh risks, notably after failing an attempt to stop HT. For women who are at high risk of osteoporotic fracture and also have moderate severe menopause symptoms. For further prevention of bone loss in the woman with established reduction in bone mass when alternate therapies are not appropriate for that woman or cause side effects or when the outcomes of the extended use of alternate therapies are unknown.

U.S.P.S.T.F 2005

Good evidence from observational studies and randomized clinical trials demonstrates that estrogen therapy increases bone density and reduces the risk for fractures. The combined estrogen–progestin arm of the Women’s Health Initiative (WHI) trial (5), a fair-quality study, found significant reductions in total fracture risk (hazard ratio [HR], 0.76 [adjusted 95% CI 0.63 to 0.92]) among healthy women taking estrogen and progestin. This arm of the WHI trial also showed reductions for hip and vertebral fracture, although these did not achieve statistical significance (5). (In its analysis, the USPSTF used nominal 95% CIs for the primary outcomes and adjusted 95% CIs for all secondary outcomes.) The estrogen-only arm of the WHI trial also reported decreased risk for hip and vertebral fracture, which also did not reach statistical significance (6). A meta-analysis of 22 trials of estrogen reported an overall 27% reduction in non-vertebral fractures (relative risk [RR], 0.73 [CI 0.56 to 0.94]), although the quality of individual studies varied (7). Overall, a good-quality body of evidence supports the efficacy of hormone therapy in increasing bone density and decreasing fracture risk.

AACE 2006

Data from multiple RCTs substantiate the efficacy of estrogens in preserving bone mass and, less consistently, preventing fractures (LOE 1). The Women’s Health Initiative (WHI) was the first large clinical trial to show a significant reduction in osteoporosis-related fractures, including hip and vertebral fractures (2). Approximately 85% of osteoporotic fractures detected in the WHI trial were non-vertebral and non-hip fractures (LOE 1). The beneficial effects of HT on bone protection persist, even with doses of estrogen below those commonly used for relief of symptoms (LOE 2c). The decision to use estrogen for the prevention and treatment of osteoporosis should be made by the patient and her physician in the context of her age, symptoms, and other risk factors (grade B). Comment: Because other non hormonal therapy is available for osteoporosis, use of estrogen should be considered with global risk-to benefit potential in mind. Each patient should be appropriately monitored with use of dual-energy x-ray absorptiometry as well as known clinical factors of fracture risk to determine the adequacy of an administered dose of estrogen (grade A).

IMS 2007

Overall, HRT is effective in the prevention of all osteoporosis-related fractures, even in patients at low risk of fracture (Recommendation A). Although no head-to-head studies have compared HRT to Bisphosphonates in terms of fracture reduction, there is no evidence to suggest that Bisphosphonates or any other antiresorptive therapy is superior to HRT. It is therefore suggested that, in 50–59-year-old postmenopausal women, HRT is a cost-effective first-line treatment in the prevention of osteoporotic fractures. Even lower than standard-dose preparations maintain a positive influence on bone indices such as bone mineral density (Recommendation A). HRT has a positive effect on osteoarthritis and the integrity of intervertebral disks.

EMAS 2005

There is evidence from RCTs that both ET and EPT reduce the risk of fractures of both spine and hip as well as other osteoporotic fractures. The most recent epidemiological studies suggest that HRT is an effective method of preventing fracture in all age groups of women who are at increased osteoporosis risk (Recommendation A). Whilst alternatives to HRT use are available and may in general be preferable for the long-term treatment of osteoporosis in elderly women, HRT may still remain the best option for osteoporosis prevention, particularly in younger and/or symptomatic women. Established alternative treatments have not been shown to have the same beneficial effects of HRT in younger women with increased risk rather than established disease. Extended HRT use may be considered appropriate in such women. Lower doses than previously believed necessary are now proving effective.

Bewertung

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

Die S3-Leitlinie des DVO (2006) ist die zurzeit qualitativ hochwertigste sowie aktuellste Leitlinie, in Bezug auf die angegebene Literatursammlung, zu dieser Fragestellung. Diese von der AWMF anerkannte S3-Leitlinie erfüllt alle methodisch notwendigen Voraussetzungen.

Die qualitativ gute Leitlinie NZGG 2001 bewertet die Datenlage zur HT und Frakturrisiko umfangreich. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine HT einen positiven Einfluss auf die Knochendichte hat sowie signifikant die Inzidenz osteoporoseassoziierter Frakturen (vertebrale sowie nonvertebrale Frakturen) reduziert. Kritisch anzumerken ist jedoch das Datum der Entstehung noch weit vor der Publikation der WHI-Studie.

Die NZGG 2004 ist aufgrund der fehlenden systematischen Literatursuche nach 2001 weniger gut als die NZGG-Leitlinie von 2001. Sie wurde als Reaktion auf die Daten der WHI entwickelt und beinhaltet die Bewertung der WHI sowie großer Studien, die nach 2001 publiziert wurden. Sie bestätigt den positiven Einfluss einer HT auf die Knochendichte und die signifikante Reduktion der Inzidenz osteoporoseassoziierter Frakturen (vertebrale sowie nonvertebrale Frakturen).

Das NAMS-Statement, welches als qualitativ gut zu bewerten ist, macht differenziertere Aussagen zur Assoziation zwischen HT und Frakturrisiko. Es wird zu den WHI-Daten für die HT und ET Stellung bezogen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine HT/ET einen positiven Einfluss auf die Knochendichte hat sowie signifikant die Inzidenz osteoporoseassoziierter Frakturen (vertebrale sowie nonvertebrale Frakturen) reduziert. Für Frauen mit einem erhöhten Frakturrisiko kann auch eine Langzeittherapie mit HT/ET nach individueller Nutzen-Risiko-Bewertung unter Berücksichtigung von alternativen Therapien angewendet werden. Unter einer bereits durchgeführten HT/ET besteht in der Regel eine ausreichende Osteoporoseprävention.

Die USPSTF hat 2005 eine qualitativ weniger gute Leitlinie publiziert, die auf der Basis von WHI, HERS und Daten aus Beobachtungsstudien zu der Schlussfolgerung kommt, dass eine HT/ET einen positiven Einfluss auf die Knochendichte hat sowie signifikant die Inzidenz osteoporoseassoziierter Frakturen (vertebrale sowie nonvertebrale Frakturen) reduziert.

Die AACE 2006 bewertet ebenfalls besonders auf der Basis der WHI-Studie, dass eine HT/ET einen positiven Einfluss auf die Knochendichte hat sowie signifikant die Inzidenz osteoporoseassoziierter Frakturen (vertebrale sowie nonvertebrale Frakturen) reduziert. Es wird weiterhin darauf hingewiesen, dass auch deutlich niedrigere Dosen einen präventiven Einfluss haben. Für Frauen mit einem erhöhten Frakturrisiko kann nach individueller Nutzen-Risiko-Bewertung unter Berücksichtigung von alternativen Therapien eine HT/ET angewendet werden.

In der IMS 2007, einer qualitativ weniger guten Leitlinie, werden umfangreiche Aussagen zur HT und Frakturrisiko gemacht. Auch hier kommen die Autoren zum Schluss, dass eine HT/ET einen positiven Einfluss auf die Knochendichte hat sowie signifikant die Inzidenz osteoporoseassoziierter Frakturen (vertebrale sowie nonvertebrale Frakturen) reduziert. Aufgrund der aktuellen Datenlage sowie fehlender direkter Vergleichsstudien ist zurzeit nicht davon auszugehen, dass alternative Therapien einer HT/ET überlegen sind. Insbesondere bei postmenopausalen Frauen zwischen dem 50–60. Lebensjahr stellt eine HT/ET eine kosteneffektive Prävention dar. Es wird weiterhin darauf hingewiesen, dass auch deutlich niedrigere Dosen einen präventiven Einfluss haben.

Die EMAS publiziert eine qualitativ weniger gute Leitlinie mit regelmäßigen Updates. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass eine HT/ET signifikant die Inzidenz osteoporoseassoziierter Frakturen (vertebrale sowie nonvertebrale Frakturen) in allen Altersgruppen reduziert. Während bei älteren Frauen alternative Langzeittherapien zur Verfügung stehen, ist eine HT/ET die beste Option zur Osteoporoseprävention für jüngere Frauen, insbesondere wenn zusätzlich klimakterische Beschwerden bestehen, da bei diesen Frauen keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit von alternativen Therapien vorliegt. Auch niedrigere Dosen haben bereits einen präventiven Einfluss.

Gesamtbewertung der Leitlinien: Zusammenfassend kommen alle Leitlinien übereinstimmend zu der Schlussfolgerung, dass eine HT/ET signifikant die Inzidenz osteoporoseassoziierter Frakturen (vertebrale sowie nonvertebrale Frakturen) in allen Altersgruppen reduziert. Viele Leitlinien machen Angaben zur Bedeutung von Anwendungsdauer sowie des optimalen Anwendungsalters

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

(früh postmenopausal). Des Weiteren wird auch auf neuere RCTs hingewiesen, die auch bei niedrigeren Dosen effektiv zu sein scheinen (nur in Bezug auf Surrogatparameter, BMD/Knochenmarker).

Klassifizierung der Evidenzgrade nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine, 2001. Bewertung der Metaanalysen und system. Reviews nach den SIGN-Kriterien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2004.

Evidenztabellen

Autor, Jahr	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
Fragestellung	Gegenstand der Leitlinie sind Prävention, Diagnose und Therapie der primären Osteoporose der postmenopausalen Frau und des älteren Mannes.
Datenbanken	Gesucht wurde über folgende elektronische Datenbanken, Suchmaschinen und Internet-Quellen: Datenbanken: Leitlinien-Datenbank der ÄZQ (http://www.leitlinien.de); Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/enter) mit Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Database und Database of Reviews of Effectiveness (DARE); Datenbanken der International Society of Technology Assessment in Health Care (http://www.istahc.org), der International Network of Agencies for Health Technology (http://www.inahta.org) und des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (http://www.dimdi.de); Medline (Pubmed). Internet Seiten: http://www.aatm.es (Catalan Agency for Health Technology Assessment); http://www.ama-assc.org (American Medical Association); http://www.ccohta.ca (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment); http://www.nzgg.org.nz (New Zealand Guidelines Group); http://www.rcplondon.ac.uk (Royal College of Physicians); http://www.sign.ac.uk (Scottish Intercollegiate Guidelines Network); http://www.arznei-telegramm.de ; http://www.evidence.de (Leitlinien-Netzwerk der Universität Witten-Herdecke).
Einschlusskriterien	Die Recherche erstreckte sich vorrangig auf vorhandene Leitlinien, systematische Reviews, Health-Technology-Assessment- (HTA-)Berichte, Metaanalysen und randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) die seit 1996 veröffentlicht bzw. auf den neuesten Stand gebracht wurden.
Ausgewählte Studien	
Ergebnisse	Die in Bezug auf eine Fraktursenkung am besten belegten medikamentösen Therapieoptionen bei der <u>postmenopausalen Frau</u> sind <u>Alendronat</u> , <u>Östrogene</u> , <u>Ibandronat</u> , <u>Raloxifen</u> , <u>Risedronat</u> , <u>Strontium Ranelat</u> und <u>Teriparatid</u> . Für alle genannten Präparate ist eine Verminderung von Wirbelkörperfrakturen nach 3 Jahren in ähnlichem Umfang nachgewiesen (A). Für Alendronat (A), Östrogene (A), Risedronat (A), Strontium Ranelat (A) und Teriparatid (B) ist auch eine Verminderung peripherer Frakturen nachgewiesen.
Schlussfolgerungen	Außerhalb der Indikation der vasomotorischen Symptome kann eine Kombinationstherapie mit Östrogenen und Gestagenen bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko aufgrund des individuell unterschiedlichen, gesamt gesehenen jedoch ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses nur <u>ausnahmsweise</u> zur Frakturprävention empfohlen werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Östrogen-Monotherapie ist ausgeglichen. Beide Therapieprinzipien sind nur bei <u>Unverträglichkeit</u> oder <u>Kontraindikationen</u> gegenüber den anderen oben genannten Osteoporosetherapeutika unter sorgfältiger individueller Abwägung von Nutzen und Risiken gemeinsam mit der Patientin im Rahmen der Sekundärprävention einzusetzen. (A)
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, + (SIGN)

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

Autor, Jahr	MacLean et al.; Systematic Review: Comparative Effectiveness of Treatments to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis. <i>Ann Intern Med</i> 2008; 148: 197–213
Fragestellung	To compare the benefits in fracture reduction and the harms from adverse events of various therapies for osteoporosis.
Datenbanken	MEDLINE (1966 to November 2007) and other selected databases were searched for English-language studies.
Einschlusskriterien	For the efficacy analysis, investigators selected studies that reported the rate of or risk for fractures. For the adverse event analysis, they selected studies that reported the relationship between an agent and cardiovascular, thromboembolic, or upper gastrointestinal events; malignant conditions; and osteonecrosis.
Ausgewählte Studien	Using a standardized protocol, investigators abstracted data on fractures and adverse events, agents and comparators, study design, and variables of methodological quality.
Ergebnisse	Good evidence suggests that alendronate, etidronate, ibandronate, risedronate, zoledronic acid, estrogen, parathyroid hormone (1–34), and raloxifene prevent vertebral fractures more than placebo; the evidence for calcitonin was fair. Good evidence suggests that alendronate, risedronate, and estrogen prevent hip fractures more than placebo; the evidence for zoledronic acid was fair. The effects of vitamin D varied with dose, analogue, and study population for both vertebral and hip fractures. Raloxifene, estrogen, and estrogen–progestin increased the risk for thromboembolic events, and etidronate increased the risk for esophageal ulcerations and gastrointestinal perforations, ulcerations, and bleeding.
Schlussfolgerungen	Although good evidence suggests that many agents are effective in preventing osteoporotic fractures, the data are insufficient to determine the relative efficacy or safety of these agents.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, + (SIGN)

Literatur

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>

NZGG 2004. http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf

NZGG 2001: *Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy.* Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185

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

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

U.S. Preventive Services Task Force. *Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Recommendation Statement.* AHRQ Publication No. 05-0576, May 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/ht/htpostmenrs.htm>

American Association of Clinical Endocrinologists *Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause.* AACE Guideline 2006. *Endocrine Practice* 2006; 12: 315–337

International Menopause Society (IMS Board). *IMS Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy.* *Climacteric* 2007; 10: 181–194

European Menopause and Andropause Society (EMAS Board). *EMAS 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy.* *Maturitas* 2005; 51: 8–14

Weitere Literatur

Reviews/Metaanalysen

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

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

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

Torgerson DJ, S Bell-Syer. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891–2897

RCTs

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

Cauley JA, J, 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

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

Heiss G et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 9: 1036–1045

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

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

PEPI Trial Writing Group. Effects of hormone therapy on bone mineral density. *JAMA* 1996; 276: 1389–1396

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

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

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

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

15.ad 7 Kardiovaskuläre Erkrankungen

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

7.1 Koronare Herzkrankheit

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

7.1.1 Fragestellung

Hat eine HT einen Effekt auf koronare Herzkrankheit?

7.1.2 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)

Leitlinien

New Zealand Guidelines Group 2001

HRT is contraindicated for prevention of further coronary disease in women with established coronary artery disease because of lack of documented efficacy and a possible early excess mortality. B (nach SIGN Grading System for Recommendations in Evidence-Based Clinical Guidelines, US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) (<http://www.sign.ac.uk>).

There is insufficient evidence at present of benefit or harm from HRT for the primary prevention of coronary artery disease in menopausal or postmenopausal women. D (SIGN)

New Zealand Guidelines Group 2004

Combined HRT increases the risk of coronary heart disease (CHD). Most of this increased risk appears within the first year of use. In women aged 50 to 79 years, the estimated average absolute risk of CHD is 29 cases per 10,000 not using combined HRT in the first year of use, compared to 50 cases per 10,000 using combined HRT over the same period. The estimated average risk of CHD per year in this age group of women is 33 cases per 10,000 women not using combined HRT, compared to 39 cases per 10,000 women using combined HRT (averaged over 5 years). A (SIGN)

Combined HRT is contraindicated for the primary prevention of CHD. A (SIGN)

Combined HRT is contraindicated for the prevention of further cardiac disease in women with established coronary artery disease. A (SIGN)

Arzneimittelkommission 2003

Östrogen-Gestagen-Kombinationen sollten nicht zur Vermeidung von Herzinfarkten oder Schlaganfällen, weder zur Primär- noch zur Sekundärprävention, verordnet werden. Auch für eine alleinige Östrogenanwendung, wie sie bei hysterektomierten Frauen möglich ist, oder die Wahl anderer, nichtoralen Anwendungsformen besteht keine belastbare Evidenzbasis.

North American Menopause Society (NAMS Board) 2007

The role of ET/EPT in primary prevention of CHD remains unclear when considered for perimenopausal and early postmenopausal women if initiated early after reaching menopause and continued for a number of years thereafter. Thus, ET/EPT use for primary prevention needs further evaluation. Data do not currently support recommendations for use of EPT regimens in secondary prevention of CHD. Pending additional data, the use of ET/EPT is not recommended as a single or primary indication for coronary protection in women of any age.

International Menopause Society (IMS Board) 2007

In women less than 60 years old, recently menopausal and without prevalent cardiovascular disease, the initiation of HT does not cause early harm and in fact reduces cardiovascular morbidity and mortality. Continuation of HT beyond the age of 60 should be decided as a part of the overall

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

risk-benefit analysis.

European Menopause and Andropause Society (EMAS Board) 2005

EPT should not currently be used as prevention against coronary heart disease (Grade A recommendation). Results from secondary prevention HERS and the EPT arm of the WHI showed that EPT does not confer cardiac protection and may increase the risk of CHD among elderly postmenopausal women.

The information from the WHI indicates a possible protective effect in women aged 50–59 years and warrants further studies of efferent HRT dosages and regimens in different age groups.

Literatur

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
http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf

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

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

International Menopause Society (IMS Board). IMS Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–194

European Menopause and Andropause Society (EMAS Board). EMAS 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; 51: 8–14

Metaanalyse

Autor, Jahr	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
Fragestellung	Long term effects of hormone therapy
Datenbanken, Suchstrategie	Medline, EMBASE, cochrane control register, biological abstracts 1966–2004
Einschlusskriterien	Randomized double-blind trials of HT vs. placebo, taken for at least one year by peri- and postmenopausal women.
Ausgewählte Studien	RCTs
Ergebnisse	None of the trials found any statistically significant difference between HT and placebo for death from coronary heart disease. In WHI 1998 (oestrogen-only HT arm) there was no statistically significant difference between the two groups for myocardial infarction or cardiac death and there was a significant time trend whereby a non-significant risk in the HT group in the first two years diminished over time. However, in WHI 1998 (combined HT arm), relatively healthy women taking combined continuous HT (CEE 0.625 mg +MPA 2.5 mg) were at a significantly higher risk of a coronary event after taking HT for one, two, three and four years (at one year: RR 1.74 [95% CI 1.05 to 2.89], at two years: RR 1.49 [95% CI 1.05 to 2.12], at three years: RR 1.43 [95% CI 1.05 to 1.95], at four years: RR 1.37 [95% CI 1.05 to 1.79]). At a mean follow up of 5.6 years there was no statistically significant difference between the groups (RR 1.22 [95% CI 0.98 to 1.51]). None of the other trials found any statistically significant difference between HT and placebo for this outcome,

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

Schlussfolgerung der Autoren.	There is no evidence that HT has a role in either the treatment or the prevention of cardiovascular disease. Combined continuous HT also significantly increased the risk of coronary events, with the increased risk becoming evident during the first year of use. Oestrogen-only HT failed to have any statistically significant effect (either positive or negative) on coronary disease.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a (Oxford), 1++ (SIGN)
Autor, Jahr	Magliano D, Rogers S, Abramson M, Tonkin A. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2006; 113:5–14
Fragestellung	Hormone therapy and cardiovascular disease
Datenbanken, Suchstrategie	Medline, CENTRAL, CINAHL, EMBASE 1966–2004
Einschlusskriterien	Randomized placebo-controlled trials of HT and cardiovascular disease in non-hospitalized postmenopausal women of more than one year duration.
Ausgewählte Studien	RCTs
Ergebnisse	Meta-analysis of the seven trials reporting CHD death produced a summary relative risk of 0.99 (95% CI 0.82–1.21; Fig. 4). There was no significant heterogeneity (P = 0.75). The results remained nonsignificant when Metaanalyses were performed on combination therapy and oestrogen-only trials, separately. Meta-analysis of data on non-fatal AMI produced a summary relative risk of 1.00 (95% CI 0.88–1.14; Fig. 5). No significant heterogeneity was found (P = 0.44). The summary relative risks were also not significant when data were analysed in strata of combination therapy and oestrogen only.
Schlussfolgerung der Autoren	Hormone therapy does not significantly change the risk of all-cause mortality, CHD death or non-fatal AMI.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a (Oxford), 1++ (SIGN)

Bewertung

Als gut zu bewertende Leitlinien fassen die Evidenz für die Anwendung einer EPT oder ET zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen wie folgt zusammen:

Die Leitlinie NZGG 2001 formuliert eine Kontraindikation für EPT zur kardiovaskulären Sekundärprävention insbesondere aufgrund der HERS-Studie, die im Durchschnitt der Studienzeit keinen Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse gezeigt hat, aber eine Risikoerhöhung in den ersten Monaten vermuten lässt. Hinsichtlich der Primärprävention wird auf das Fehlen ausreichend guter Daten verwiesen.

Die Leitlinie NZGG 2004 schließt aufgrund einer wenn auch geringen Risikoerhöhung einen Nutzen einer EPT zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse aus.

Die Empfehlungen der Arzneimittelkommission 2003 stimmen bezüglich einer EPT mit der NZGG überein und weisen auf die unzureichende Datenlage zur Anwendung von ET hin.

Auch die Stellungnahme der NAMS unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Daten, so dass ET und EPT heute nicht zur kardiovaskulären Prävention empfohlen werden können.

Die Empfehlungen der IMS unterscheidet sich von anderen, indem sie bei Frauen unter 60 Jahren bzw. innerhalb von zehn Jahren nach der Menopause eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos für nachgewiesen hält.

Auch das Positionspapier der EMAS hält einen Nutzen bei frühpostmenopausalen Frauen für möglich, weist aber auf den Studienbedarf hin, während es im übrigen konsistent mit der Ablehnung des Gebrauchs einer HT zur kardiovaskulären Prävention ist.

Zwei Metaanalysen schließen zusätzlich den Östrogen-Arm der WHI mit ein. Die mögliche Erhöhung des kardiovaskulären Risikos im EPT-Arm der WHI spiegelt sich in den beiden Metaanalysen nicht wider, wenn die gesamte Studienzeit betrachtet wird. Sowohl HERS als auch die WHI deuten auf eine Risikoerhöhung unter EPT insbesondere im ersten Jahr hin. ET und EPT werden übereinstimmend als unwirksam in der kardiovaskulären Prävention bewertet.

Die Evidenz und Empfehlungen stützen sich ganz überwiegend auf HERS und die WHI. Damit liegen keine verlässlichen Aussagen zur Wirkung heute im Anwendungsbereich dieser Leitlinie gebräuchlicher HT-Präparate und Dosierungsschemata hinsichtlich der Gestagenkomponente vor. Bis zum Abschluss entsprechender Endpunktstudien kann hinsichtlich möglichem Nutzen und Risiko nur aus den durchgeführten Studien analog geschlossen werden. Evidenz für einen möglichen Nutzen aus Subgruppenanalysen wird nicht als ausreichende Grundlage für Empfehlungen zum präventiven Einsatz von ET oder EPT gewertet.

Literatur

- EPAT 2001: Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 2001; 135: 939–953
- ERA 2000: Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of oestrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522–529
- ERA 2000: Herrington DM, Reboussin DM, Potvin Klein K, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. The estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study: study design and baseline characteristics of the cohort. *Control Clin Trials* 2000; 21: 257–285
- ERA 2000: Nair GV, Herrington DM. The ERA trial: findings and implications for the future. *Climacteric* 2000; 3: 227–232
- ESPRIT 2002: The Esprit team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *The Lancet* 2002; 360: 2001–2008
- HERS 1998: Byington RP, Furberg CD, Herrington DM, Herd JA, Hunninghake D, Lowery M, et al. Effect of oestrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1692–1697
- HERS 1998: 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
- PEPI 1995: Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, Kritiz-Silverstein D, Espeland M, Johnson SR, et al. The postmenopausal estrogen/progestin interventions study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas* 1997; 27: 261–274
- WAVE 2002: Bittner V, Tripputi M, Hsia J, Gupta H, Steffes M. Remnant-like lipoproteins, hormone therapy and angiographic and clinical outcomes: The Women's Angiographic Vitamin and Estrogen trial. *Am Heart J* 2004; 147: 293–299
- WEST 2001: Kernan WN, Brass LM, Viscoli CM, Sarrel PM, Makuch R, Horowitz RI. Estrogen after ischemic stroke: Clinical basis and design of the Women's estrogen for stroke trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1998; 7 (1): 85–95
- WHI 1998: Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SAA, Pettinger M, et al. Effects of Estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. *JAMA* 2003; 290 (13): 1739–1748
- WHI 2003: 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 (6): 523–534
- WHI 2004: 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 (14): 1701–1712
- WHI 2006: 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

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

Women's Health Initiative. Arch Intern Med 2006; 166 (3): 357–365. Erratum in: Arch Intern Med 2006; 166 (7): 759

7.2 Zerebraler Insult

7.2.1 Fragestellung

Hat eine HT einen Effekt auf zerebrovaskuläre Erkrankungen?

7.2.2 Statement

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

7.2.3 Empfehlung

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

Leitlinien

NZGG 2001

There is no evidence to justify prescribing of HRT for the purposes of preventing stroke. D (SIGN)

NZGG 2004

Combined HRT increases the risk of stroke. Its use is not indicated for the prevention of stroke. In women aged 50 to 79 years, the estimated average absolute risk is 16 cases per 10,000 women per year in non-users of combined HRT compared to 34 cases per 10,000 women per year in users of combined HRT (averaged over 5 years). A (SIGN)

ERT does not reduce the risk of recurrence of stroke and should not be used for the prevention of further strokes. A (SIGN)

Arzneimittelkommission 2003

Östrogen-Gestagen-Kombinationen sollten nicht zur Vermeidung von Herzinfarkten oder Schlaganfällen, weder zur Primär- noch zur Sekundärprävention, verordnet werden. Auch für eine alleinige Östrogenanwendung, wie sie bei hysterektomierten Frauen möglich ist, oder die Wahl anderer, nicht oraler Anwendungsformen besteht keine belastbare Evidenzbasis

NAMS 2007

No HT regimen should be used for the primary or secondary prevention of stroke, and HT should be particularly avoided for women who have an elevated baseline risk of stroke.

IMS 2007

HT has been listed as a risk factor for stroke, although the data in menopausal women are not consistent. The existence of hypertension was shown to significantly increase the risk.

In the WHI the risk was not increased in the 50–59 year old age group, which is in keeping with data from recent observational trials in younger, normotensive cohorts.

EMAS 2005

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

HRT should not be prescribed to women with previous TCI or stroke (Grade A recommendation). The WHI trial evidence that both ET and EPT increase the risk of stroke with an excess of 8 more strokes per year for every 10.000 women on HRT. When separating by stroke subtypes, EPT was associated with an excess risk of ischemic stroke only. In women 50–59 years five years use of HRT would yield 1 additional case of stroke per 1000 women.

Literatur

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
http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf
 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
 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
 International Menopause Society (IMS Board). IMS Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–194
 European Menopause and Andropause Society (EMAS Board). EMAS 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; 51: 8–14

Metaanalyse

Autor, Jahr	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
Fragestellung	Long term effects of hormone therapy
Datenbanken, Suchstrategie	Medline, EMBASE, cochrane control register, biological abstracts 1966–2004
Einschlusskriterien	Randomized double-blind trials of HT vs. placebo, taken for at least one year by peri- and postmenopausal women.
Ausgewählte Studien	RCTs
Ergebnisse	No statistically significant difference was found between HT and placebo for death from stroke. In WHI 1998 (oestrogen-only HT arm) there was a statistically significant increase in the incidence of strokes at 6.8 years' follow up (RR 1.37 [95% CI 1.08 to 1.73]). In WHI 1998 (combined HT arm), although there was no statistically significant difference between the groups in the incidence of stroke during the first two years of the trial, women taking combined continuous HT were at a significantly higher risk of stroke after taking it for three or more years (at three years: RR 1.47 [95% CI 1.02 to 2.11], at a mean of 5.2 years: RR 1.42 [95% CI 1.08 to 1.87]). None of the other trials found any statistically significant difference between HT and placebo for this outcome; as noted above, most of the relevant trials were small.
Schlussfolgerung der Autoren	HT significantly increased the incidence of stroke.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a (Oxford), 1++ (SIGN)

Autor, Jahr	Magliano D, Rogers S, Abramson M, Tonkin A. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2006; 113: 5–14
Fragestellung	Hormone therapy and cardiovascular disease
Datenbanken, Suchstrategie	MEDLINE, CENTRAL, CINAHL, EMBASE 1966–2004
Einschlusskriterien	Randomized placebo-controlled trials of HT and cardiovascular

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

	disease in non-hospitalized postmenopausal women of more than one year duration.
Ausgewählte Studien	RCTs
Ergebnisse	Only six of the seven included trials reported stroke in a manner consistent with the definition adopted here (fatal or nonfatal, ischaemic or haemorrhagic stroke, excluding transient ischaemic attacks). In the overall analyses, the summary relative risk for all stroke was 1.29 (95% CI 1.13–1.48) indicating that hormone therapy was associated with a significantly increased risk of stroke. There was no significant heterogeneity. (P = 0.84). The risk of stroke was also significant in each meta-analysis of combination therapy trials; 1.29 (95% CI 1.06–1.56) and oestrogen-only trials; 1.30 (95% CI 1.07–1.57). Hormone therapy was associated with a higher risk of stroke in the trials in which women had a mean age less than 65 years than the older group. There were insufficient data reported in the trials to analyse ischaemic and haemorrhagic strokes separately.
Schlussfolgerung der Autoren	HT increases the risk of stroke in postmenopausal women.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a (Oxford), 1++ (SIGN)

Bewertung

Alle Leitlinien und Positionspapiere halten übereinstimmend HT zur Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls für ungeeignet und warnen vor einer Risikoerhöhung. Die Empfehlungen der IMS verweisen auf ein neutrales Risiko bei 50- bis 59 jährigen Frauen, was aber nicht übereinstimmende Ansicht ist.

Zwei Metaanalysen schließen zusätzlich den Östrogen-Arm der WHI ein und zeigen für ET und EPT eine signifikante Erhöhung des Schlaganfallrisikos und für Frauen unter 65 Jahren ein höheres relatives Risiko.

In Anbetracht der Risikoerhöhung sowohl unter ET als auch EPT scheinen die Ergebnisse auf die im Anwendungsbereich dieser Leitlinie gebräulichen HAT-Präparate auch mit anderen Gestagenkomponenten und Dosierungsschemata übertragbar. Das Schlaganfallrisiko muss Teil des Aufklärungsgesprächs und der Nutzen-Risiko-Abwägung sein.

Literatur

EPAT 2001: Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Int Med 2001; 135: 939–953

ERA 2000: Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of oestrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. N Engl J Med 2000; 343: 522–529

ERA 2000: Herrington DM, Reboussin DM, Potvin Klein K, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. The estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study: study design and baseline characteristics of the cohort. Control Clin Trials 2000; 21: 257–285

ERA 2000: Nair GV, Herrington DM. The ERA trial: findings and implications for the future. Climacteric 2000; 3: 227–232

ESPRIT 2002: The Esprit team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. The Lancet 2002; 360: 2001–2008

EVTET 2000: Hoibraaten E, Mowinckel MC, de Ronde H, Bertina RG, Sandset PM. Hormone replacement therapy and aquired resistance to activated protein C: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Haematol 2001; 115: 415–420

HERS 1998: Byington RP, Furberg CD, Herrington DM, Herd JA, Hunninghake D, Lowery M, et al. Effect of oestrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22: 1692–1697

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

- HERS 2001: 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*
- PEPI 1995: Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, Kritiz-Silverstein D, Espeland M, Johnson SR, et al. The postmenopausal estrogen/progestin interventions study: primary outcomes in adherent women. Maturitas 1997; 27: 261–274*
- 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*
- WAVE 2002: Bittner V, Tripputi M, Hsia J, Gupta H, Steffes M. Remnant-like lipoproteins, hormone therapy and angiographic and clinical outcomes: The Women's Angiographic Vitamin and Estrogen trial. Am Heart J 2004; 147: 293–299*
- WEST 2001: Kernan WN, Brass LM, Viscoli CM, Sarrel PM, Makuch R, Horowitz RI. Estrogen after ischemic stroke: Clinical basis and design of the women's estrogen for stroke trial. J Stroke Cerebrovasc Dis 1998; 7 (1): 85–95*
- WHI 1998: Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SAA, Pettinger M, et al. Effects of Estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. JAMA 2003; 290 (13): 1739–1748*
- WHI 2003: 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*
- WHI 2004: 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 (14): 1701–1712*

7.3 Venöse Thromboembolien (VTE)

7.3.1 Fragestellung

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

7.3.2 Statements

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

7.3.3 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)

Leitlinien

NZGG 2001

B (SIGN) HRT increases the risk for idiopathic Venous Thromboembolism (VTE) three-fold but the absolute risk in low risk women is low (9–11 cases/100,000 women per year in nonusers compared to 27–32 cases/100,000 women-years in users of HRT).

The absolute risk rate for venous thromboembolism is higher in women with coronary artery disease (630/100,000 women-years) but this risk includes both idiopathic and nonidiopathic VTE.

In women with known Coronary Artery Disease (CAD):

The risk for venous thromboembolism is increased 18-fold for the first 90 days following a lower extremity fracture and six-fold following hip fracture. HRT should be withheld during this time

HRT should be withheld for 90 days following any surgery.

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

HRT is contraindicated in women with a past history of venous thromboembolism.

NZGG 2004

Combined HRT doubles the risk of venous thromboembolism (VTE) in women using combined HRT – 16 cases per 10,000 women per year in non-users of combined HRT compared to 34 cases per 10,000 women per year in users of combined HRT (averaged over 5 years). A (SIGN)

The estimated absolute risk rate for VTE is higher in women with coronary artery disease and increases with use of combined HRT – 23 cases per 10,000 women per year in non-users compared to 62 per 10,000 women per year in users of combined HRT. A

ERT has similar effects on the risk of VTE. A

Arzneimittelkommission 2003

Venöse Thromboembolien treten bei postmenopausalen Frauen im Alter zwischen 50 und 79 mit einer Prävalenz von etwa 1,3 Ereignissen/10.000 im Jahr auf. Eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien zeigte, dass eine bestehende Hormontherapie (ganz überwiegend konjugierte equine Östrogene, mit und ohne Gestagen) das relative Risiko etwa verdoppelt. Bei genetischer Disposition wie der APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden-Punktmutation), die immerhin bei 2–7% der Frauen und Männer in verschiedenen europäischen und nordamerikanischen Populationen beschrieben wurde, wird ein Anstieg um den Faktor 15 angegeben. Im ersten Therapiejahr ist dieser Anstieg stärker ausgeprägt und vermindert sich im Laufe der Behandlung. Manchmal reklamierte geringere Risiken für transdermale Östradioltherapie oder Therapien mit anderen Östrogenen als konjugierten equinen Östrogenen konnten bisher zumindest, nicht zuletzt aufgrund einer dünnen Datenbasis, nicht bestätigt werden.

EMAS 2006

Oral HRT should not be prescribed to women with a previous episode of deep venous thromboembolism (DVT) (Grade A recommendation). Oral HRT increases risk of DVT three fold with the highest risk occurring in the first year of use. The overall risk in menopausal women years 50–59 is of the order of 3–4 in 10,000 per year. The absolute rate increase is impacted by BMI and genetic predisposition. The absolute risk of pulmonary embolism (PE) based on data from all trials implies that in 1000 women 50–59 years taking HRT for 5 years there would be an additional 2 cases. Transdermal estradiol could be different in that respect.

NAMS 2007

The RCTs found an increased hazard ratio (HR) for VTE with both EPT and ET use. VTE risk appears during the first 1 to 2 years after initiation of therapy and decreases over time. In the WHI, excess VTE risk associated with EPT and ET use was low overall and even lower in women younger than 60 years when randomized to HT. In the WHI, excess VTE risk was 11 additional cases per 10,000 women per year of EPT and 2 additional cases per 10,000 women per year of ET in women aged 50 to 59 years. There are limited observational data but no RCT data regarding VTE risk differences between transdermal 17 α -estradiol and oral therapies. Lower doses of oral estrogens may be safer than higher doses.

IMS 2007

The HT-related risk for serious venous thromboembolic events increases with age (although minimal until age 60), and is also positively associated with obesity and thrombophilia. By avoiding first-pass hepatic metabolism, transdermal estrogen may avert the risk associated with oral HT. The impact on the risk of a thromboembolic event may also be affected by progestogen, depending on the type.

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

Literatur

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*
http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf
 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
 European Menopause and Andropause Society (EMAS Board). *EMAS 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; 51: 8–14*
 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*
 International Menopause Society (IMS Board). *IMS Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–194*

Metaanalysen

Autor, Jahr	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. <i>Ann Int Med</i> 2002; 136: 680–690
Fragestellung	To assess the risk of VTE with HT
Datenbanken, Suchstrategie	Medline 1966–2000 HealthSTAR 1975.2000 Cochrane Library Databases
Einschlusskriterien	published studies reporting VTE as an outcome or adverse event
Ausgewählte Studien	3 RCTs, 8 CCs, 1 CS
Ergebnisse	RCTs: RR 3.75 (1.23–10.26) CCs: RR 2.05 (1.40–2.95) CS: RR 2.10 (1.2–4.8) overall risk: RR 2.14 (1.64–2.81) absolute excess: 1.5 VTEs/10,000/year 6 CCs: höchstes Risiko im 1.Jahr: RR 3.49 (2.33–5.59)
Schlussfolgerung der Autoren	Postmenopausal estrogen replacement is associated with an increased risk of VTE, and this risk may be highest in the first year of use.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1, + (SIGN)

Autor, Jahr	Canonic M , Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ</i> 2008; 336 (7655): 1227–1231
Fragestellung	To assess the risk of VTE with HT by study design, characteristics of HT and VTE, and clinical background
Datenbanken, Suchstrategie	Medline 1974–2007
Einschlusskriterien	published studies reporting VTE as an outcome or adverse event
Ausgewählte Studien	8 RCTs, 7 CS, 1 CS
Ergebnisse	CCs+CS (observational studies): oral estrogen (8 studies): RR 2.5 (1.9–3.4) transdermal (4 studies): RR 1.2 (0.9–1.7) RCTs (8 studies, only oral) RR 2.1 (1.4–3.1) past use HT: RR 1.2 (0.9–1.7) current use ET: RR 2.2 (1.6–3.0) current use EPT: RR 2.6 (2.0–3.2) HT < 1.year: RR 4.0 (2.9–5.7) HT > 1.year: RR 2.1 (1.3–3.8) Abhängigkeit von prothrombotischen Mutationen:

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

	oral: 5 Studien: 2 RCTs, 3 CCs ohne HT RR 3.3 (2.6–4.1) mit oraler HT RR 8.0 (5.4–11.9) transdermal: 1 CC RR 4.4 (2.0–9.9)
Schlussfolgerung der Autoren	Oral estrogen increases the risk of VTE. Transdermal estrogen may be safer with respect to thrombotic risk. More data are required ... to assess the risk with different HT regimens, especially also regarding different types of progestogens.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1b, + (SIGN)

Bewertung

In den herangezogenen Leitlinien und Metaanalysen besteht hinsichtlich einer Erhöhung des Risikos für venöse Thrombosen und Lungenembolien und den quantitativen Angaben zum relativen und absoluten Risiko Konsistenz.

Die Abhängigkeit des Thromboembolierisikos von vorbestehenden Risiken wie Körpergewicht und angeborenen Gerinnungsstörungen (2–5-fache Risikoerhöhung) ist für orale HT in RCTs nachgewiesen.

Literatur

Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. N Engl J Med 1974; 290: 15–19

Canonica M et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. BMJ online 26 May 2008

Canonica M, Oger E, Conard J, Meyer G, Levesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY on behalf of the EStrogen and THromboEmbolic Risk (for the ESTHER Study Group). Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone replacement therapy by route of estrogen administration. J Thromb Haemost 2006; 4: 1259–1265

Canonica M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Levesque H, Trillot N, Barrellier M-T, Wahl D, Emmerich J, Scarabin P-Y. 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

Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. Lancet 1996;348: 977–980

Devor M, Barrett-Connor E, Renvall M, Felgal D, Ramsdell J. Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. Am J Med 1992; 92: 275–282

ESPRIT Team. Estrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. Lancet 2000; 360: 2001–2008

Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. Lancet 1996; 348: 983–986

Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, Major DA, Owen J, Reboussin DM, Bowden D, Bittner V, Simon JA, Grady D, Hulley SB. Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22: 1012–1017

Hoibraaten E, Abdelnoor M, Sandset PM. Hormone replacement therapy with estradiol and risk of venous thromboembolism – a population-based case-control study. Thromb Haemost 1999; 82: 1218–1221

Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women [HERS I]. JAMA 1998; 280: 605–613

Jick H, Derby L, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. Lancet 1996; 348: 981–983

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

- 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 Intern Med* 2002; 136: 680–690
- PEPI Trial Writing Group. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199–208
- Perez Gutthann S, Rodriguez LAG, Castellsague J, Oliart AD. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: population-based case-control study. *Br Med J* 1997; 314: 796–800
- Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. Risk of vascular disease in women: smoking, oral contraceptives, noncontraceptive estrogens, and other factors. *JAMA* 1979; 242: 1150–1154
- Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, Thrall JH, Athanasoulis CA, McKusick KA, Stein PD, Hales CA. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992; 268: 1689–1696
- Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G (for the ESTHER Study Group). Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–432
- Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Reiner AP, Lumley T, Weiss NS, Larson EB, Rosendaal FR, Psaty BM: Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1581–1587
- Straczek C, Oger E, de Jonage-Canonico MBY, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Alhenc-Gelas M, Levesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY (for the ESTHER Study Group). Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495–3500
- Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Cattaruzzi C, et al. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: A population-based study in Southern Europe. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 387–390
- WHI Investigators (Curb JD et al.). Venous thrombosis and conjugated equine estrogens in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 772–780
- WHI Investigators (Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR). Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573–1580
- WHI Investigators (Heiss G et al.). Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299: 1036–1045
- WHI Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321–333

15.ad 8 Andere Erkrankungen und Alterungsprozess

F. Geisthövel, E. Baum

8.1 Alterungsprozesse der Haut

8.1.1 Fragestellung

Welchen Effekt hat eine HT auf die Haut?

8.1.2 Statement

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

8.1.3 Empfehlung

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

Leitlinien

Auf die Frage des Einflusses einer Hormontherapie auf den Alterungsprozess der Haut gehen nur zwei der sieben hier aufgeführten Leitlinien ein.

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003

„Es gibt kaum kontrollierte Studien zu der Frage, ob eine Östrogentherapie geeignet ist, die Hautalterung günstig zu beeinflussen. Sowohl die kurze Dauer der Studien als auch das Fehlen objektiver Endpunkte lassen derzeit nicht zu, von positiven Effekten einer Östrogensubstitution auf die Haut zu sprechen.“

New Zealand Guidelines Group 2001 Review Date, 2005

„One RCT (n = 54) compared women using estrogen cream with placebo for 24 weeks (Creidi et al. 1994 [1+]). Whilst the authors reported an improvement in skin thickness and wrinkling in the treatment group, the participants' assessment was that there was no difference. The study results are confounded by the fact that women were able to continue to use Retin-A and Tretinoin products during the trial so the results are unreliable.“

„In a 12 month study of 60 Canadian nuns, dermal thickness increased in the HRT treated group but epidermal thickness did not (Maheux et al. 1994 [1+]). The researchers mentioned that measurement of thickness depended on the site of the tests with the most noticeable increase occurring at previous biopsy sites.“

„Conclusion: There is insufficient or inconsistent evidence of benefit to justify the prescribing of HRT to prevent skin ageing in postmenopausal women.“

Bewertung

Nur kurz und nicht ganz präzise äußert sich die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, 2003: „Es gibt kaum kontrollierte Studien zu der Frage, ob eine Östrogentherapie geeignet ist, die Hautalterung günstig zu beeinflussen. Sowohl die kurze Dauer der Studien als auch das Fehlen objektiver Endpunkte lassen derzeit nicht zu, von positiven Effekten einer Östrogensubstitution auf die Haut zu sprechen.“ Mit dem Einschub „kaum“ ergibt sich eine unklare Relativierung der Aussage, und der Hinweis, dass „objektive Endpunkte“ fehlten, müsste auf dem Wege einer entsprechenden kritischen Analyse der verwendeten Methoden (z. B. Messung der Hautelastizität) genauer erläutert werden.

Von der New Zealand Guidelines Group (NZGG) Review Date, 2005 wird dagegen ausführlich mit einer klaren Aussage zu dieser Frage Stellung genommen: „Conclusion: There is insufficient or inconsistent evidence of benefit to justify the prescribing of HRT to prevent skin ageing in postmenopausal women.“

Die unter der Rubrik „RCT“ zitierten beiden RCTs (Creidi et al. 1994; Maheux et al. 1994;) sind bezogen auf die Verumgruppe klein (n = 30 bzw. 27 Frauen) und weisen Bias auf (LoE 2a), die auch in der NZGG genau beschrieben werden (s.o.).

Eine doppelverblindete, randomisierte, Placebo-kontrollierte, Cross-over-Studie (Campell und Whitehead, 1977) wird von der NZGG-Leitlinie ebenfalls gut analysiert: „A crossover trial including 68* women with severe vasomotor symptoms and 68* women with less severe symptoms, assessed the effects of HRT on skin (1–). The researchers found a highly significant placebo effect on women's assessment of their „youthful skin appearance“ which was maintained over 12 months. They cautioned that the „domino effect“ following on improvement in flushes could lead to more favourable assessment of other aspects of wellbeing and that not reliance should be

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

placed on women's judgement of skin texture and appearance in the evaluation of HRT" (*letztlich sind in die Studie 64 bzw. 61 Frauen aufgenommen worden) (LoE 1c).

Die NZGG-Leitlinie geht indes nicht darauf ein, dass in der Studie von Campell und Whitehead (1977) zudem ein hoch signifikanter ($p < 0,001$) Placeboeffekt auf die Fettigkeit der Haut („skin greasiness“) (wohl im Sinne einer Steigerung) beobachtet wird; die Autoren sehen hierin eher einen nachteiligen Effekt („This is recorded as deterioration.“). Wie dem auch sei: Die Studie macht deutlich, wie wichtig die Ergebnisse einer Placebogruppe sind (vgl. auch unten zur Studie von Sator et al. 2007).

Kritisch zur NZGG-Leitlinie muss allerdings erwähnt werden, dass sie auch den RCT von Dennerstein et al. (1979) in die Analyse mit einbezieht. Hier ist offensichtlich von den Autoren übersehen worden, dass in dieser Studie die kutanen Effekte von Äthinylöstradiol (EE), Levonogestrel (LNG) und EE + LNG vs. der Kontrolle untersucht worden sind, also von Präparaten, die hier nicht zur Debatte stehen (EE, Gestagenmonotherapie, orale Kontrazeption).

Die Analyse der NZGG-Leitlinie geht zudem auf die Studie von Egarter et al. (1996) ein. Der Effekt einer Behandlung von konjugiertem Östrogen in Kombination mit sequenzial Medrogeston vs. Tibolon wird auch auf die Trockenheit der Haut (im Kontext einer großen Anzahl verschiedener Parameter) mit geprüft. Es handelt sich hierbei um eine wohl randomisierte, hingegen nicht verblindete und nicht kontrollierte Studie (LoE 2b). Das Statement der NZGG-Leitlinie hierzu ist: „A multicenter RCT in Austria, with 129 women, included skin among a number of other outcome measures (Egarter et al. 1996 [1+]). There was no improvement for women using HRT.“

Außerdem geht die NZGG-Leitlinie auf die RCT von Girard et al. (1995) ein. In dieser Studie wird allerdings der Effekt einer Creme untersucht, die neben Estron (0,005%) und Östradiol (0,005%) auch noch Testosteronpropionat (0,1%) und Pregnenolonacetat (0,1%) enthält, also eine Substanzzusammensetzung, die ebenfalls hier nicht erörtert wird.

Weiterhin findet in der NZGG-Leitlinie unter der genannten Rubrik „RCT“ die Studie von Schmidt et al. (1996) Erwähnung, in welcher der Effekt einer topischen Behandlung von Östradiol vs. Östriol untersucht wird. Es handelt sich bei dieser Studie um ein zwar prospektive, jedoch um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Kohortenstudie (LoE 2b) .

Infolge der Einschränkungen der meisten Studien wird die Gesamtaussage der NZGG-Leitlinie eher verstärkt.

Gesamtbewertung der Leitlinien

Beide Leitlinien kommen zu den Schlussfolgerungen, die unter „Statement“ und „Empfehlungen“ dargestellt worden sind.

Literatur

- Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. *Empfehlungen zur Therapie mit Östrogenen/Östrogen-Gestagen-Kombinationen im Klimakterium – Nutzen-Risiko-Abwägung. Arzneimittelverordnung in der Praxis 2003; 30 (Sonderheft 2) (Therapieempfehlungen)*
- New Zealand Guidelines Group. *Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. 2001 Review Date, 2005.* http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf
- 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*
- 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*
- Bologna JL, Braverman IM, Rousseau ME, Sarrell PM. *Skin changes in menopause. Maturitas 1989; 11: 295–304*

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

Cambell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1977; 4: 31–47

Dennerstein L, Burrows GD, Hyman GJ, Sharpe K. Some clinical effects of oestrogen-progestogen therapy in surgically castrated women. *Maturitas* 1979; 2: 19–28

Egarter C, Huber J, Leikermoser R, Haidbauer R, Pusch H, Fischl F, Putz M. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996; 23: 55–62

Girard P, Goujon C, Berry N, Girard F, Violin L, Cohen-Letessier A. Histological, biometrical and clinical evaluation of the effect of Fadiamone® cream vs. excipient on facial skin ageing. Double blind test on two groups of menopausal women. *Nouv Dermatol* 1995; 14: 448–458

Schmidt M, Binder M, Demschick G, Bieglmayer C, Reiner A. Treatment of skin ageing with topical estrogens. *Int J Derm* 1996; 35: 669–674

Campbell S, Whitehead M. Estrogen therapy an the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1977; 41: 31–47

Weitere RCTs

Eine ältere RCT (Bologna et al. 1989) hat in der NZGG-Leitlinie keine Erwähnung gefunden. Die sehr kleine RCT (zwei Verumgruppen: je n = 9), in der eine transdermale Östrogen-Applikation (Mono- oder Kombinationstherapie) verabreicht worden ist, erscheint nicht schlüssig in der Verblindung, und trotz einer großen Anzahl an untersuchten Parametern (z. B. Trockenheit, seborrhoische Keratose, Pruritus, androgenetische Alopezie) wird lediglich für die „frequency of flushing“ eine Signifikanz (durch nichts anderes als die Angabe „p = 0,01“) beschrieben (LoE 3b): „By Kruskal-Wallis analysis of variance, only two symptoms were significantly different (P = 0.01) in the treatment group in comparison to the placebo group at the conclusion of the study. There was a significant decrease in the frequency of flushing in both sun-protected and sun-exposed skin in the treatment group“. Es ist nicht klar, welches das zweite Symptom gewesen ist, außerdem werden die Ergebnisse bezüglich der beiden Verumgruppen nicht weiter differenziert. Ergebnisse von zusätzlichen histologischen Untersuchungen müssen als solche von Surrogatparametern (Struktur von dermalen elastischen Fasern) eingestuft werden.

Kürzlich ist eine – ebenfalls relativ kleine – RCT (Sator et al. 2007) publiziert worden, die unter einem oralen Sequenzpräparat (2 mg 17β-Östradiol, 10 mg Dydrogesterone) innerhalb der Verumgruppe einige signifikante, relative Veränderungen hat nachweisen können; es haben sich aber keine signifikanten Unterschiede in den Absolutwerten zwischen Verum- und Kontrollgruppe feststellen lassen (LoE 2b); dieser Mangel an Signifikanz rührt wohl daher, dass in der Placebogruppe ebenfalls ein deutlicher Trend zur „Verbesserung“ festgestellt worden ist. Damit tritt die unabdingbare Notwendigkeit der – in der Studie korrekt durchgeführten – Doppelverblindung zutage, deren Ergebnisse von den Autoren jedoch in gewisser Hinsicht fehlinterpretiert worden sind.

Autor	Sator PG, Sator MO, Schmidt JB, Nahavandi H, Radakovic S, Huber JC, Höngsmann H A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study an the influence of a hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women. <i>Climacteric</i> 2007; 10: 320–334
Fragestellung	Influence of hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women
Suchstrategie	Selbst
Einschlusskriterien	Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study
Untersuchungsparameter	Elasticity, hydration, thickness, dryness, tense feeling sagging, teleangiectases, turgor, moisture content, sebum production, vascularization, firmness, pigmentation
Ergebnisse mit Signifikanz	Alle signifikanten Ergebnisse beziehen sich auf Veränderungen zum Ausgangswert innerhalb der Verumgruppe und nicht vs. der Placebogruppe.
Evidenzgrad	LoE 2b
Schlussfolgerung der Autoren	In summary, our results showed improvement in the parameters

	<p>involved in skin aging in the HRT group as compared to baseline. Our prospective, randomized, double blind, placebo-controlled study thus confirmed the positive response of postmenopausal skin to HRT stated by the vast majority of references in the literatures. Without claiming that HRT can or should ever be regarded as an independent treatment for skin aging, we still fell that our findings are interesting as they indicate a beneficial effect of HRT ont the skin, norwithstanding studies which have shown negative effects of HRT on other organs.</p>
--	---

Sonstige Studien

In einer einzelverblindeten, retrospektiven Querschnittsanalyse (Wolff et al. 2005) sind von einem plastischen Chirurgen (D Narayan, Koautor der Studie) elf Frauen, die sich nie einer HAT, und neun Frauen, die sich mindestens 5 Jahre einer HT unterzogen hatten, untersucht worden. Eine signifikante Verminderung der Steifigkeit (skin rigidity) im Bereich der Stirnhaut ($p = 0,045$) und der Wangenhaut ($p < 0.02$) ist gefunden worden; weiterhin hat sich bei der Untersuchung von Runzeln im Durchschnitts-Score von elf Messstellen der Gesichtshaut eine Signifikanz ($p < 0,05$) ergeben. Die Autoren weisen in der Diskussion selbst auf Mängel der Studie hin: keine Randomisierung, demographische Differenzen zwischen den Gruppen (die zudem nicht genau beschrieben sind), „self-selection bias“. Weiterhin ist die Art der HT nicht im Einzelnen dargestellt worden; das Gesamtergebnis bezüglich des positiven Einflusses auf den Durchschnittswert der Runzeln verschiedener Gesichtspartien muss nach mindestens mehr als fünfjähriger Behandlung als dürftig eingestuft werden (LoE 4).

Metaanalysen

Keine vorhanden

Reviews

Die zwei Reviews (Raine-Fenning et al. 2003; Calleja-Agius et al. 2007) bewerten die Effekte einer HT auf Alterungsprozesse der Haut überwiegend positiv. Beide Reviews werden im Wesentlichen von der maltesischen Arbeitsgruppe um MP Brincat und Y Muscat-Baron bestimmt. Sie zitieren zwei RCTs (Bologna et al. 1989; Maheux et al. 1994), von denen in der NZGG-Leitlinie jene von Maheux et al. (1994) diskutiert worden ist (vgl. oben). Insgesamt aber können diese beiden Reviews auch nicht zur Klärung beitragen (LoE 2b).

Auf mögliche kutane und systemische Komplikationen einer HT wird zudem in einem Review von Mor und Caspi (1997) hingewiesen (LoE 2b). Obwohl es bisher nirgendwo berichtet worden ist, dass eine HT das Risiko für Hautkrebs steigert, gibt es verschiedene kutane Erkrankungen, die eine gewisse Assoziation mit einer HT aufweisen können. Dazu zählen z. B. die autoimmune progesterone sensitivity, die Porphyria cutanea tarda oder Hyperpigmentierungsstörungen. Allerdings liegen auch für diese negativen Effekte keine qualitativ abgesicherten Daten vor. Kontrovers wird außerdem das Risiko für den systemischen Lupus erythematodes (inklusive der kutanen Form) im Rahmen einer HT diskutiert.

Literatur

- Bologna JL, Braverman IM, Rousseau ME, Sarrell PM. Skin changes in menopause. *Maturitas* 1989; 11: 295–304
- Wolff EF, Narayan D, Taylor HS. Long-term effects if hormone therapy on skin rigidity and wrinkles. *Fertil Steril* 2005; 84: 285–288
- Raine-Fenning NJ, Brincat MP, Muscat-Baron Y. Current opinion: Skin aging and menopause. Implications for treatment. *Am J Dermatol* 2003; 4: 371–378
- Calleja-Agius J, Muscat-Baron Y, Brincat. Review: Skin ageing. *Menopause International* 2007; 13 (2): 60–64 (Review, 50 Rfs)

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

Mor Z, Caspi E. *Cutaneous complications of hormonal replacement therapy. Clin Dermatol* 1997; 15: 147–154 (88 Rfs)

8.2 Androgenisierungserscheinungen der Haut

8.2.1 Fragestellung

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

8.2.2 Statements

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

8.2.3 Empfehlung

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

Leitlinien, Metaanalysen, Reviews

Nicht vorhanden

Die genannten Leitlinien (s. Literatur unter Kurzsynopsis) gehen auf die Fragestellung nicht direkt ein. Grund hierfür ist, dass die Thematik „Kutane androgenisierende Symptome (KAS) im Klimakterium und in der Peri-/Postmenopause“ in kaum einer Studie behandelt wird. Ein positiver Effekt einer HT auf die atrophische Akne wird lediglich in einer nicht randomisierten, nicht kontrollierten Vergleichsstudie unter einer lokalen iontophoretischen Therapie mit Östriol vs. Tretinoin (Schmidt et al. 1995) (LoE 2b) beschrieben, kein Einfluss einer HT wird bei der frontal fibrosierenden Alopezie (Kossard et al. 1997) nachgewiesen.

Insbesondere wird dieses Thema auch in den Studien nicht bearbeitet, die Wirkungen und Nebenwirkungen von HT-Präparationen mit anti-androgener Gestagenkomponente untersuchen (s. unter Studien mit HT-Präparationen mit antiandrogener Gestagenkomponente).

Der Vollständigkeit halber sei aber eine RCT (Sauerbronn et al. 2004) erwähnt, die mit einer oralen Einnahme eines zyklischen Präparats mit Estradiolvalerat und CPA einen signifikanten Anstieg im kutanen Kollagengehalt des Unterarms vs. der Kontrolle (i. S. eines Surrogatparameters) nachgewiesen hat.

Der Mangel an wissenschaftlichen Untersuchungen zu dieser Thematik hat die Autoren der 2008-Leitlinie der NAMS wenigstens dazu veranlasst, dass das Thema „hearing loss“ unter „Addendum B: Future Research“ aufgenommen worden ist.

In dem „Position Statement“ der 2003-Leitlinie der NAMS wird zudem auf androgenisierende Nebenwirkungen bestimmter Gestagene hingewiesen: „Acne, hirsutism, and alopecia are androgen-related side effects occurring mostly with 19-nortestosterone derivatives (eg. NET, LNG)“.

Leitlinien

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

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

Sonstige Studien

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

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
 Kossard S, Lee MS, Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 59–66

Studien mit HT-Präparationen mit antiandrogener Gestagenkomponente

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 dose regimens. *Climacteric* 2004; 7: 189–196
 Warming L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17 β -estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2004; 7: 103–111
 White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17 β -estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005; 112: 1979–1984
 Preston RA, White WB, Pitt B, Bakris G, Norris PM, Hanes V. Effects of drospirenone/17 β -estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2005; 18: 797–804
 White WB, Hanes V, Chauphan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17 β -estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 246–253
 Archer DF. Drospirenone and estradiol: a new option for the postmenopausal woman. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 1): 3–10
 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
 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

Quellensynopsis

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
 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
 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
 Sauerbronn AVD, Fonesca AM, Bagnoli VR, Saldiva PH, Pinotti JA. The effects of systemic hormonal replacement therapy on the skin of postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 68: 35–41

8.3 Erkrankungen der Gallenblase und -gänge

8.3.1 Fragestellung

Verändert eine HT das Risiko von Gallenwegserkrankungen?

8.3.2 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)

8.3.3 Empfehlung

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

Abgleich LL/Reports: Nur wenige Leitlinien/Reports nehmen zu Gallenerkrankungen Stellung und kommen prinzipiell zum gleichen Schluss wie die vorgeschlagene Lösung. Inzwischen gibt es aber so konsistente Ergebnisse auch aus neueren Kohortenstudien, dass Empfehlungsstärke A gerechtfertigt ist, zumal es sich um eine Nebenwirkung handelt. Die Aussagen zur transdermalen Therapie sind weniger gut belegt.

Leitlinien

Aus den folgenden Leitlinien (siehe Tab. 2 mit DELBI-Bewertung) wurden, wenn vorhanden, die relevanten Statements, oder falls nicht vorhanden, Texte zitiert, die zu der Assoziation HT und Gallenwegserkrankungen Stellung nehmen.

NZGG 2001

„Both oral and transdermal estrogens can increase biliary cholesterol saturation and saturated bile is necessary for gallstone formation (345 [1+], 346 [3]). The Nurses' Health Study, a large prospective cohort study of 1750 women who underwent cholecystectomy for gallstones, found that women currently using estrogen replacement were at an increased risk of surgery for this condition (RR = 2.1, 95% CI 1.9–2.4). Longer duration of use and higher doses of estrogen increased the risk with decreased risk amongst past users (347 [2+]).

Three randomised clinical studies have looked at this association but gallbladder disease was not a predetermined outcome in two and therefore unhelpful in making recommendations. Of these three RCTs, two reported increased numbers of gallbladder disease in women using HRT (1 [1–], 259 [1+]). The one larger study reported a 40% increase in risk of gallstones, the majority of these (89%) requiring gallbladder surgery (259 [1+]). This risk translates to one extra case of gallstones per 250 users of HRT each year. In summary, one RCT and one large observational study have shown an increased risk of gallstones with HRT.

CONCLUSION

- B: HRT causes a small increased risk of gallstone formation (1 extra case per 250 users/year).
- D: Women with symptomatic gallstones should delay commencing HRT until after cholecystectomy.“

NZGG 2004

HRT AND GALLBLADDER DISEASE

B Use of combined HRT increases the risk of gallbladder disease and biliary tract surgery.

D Women with symptomatic gallstones should delay commencing combined HRT until after cholecystectomy.

Arzneimittelkommission 2003

Gallenblasenkarzinom

Dieses kommt bei Frauen häufiger vor als bei Männern; das relative Risiko für diese sehr seltene Erkrankung scheint nach den Daten einer italienischen Fallkontrollstudie 297 bei Behandlung mit

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

verschiedenen Hormonpräparaten (postmenopausale Hormontherapie; nicht genauer angegeben) erhöht zu sein.

Hier sind sicher weitere Studien nötig, nicht zuletzt hinsichtlich der biologischen Plausibilität 251.

Gallenblasenerkrankungen

Dazu liegen mehrere aktuelle Übersichten und Bewertungen epidemiologischer und kontrollierter klinischer Studien vor 211, 372, 373. Zumindest nach den Daten der Nurses Health Studie 374 und der HERS-Studie 225 ist bei einer Hormontherapie damit zu rechnen, dass eine Cholezystitis 374 gehäuft auftritt und Cholezystektomien 225 häufiger durchgeführt werden. Ergebnisse aus der WHI-Studie liegen derzeit nicht vor. Offenbar bewirken konjugierte equine Östrogene, dass die Synthese von Gallensäuren gehemmt wird 375; auch transdermales Östradiol kann laborchemisch messbare Veränderungen induzieren, die einer Gallensteinbildung Vorschub leisten 376. Nach Absetzen der Hormone bleibt das relative Risiko einer Cholezystitis für mehrere Jahre erhöht 374.

NAMS 2003, 2007, 2008

Keine Stellungnahme zu Gallenwegserkrankungen

AACE

Nimmt dazu nicht Stellung

EMAS 2005

Nimmt dazu nicht Stellung

IMS 2007

Nimmt dazu nicht Stellung

U.S. Preventive Services Task Force

„fair evidence“ für erhöhtes Cholezystitis-Risiko

HTA-Bericht Nr 52 des DIMDI 2007 von Eberhardt S et al.

Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause nimmt dazu nicht Stellung.

Metaanalysen

Farquhar et al. (Cochrane Review 2005); operationsbedürftige Gallenblasenerkrankungen unter HT jeweils mit moderater Östrogen-Dosis: Monotherapie : RR 1,75 (KI 1,40–2,19), kombinierte kontinuierliche Anwendung RR 1,64 (KI 1,30–2,06), kombinierte sequenzielle Anwendung: RR 1,47 (KI 0,25–8,67) LoE formal 1a, aber nur sekundäre Endpunkte und wenige eingeschlossene Studien mit methodischen Einschränkungen (hohe Abbruchraten, teils fehlende Verblindung), daher Herunterstufung auf 2a, SIGN 1++.

Autor, Jahr	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: 118–120
Fragestellungen	1. Outcome 25 Gallbladder disease requiring surgery: Oestrogen-only HT (moderate dose) 2. Outcome 26 Gallbladder disease requiring surgery: Combined continuous HT (moderate dose oestrogen) 3. Outcome 26 Gallbladder disease requiring surgery: Combined

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

	continuous HT (moderate dose oestrogen)
Datenbanken	Medline, EMBASE, cochrane control register, biological abstracts 1966–2004
Einschlusskriterien	Randomized double-blind trials of HT vs. placebo, taken for at least one year by peri- and postmenopausal women.
Ausgewählte Studien	3 RCTs 4 RCTs 2 RCTs
Ergebnisse	RR 1.75 (CI 1.40–2.19) RR 1.64 (CI 1.30–2.06) RR 1.47 (CI 0.25–8.67)
Schlussfolgerungen	There is strong evidence that both oestrogen-only HT and combined therapy significantly increase the risk of ... and gallbladder disease.
Evidenzgrad, Methodik	LoE formal 1a, aber nur sekundäre Endpunkte, wenige eingeschlossene Studien mit methodischen Mängeln, daher Herunterstufung auf 2a, SIGN 1++

Bewertung

Soweit hochwertige internationale Leitlinien und Cochrane-Reviews beziehungsweise Metaanalysen zu der Frage von Gallenwegserkrankungen Stellung nehmen, kommen sie zu der gleichen Schlussfolgerung. Explizit zu nennen sind hier die Neuseeländische Leitlinie von 2004 sowie die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, US Preventive Task Force sowie Farquhar et al. in einem Cochrane-Review.

Weitere Literatur

Die Nurses' Health Study, eine qualitativ gute Kohortenstudie, ergab ein erhöhtes Cholezystitis-Risiko unter Hormonanwendung, das auch nach Absetzen erhöht blieb.

In der HERS-Studie mit kombinierter Einnahme von konjugiertem Östrogen und Gestagen bestand ein erhöhtes Risiko für Cholezystektomien im Vergleich zur Placebogruppe (Zitat aus US preventive force).

Die AKDÄ ergänzt dazu noch: Nach Absetzen der Hormone bleibt das relative Risiko einer Cholezystitis für Jahre erhöht. Gallenblasenkarzinom ist sehr selten, es scheint nach einer italienischen Fallkontrollstudie unter Hormonanwendung (ohne Differenzierung prä- und postmenopausal) erhöht zu sein. Auch transdermales Östradiol kann laborchemisch messbare Veränderungen induzieren, die einer Gallensteinbildung Vorschub leisten.

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). LoE 1b, aber nur sekundärer Endpunkt, SIGN 1++

In der HERS-Studie war das Risiko für Gallenblasenoperationen um 38% erhöht, insbesondere bei Patientinnen mit Übergewicht, Fibrattherapie oder vorausgegangenen Gallenwegserkrankungen ohne OP. Statingebrauch verringerte das Risiko.

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. NNH bezüglich symptomatischer Gallensteine: 107–320/Jahr HT-Therapie. LoE 2a, SIGN 2++

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

Eine Auswertung der Million Women Study (prospektive Kohortenstudie) ergab folgende Daten: Verglichen mit Nichthormonanwenderinnen war das Risiko einer stationären Aufnahme wegen einer Gallenblasenerkrankung deutlich erhöht (RR 1,64, 95% KI 1,58–1,69), dabei war das Risiko unter transdermaler Therapie geringer als unter oraler (1,17, 1,10–1,24 vs. 1,74, 1,68–1,80). Orale konjugierte Östrogene hatten ein etwas erhöhtes Risiko gegenüber oralem Östradiol (1,79, 1,72–1,87 vs. 1,62, 1,54–1,70), unter konjugiertem Östrogen > 0,625 mg betrug es 1,91 (1,78–2,04) gegenüber 1,76 (1,68–1,84) unter ≤ 0,625 mg.

Für Östradiol lauten die Zahlen: > 1 mg, 1,68 (1,59–1,77) vs. ≤ 1 mg, 1,44 (1,31–1,59). Nach Therapie-Ende sank das Risiko wieder, blieb aber auch noch nach zehn Jahren erhöht: 1,19 (1,10–1,29).

Begleitende Gestagentherapie oder Tibolon-Anwendung (RR 1,84, KI 1,69–2,00) änderten das Risiko nicht wesentlich. Für Cholezystektomien waren die Ergebnisse entsprechend. Standardisierte Krankenhausaufnahmezahlen betragen pro 100 Frauen in fünf Jahren für Cholezystektomien 1,1 bei Nichthormonanwenderinnen, 1,3 bei transdermaler und 2,0 bei oraler Therapie. LoE 2a, SIGN 2++

Die SHIP-Studie als Querschnittsstudie ergab keinen Hinweis auf eine erhöhte Rate von Gallenwegserkrankungen bei nicht oraler Anwendung einer HT. LoE 3b, SIGN 2+

In einer retrospektiven Kohortenstudie (Mamdani et al.) belief sich die NNH auf 2000 (RR 1,9, KI 1,6–2,2) für Gallenblasen-OPs bei Hormonandwenderinnen. Diese hatten auch eine erhöhte Appendektomie-Rate (RR 1,8; KI 1,1–3,0). LoE 2b; SIGN 2+

Die Evidenz 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. Aber 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 Ausgangs-Niveau. Aus pathophysiologischer Sicht ist die Lithogenität jeglicher Östrogen-Exposition der Gallenblase bekannt (Jorgensen et al.).

Literatur

Leitlinien

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
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
North American Menopause Society (NAMS Board) 2007 und 2008: keine Stellungnahme zu dieser Fragestellung.

Metaanalysen

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: 118–120 (wie andere Gruppen)

Randomisierte kontrollierte Untersuchungen, aber nur mit sekundärem Endpunkt Gallenerkrankungen

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

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

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

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. Ann Int Med* 2001; 135: 493–501

Kohortenstudien

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. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 474–479

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

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

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: a386 doi:10.1136/bmj.a386

Fallkontroll- und Querschnittsstudien

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: 51–59

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. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46: 234–236

Jorgensen T. Gall stones in a Danish population: fertility period, pregnancies, and exogenous female sex hormones. *Gut* 1988; 29: 433–439

Weitere Literatur

Neson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. *JAMA* 2002; 288: 872–881

8.4 Weitere Gesundheitsstörungen

Höhergradige Leberfunktionsstörungen stellen eine Kontraindikation der HT dar (s. Produktinformationen und Zulassungsstatus). AACE 2006 nennt noch Porphyria cutanea tarda als absolute Kontraindikation sowie Hypersensitivität gegenüber aktiven Substanzen der Präparate.

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. Auch hochwertige internationale Leitlinien nehmen hierzu nicht Stellung. 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.

15.ad 9 Erkrankungen des ZNS

C. Brucker, A. Ludolph

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

9.1 Kognition

9.1.1 Fragestellung

Hat die HT Einfluss auf die Kognition?

9.1.2 Statement

Die HT hat keine positive Wirkung auf kognitive Funktionen bei älteren postmenopausalen Frauen. (LoE 2a)

9.1.3 Empfehlung

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

Leitlinien

NZGG 2001

There is insufficient or inconsistent evidence that HRT improves cognitive abilities in healthy postmenopausal women.

NZGG 2004

In women 65 years and over, combined HRT does not improve cognitive function (such as memory and recall, concentration and attention, and ability with language). (A)

In women 65 years and over, combined HRT doubles the risk of dementia (mostly of the Alzheimer's type). The estimated absolute risk* of dementia in this group of women is 22 per 10,000 women per year in non-users of HRT compared to 45 per 10,000 women per year in users of HRT (averaged over 4 years). (B)

*The absolute risk estimates apply to the WHI population but the magnitude of the difference is likely to be similar in NZ.

There is insufficient evidence to justify the prescribing of ERT to: improve cognitive function, prevent dementia or delay the progression of established Alzheimer's disease in mid-life women. (I)

(A: Well designed meta-analysis (MA) or RCT, or a body of evidence that is consistently applicable; B: Very well-designed observational studies or extrapolated evidence from RCTs or Mas; I: no recommendation can be made because the evidence is insufficient.)

Arzneimittelkommission 2003

Eine Östrogentherapie ist kein Mittel zur Prävention oder Therapie einer Demenz (M. Alzheimer) sowie zur Verbesserung der Kognition.

NAMS 2007

Initiating EPT after 65 years should not be recommended for primary prevention of dementia or cognitive decline as it may increase the risk of dementia during the ensuing 5 years in this population. The evidence is insufficient to either support or refute the efficacy or harm of ET/EPT for primary prevention of dementia when therapy is initiated during the menopause transition or early

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

postmenopause. ET does not appear to convey a direct benefit or harm for treatment of dementia due to Alzheimer's disease.

USPSTF 2005

While earlier studies showed a beneficial effect of hormone therapy on cognition, these studies had marked heterogeneity and variation in assessment of outcomes. For example, 9 randomized controlled trials examining the effect of hormone therapy on cognition in women showed improvement in verbal memory, vigilance, reasoning, and motor speed; however, these trials may have biased results, since they were conducted with women experiencing menopausal symptoms at baseline. A meta-analysis of 12 observational studies (1 of good quality, 3 of fair quality, and 8 of poor quality) showed a reduction in the risk for dementia among postmenopausal women taking hormone therapy (RR, 0.66; 95% CI 0.53–0.82).¹⁸

Because of issues of internal and external validity from these previous studies, the more recent, fair-quality WHI memory studies are more likely to represent the effects of hormone therapy use in the healthy postmenopausal population. The WHI memory study showed decreased global cognitive function (measured by the modified Mini-Mental State Examination) in women taking estrogen alone and in the pooled group of women taking estrogen alone or estrogen-progestin.¹⁹ The WHI memory study also showed an increased risk for probable dementia or mild cognitive impairment in both the estrogen-alone (HR, 1.38; 95% CI 1.01–1.89) and estrogen-progestin (HR, 1.44; 95% CI 1.04–1.99) arms of the trial.²⁰ The overall evidence supports harmful effects of hormone therapy on cognitive function, although the clinical relevance of this difference in cognitive function is unclear.

AACE 2006

k. A.

IMS 2007

For younger women, observational evidence suggests no substantial cognitive sequelae from the natural menopause transition; limited evidence from clinical trials suggests that HT has no substantial cognitive effect after natural menopause, at least in the short term.

For younger women, there is limited evidence from clinical trials that estrogen therapy may be of short-term cognitive benefit in the setting of surgical menopause. For older women, HT started in the late postmenopause probably does not have a substantial impact on cognitive abilities.

The long-term cognitive consequences of HT initiated during the menopausal transition or early postmenopause are unknown. The need for further research in this area is urgent.

Many women complain of memory and other cognitive/emotional difficulties at times that are associated with changes in estrogen levels.

However, the biological mechanisms through which estrogen may exert these effects remain poorly understood. Also, the effect of estrogen treatment on cognition and brain function in healthy women and those with Alzheimer's disease is controversial.

There is evidence that, in healthy women, estrogen affects the dopaminergic, serotonergic and cholinergic systems, and brain regions crucial to higher cognitive function and mood.

New results from recent in vivo randomized, controlled neuroimaging experiments demonstrate that, in young females and those in mid-life:

- brain function is modulated by normal variation in ovarian function;
- acute loss of ovarian hormones increases neuronal membrane breakdown;

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

- acute suppression of ovarian function is associated with reduced activation of brain regions critical to memory.

EMAS 2005

k. A.

Bewertung

Die qualitativ gute Leitlinie NZGG 2001 kommt zu dem Schluss, dass die vorhandenen Daten keinen Benefit in Bezug auf die Prävention der Abnahme geistiger Leistungsfähigkeit durch HT zeigen. Aufgrund neuerer Daten ist unser Statement differenzierter.

Die NZGG 2004 ist aufgrund der fehlenden systematischen Literatursuche nach 2001 weniger gut als die Leitlinie von 2001 (s. o.) Die Empfehlungen werden erweitert um Daten aus der WHI, die eine Erhöhung des Risikos für die Entwicklung einer Demenz bei Frauen über 65 Jahren nachwies. Dies geht über die in unserem Statement gemachte Aussage hinaus, da hier der negative Effekt bei Frauen über 65 Jahre aus der WHI-Studie als Basis genommen wird. Hier muss jedoch das Problem der vaskulären Demenz diskutiert werden. Daher ist unser Statement neutral formuliert. Im Bezug auf jüngere Frauen werden keine neuen Aussagen getroffen.

Die qualitativ gute Leitlinie der Arzneimittelkommission 2003 sagt aus, dass eine Östrogen-therapie kein Mittel zur Verbesserung der Kognition ist. Eine Differenzierung nach Alter wird nicht getroffen.

Das NAMS-Statement geht ebenfalls auf die Problematik eines späten Beginns der HT nach 65 Jahren ein aufgrund des Risikos der Entwicklung einer Demenz während der folgenden 5 Jahre. Auch hier wird das Risiko eines negativen Effekts in der Altersgruppe über 65 Jahren stärker hervorgehoben als in unserem Statement.

Die USPSTF hat 2005 eine qualitativ weniger gute Leitlinie publiziert, die zwar frühere Metaanalysen erwähnt, die eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten durch HT sowie eine Risikoreduktion für die Entwicklung einer Demenz zeigten. Jedoch basiert die eigentliche Aussage lediglich auf der Basis der WHIMS-Daten, und es werden negative Effekte der HT auf die Kognition festgestellt, ohne eine weitere Differenzierung, z. B. in Bezug auf das Alter, vorzunehmen.

In der IMS 2007, einer qualitativ weniger guten Leitlinie, wird der biologische Nutzen der Östrogene für die Funktion des ZNS hervorgehoben. Im Bezug auf die Kognition wird kein Nutzen bei kurzfristiger Anwendung gesehen, bei längerfristiger Anwendung wird auf die unbefriedigende Datenlage verwiesen.

Gesamtbewertung der Leitlinien

Die Leitlinien stimmen darin überein, dass zumindest für Frauen über 65 Jahre die Anwendung der HRT keinen positiven Effekt auf die Gedächtnisleistung zeigt. Einige Leitlinien (NZGG 2004, NAMS, USPSTF) weisen darüber hinaus auf den negativen Effekt der HRT bei Frauen über 65 Jahren hin, wobei sich dieser Hinweis ausschließlich auf Daten der WHI stützt. Es besteht Übereinstimmung, dass in Bezug auf jüngere Frauen der Einfluss von HT auf die Kognition unzureichend untersucht ist.

Literatur

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
http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf
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

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

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

*U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendation statement. AHRQ Publication No. 05-0576, May 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
<http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/ht/htpostmenrs.htm>*

American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. AACE Guideline 2006. Endocrine Practice 2006; 12: 315–337

International Menopause Society (IMS Board). IMS Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–194

European Menopause and Andropause Society (EMAS Board). EMAS 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; 51: 8–14

Systematischer Review

Autor, Jahr	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
Fragestellung	To investigate the effect of ERT or HRT in comparison with placebo in RCTs on cognitive function in postmenopausal women.
Datenbanken/ Suchstrategie	CDCIG, Medline, EMBASE, Psychinfo, CINAHL
Einschlusskriterien	All double-blind RCTs trials of the effect of ERT or HRT on cognitive function over a treatment period of at least two weeks in postmenopausal women.
Ausgewählte Studien	16 RCTs
Ergebnisse	In total, 24 trials were included, but only 16 (10,114 women) had analysable data. Metaanalyses showed no effects of either ERT or HRT on prevention of cognitive impairment after five and four years of treatment, respectively (odds ratio 1.34, 95% CI 0.95 to 1.9; odds ratio 1.05, 95% CI 0.72 to 1.54 respectively) (trend favouring control in both instances). Analyses assessing the effects of treatment over time found that both ERT and HRT did not maintain or improve cognitive function and may even adversely affect this outcome (WMD = -0.45, 95% CI -0.99 to 0.09; WMD = -0.16, 95% CI -0.58 to 0.26, respectively at maximum follow up). Negative effects were found for ERT after one year and HRT after three and four years of therapy. Results from smaller trials assessing effects on individual cognitive domains mostly reported no evidence of benefit.
Schlussfolgerung der Autoren	There is good evidence that both ERT and HRT do not prevent cognitive decline in older postmenopausal women when given as short term or longer term (up to five years) therapy. It is not known whether either specific types of ERT or HRT have specific effects in subgroups of women, although there was evidence that combined hormone therapy in similarly aged women was associated with a decrement in a number of verbal memory tests and a small improvement in a test of figural memory. There is insufficient evidence to determine whether subgroups of women using specific types of hormone therapy could benefit from treatment. It remains to be determined whether factors such as younger age (< 60 years of age), type of menopause (surgical or natural) and type of treatment (type of estrogen with or without a progestagen),

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

	mode of delivery (transdermal, oral or intramuscular) and dosage have positive effects at a clinically relevant level. In addition, whether the absence or presence of menopausal symptoms can modify treatment effects should be investigated in more detail. Large RCTs currently underway in the USA may be able to provide answers to these uncertainties by the year 2010. In the meantime, based on the available evidence, ERT or HRT cannot be recommended for overall cognitive improvement or maintenance in older postmenopausal women without cognitive impairment.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)

Autor, Jahr	8. Maki PM. A systematic review of clinical trials of hormone therapy on cognitive function. Ann NY Acad Sci 2005; 1052: 182–187
Fragestellung	To explore the external generalizability of those findings to younger postmenopausal women, the medical literature was surveyed for randomized, double-blind, placebo-controlled trials of treatment with either estrogen alone or estrogen plus a progestin on neuropsychological test performance.
Datenbanken/ Suchstrategie	The National Library of Medicine’s PubMed Central Database
Einschlusskriterien	
Ausgewählte Studien	20 RCTs
Ergebnisse	
Schlussfolgerung der Autoren	This review finds little support for beneficial cognitive effects in older women of estrogen alone or in combination with progestin. However, evidence from younger women suggests potential beneficial effects in select cognitive domains, particularly among symptomatic women and recently menopausal women, and scant evidence of harm.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, + (SIGN)

Bewertung

Die systematischen Reviews kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass bei älteren postmenopausalen Frauen kein Benefit einer HT bezüglich Kognition besteht. Sie lassen offen, ob evtl. ein Nutzen bei jüngeren peri- oder postmenopausalen Frauen besteht, da hier die derzeitige Datenlage zu einer Beurteilung nicht ausreicht. Die Resultate der systematischen Reviews sind mit unserem Statement konsistent.

RCT

Viscoli CM et al. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: Results from the Women’s Estrogen for Stroke Trial (WEST). Am J Obstet Gynecol 2005; 192 : 387–393
Maki PM et al. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints [COGENT]. Neurology 2007; 69: 1322–1330

Kohortenstudien

MacLennan AH et al. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study. Menopause 2006; 13: 28–36
Kok HS et al. Cognitive function across the life course and the menopausal transition in a British birth cohort. Menopause 2006; 13: 19–27

9.2 Demenz

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

9.2.1 Fragestellung

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

9.2.2 Statements

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

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

9.2.3 Empfehlung

Die HT soll zur Verringerung des Risikos einer Demenz nicht empfohlen werden. (A)

Leitlinien

NZGG 2001

Estrogen is not an effective treatment in elderly women with established Alzheimer's disease (of mild to moderate severity). (A)

There is insufficient or inconsistent evidence that HRT prevents or delays the development of Alzheimer's disease in postmenopausal women.

It is unknown whether HRT has any benefits for younger postmenopausal women with Alzheimer's disease.

(A: Well designed meta-analysis [MA] of RCT, or a body of evidence of RCTs which are consistently applicable)

NZGG 2004

ERT is not an effective treatment in older women with established Alzheimer's disease (of mild to moderate severity). (A)

In women aged 65 years and over, combined HRT doubles the risk of dementia (mostly of the Alzheimer's type). The estimated average absolute risk* of dementia in this group of women is 22 per 10,000 women per year in non-users of HRT compared to 45 per 10,000 women per year in users of HRT (averaged over 4 years). (B)

*The absolute risk estimate apply to the WHI population but the magnitude of the difference is likely to be similar in NZ.

There is insufficient evidence to justify the prescribing of ERT to: improve cognitive function, prevent dementia or delay the progression of established Alzheimer's disease in mid-life women. (I)

(A: Well designed meta-analysis [MA] or RCT, or a body of evidence that is consistently applicable; B: Very well-designed observational studies or extrapolated evidence from RCTs or Mas; I: no recommendation can be made because the evidence is insufficient.)

Arzneimittelkommission 2003

Eine Östrogentherapie ist kein Mittel zur Prävention oder Therapie einer Demenz (M. Alzheimer) sowie zur Verbesserung der Kognition.

NAMS 2007

Initiating EPT after 65 years should not be recommended for primary prevention of dementia or cognitive decline as it may increase the risk of dementia during the ensuing 5 years in this population. The evidence is insufficient to either support or refute the efficacy or harm of ET/EPT for primary prevention of dementia when therapy is initiated during the menopause transition or early postmenopause. ET does not appear to convey a direct benefit or harm for treatment of dementia due to Alzheimer's disease.

USPSTF 2005

While earlier studies showed a beneficial effect of hormone therapy on cognition, these studies had marked heterogeneity and variation in assessment of outcomes. For example, 9 randomized controlled trials examining the effect of hormone therapy on cognition in women showed improvement in verbal memory, vigilance, reasoning, and motor speed; however, these trials may have biased results, since they were conducted with women experiencing menopausal symptoms at baseline. A meta-analysis of 12 observational studies (1 of good quality, 3 of fair quality, and 8 of poor quality) showed a reduction in the risk for dementia among postmenopausal women taking hormone therapy (RR, 0.66; 95% CI 0.53–0.82).¹⁸

Because of issues of internal and external validity from these previous studies, the more recent, fair-quality WHI memory studies are more likely to represent the effects of hormone therapy use in the healthy postmenopausal population. The WHI memory study showed decreased global cognitive function (measured by the modified Mini-Mental State Examination) in women taking estrogen alone and in the pooled group of women taking estrogen alone or estrogen-progestin.¹⁹ The WHI memory study also showed an increased risk for probable dementia or mild cognitive impairment in both the estrogen-alone (HR, 1.38; 95% CI 1.01–1.89) and estrogen-progestin (HR, 1.44; 95% CI 1.04–1.99) arms of the trial.²⁰ The overall evidence supports harmful effects of hormone therapy on cognitive function, although the clinical relevance of this difference in cognitive function is unclear.

AACE 2006

In several Metaanalyses of observational studies, the risk of dementia has been reduced with long-term use of estrogen (LOE 2), whereas in the WHI trial, the HR for probable dementia was 2.05 (95% CI 1.21 to 3.48) in women beyond age 65 years who were taking E+P (LOE 1). To date, use of HT for the prevention or treatment of dementia has not been recommended (grade D).

After age 80 years, women have an increased risk of Alzheimer's disease in comparison with men (possibly attributable to postmenopausal depletion of endogenous estrogen). The prospective, longitudinal Cache County (Utah) Study (35) investigated the prevalence and incidence of Alzheimer's disease in a cohort of 5,677 elderly adults. Study results showed that the risk of this disorder varied with the duration of self-selected use of HT. Longer duration of HT use was associated with greater reduction in the risk of Alzheimer's disease. Prior HT use was associated with a decreased risk in comparison with nonusers, and women's higher risk versus men was virtually eliminated after more than 10 years of exposure to HT. In addition, there was no apparent benefit with current use of HT unless that use exceeded 10 years (35) (LOE 2c).

Several Metaanalyses have examined the use of HT and the incidence of dementia in older postmenopausal women. One meta-analysis, which included 2 cohort studies and 10 case-control studies, showed a 34% reduction in the risk of dementia (odds ratio, 0.66; 95% CI 0.53 to 0.82) with use of HT (LOE 2b).

In the Women's Health Initiative Memory Study (37), E+P was associated with an increased risk of dementia among women 65 years of age or older, and therapy did not prevent mild cognitive impairment. In comparison with placebo, the HR for probable dementia was 2.05 (95% CI 1.21 to 3.48) in women who received E+P (LOE 1).

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

The methods used to evaluate the effects of HT on memory and cognition among asymptomatic women are insensitive and cannot accurately distinguish early dementia from cerebrovascular disease. Therefore, these older women (age > 65 years) with abnormal results on tests of cognition and memory were designated as having probable dementia. In the Women's Health Initiative Memory Study (37), cases of probable dementia appeared during the first year of intervention in both the E+P and the placebo groups; this finding supports the significant incidence of cognitive dysfunction at baseline in both groups.

IMS 2007

HT initiated around the time of menopause or by younger postmenopausal women is associated with a reduced risk of Alzheimer's disease.

During development and adulthood, the human brain is a target for estrogen and other steroid hormones. Estrogen influences neural function and neurological disease directly, through effects on neurons and glia, and indirectly, through effects on the cerebral vasculature and immune system.

With menopause, the cessation of ovarian estrogen production and the initiation of HT have the potential to influence processes in the central nervous system relevant to a variety of neurological disorders.

For women with Alzheimer's disease (AD), limited evidence from clinical trials indicates that HT does not improve symptoms or slow disease progression.

There is limited evidence from clinical trials that HT increases dementia risk when initiated after the age of 64.

Observational evidence implies that HT used by younger women around the time of menopause is associated with lower risk of AD. However, findings may be biased, and further research is needed to determine whether there might exist an early window during which the effects of HT on AD risk are beneficial rather than harmful.

Many women complain of memory and other cognitive/emotional difficulties at times that are associated with changes in estrogen levels.

However, the biological mechanisms through which estrogen may exert these effects remain poorly understood. Also, the effect of estrogen treatment on cognition and brain function in healthy women and those with Alzheimer's disease is controversial.

EMAS 2005

HRT should not be prescribed to women suffering from dementia (Grade A recommendation) as there is insufficient evidence of a beneficial effect of HRT on cognitive function or risk of dementia. The EPT part of the WHI study found a two-fold increased risk of dementia (possibly of thrombotic origin) in women. However, this increased risk was only significant in women over the age of 75 years. The results contrast with earlier results from observational studies.

Bewertung

Die qualitativ gute Leitlinie NZGG 2001 bewertet die Datenlage zu HT und Kognition differenziert. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass in Bezug auf die Reduktion des Risikos, eine Demenz, insbesondere Alzheimer-Demenz, zu entwickeln, zwar zwei Metaanalysen von Fallkontroll- und Kohortenstudien vorliegen, jedoch aufgrund der Heterogenität der Daten sowie Studienlimitationen eine abschließende Empfehlung nicht möglich ist. In Bezug auf die Therapie der Alzheimer-Demenz finden die Autoren keine verlässliche Evidenz, dass eine Östrogentherapie bei Alzheimer-Demenz von Nutzen ist. Dies stimmt mit unserem Statement überein.

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

Die NZGG 2004 ist aufgrund der fehlenden systematischen Literatursuche nach 2001 weniger gut als die Leitlinie von 2001. Sie wurde als Reaktion auf die Daten der WHI entwickelt und beinhaltet die Bewertung der WHI sowie der MWS. Die Empfehlungen werden erweitert um Daten aus der WHIMS, die eine Erhöhung des Risikos für die Entwicklung einer Demenz bei Frauen über 65 Jahren nachwies. Im Bezug auf jüngere Frauen werden keine neuen Aussagen getroffen.

Die qualitativ gute Leitlinie der Arzneimittelkommission 2003 sagt aus, dass eine Östrogentherapie kein Mittel zur Prävention oder Therapie einer Demenz (M. Alzheimer) ist.

Das NAMS-Statement, welches als qualitativ gut zu bewerten ist, bestätigt die nicht ausreichende Datenlage zur Bewertung einer Primärprävention bei jüngeren Frauen in der Perimenopause oder frühen Postmenopause. Ebenfalls bestätigt es den fehlenden Nutzen der HT bei Alzheimer-Erkrankung.

Die USPSTF hat 2005 eine qualitativ weniger gute Leitlinie publiziert, die zwar frühere Metaanalysen erwähnt, die eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten durch HT sowie eine Risikoreduktion für die Entwicklung einer Demenz zeigten. Jedoch basiert die eigentliche Aussage lediglich auf der Basis der WHIMS-Daten, und es werden negative Effekte der HT auf die Kognition festgestellt, ohne eine weitere Differenzierung, z. B. in Bezug auf das Alter, vorzunehmen. Ebenso wird auf eine bereits manifeste Alzheimer-Demenz nicht eingegangen.

Die AACE 2006 bewertet die Datenlage zu HT und Demenz differenziert. Im Bezug auf Alzheimer-Demenz ist das Statement mit unserem Statement konsistent, wobei durch die explizite Berücksichtigung der Cache-County-Studie der mögliche Benefit einer langfristigen HRT für die Reduktion des Alzheimer-Risikos stärker betont wird. Das Alter zum Zeitpunkt des Beginns mit HT und die Möglichkeit einer präexistenten Demenz bei älteren Frauen in der WHIMS wird gewürdigt.

In der IMS 2007, einer qualitativ weniger guten Leitlinie, wird der biologische Nutzen der Östrogene für die Funktion des ZNS hervorgehoben. Die IMS kommt abweichend von unserem Statement zu der Aussage, dass eine um den Zeitpunkt der Menopause oder bei jüngeren postmenopausalen Frauen begonnene HT mit einem reduzierten Risiko für Alzheimer-Erkrankung verbunden ist, wobei hier auf Beobachtungsstudien Bezug genommen wird. In Bezug auf Frauen mit Alzheimer-Erkrankung stimmt die Aussage der IMS mit unserem Statement überein.

Die EMAS publiziert eine qualitativ weniger gute Leitlinie mit regelmäßigen Updates. Sie warnt vor der Verordnung von HT an Frauen, die an Demenz leiden, da die Evidenz bezüglich positiver Effekte der HT auf Kognition und das Demenzrisiko unzureichend ist. Im Bezug auf die WHI wird der kombinierte Arm erwähnt, in dem ein signifikant erhöhtes Demenzrisiko nur bei Frauen über 75 Jahre gesehen wurde und wobei es sich möglicherweise um ein vaskuläres Demenzrisiko handelt.

Bewertung

Zusammenfassend kommen alle Leitlinien außer IMS zu der Schlussfolgerung, dass die Datenlage nicht ausreicht, um eine HT zur Prävention der Alzheimer-Erkrankung zu empfehlen. Ebenso kommen alle Leitlinien außer AKDÄ, USPSTF und AACE, die hierzu keine Aussage machen, übereinstimmend zu der Schlussfolgerung, dass eine HT keinen Nutzen in Bezug auf Demenzsymptome bei Frauen mit Alzheimer-Erkrankung zeigt.

Klassifizierung der Evidenzgrade nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine, 2001. Bewertung der Metaanalysen und system. Reviews nach den SIGN-Kriterien des Scottish Intercollegiate Guideline Network, 2004.

Literatur

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

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*
http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf

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

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*

U.S. Preventive Services Task Force. *Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendation statement. AHRQ Publication No. 05-0576, May 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.*
<http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/ht/htpostmenrs.htm>

American Association of Clinical Endocrinologists. *Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. AACE Guideline 2006. Endocrine Practice 2006; 12: 315–337*

International Menopause Society (IMS Board). *IMS Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–194*

European Menopause and Andropause Society (EMAS Board). *EMAS 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; 51: 8–14*

Systematischer Review

Autor, Jahr	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). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (3): CD004143</i>
Fragestellung	Longterm effects of hormone therapy in peri- and postmenopause
Datenbanken, Suchstrategie	Medline, EMBASE, Cochrane control register, Biological abstracts 1966–2004
Einschlusskriterien	Randomized double-blind trials of HT vs. placebo, taken for at least one year by peri- and postmenopausal women.
Ausgewählte Studien	1 RCT
Ergebnisse	Mild cognitive impairment: WHI 1998 (WHIMS 2003). No statistically significant difference of ET or EPT vs placebo. Probable dementia: WHI 1998 (WHIMS). ET: no statistically significant difference vs placebo. EPT: incidence for probable dementia significantly higher vs placebo (RR 1.97, 95% CI 1.16 to 3.33). Mild cognitive impairment or dementia: WHI 1998 (WHIMS). ET: incidence of mid cognitive impairment or dementia significantly higher vs placebo. EPT: no statistically significant difference.
Schlussfolgerung der Autoren	Long-term use of combined continuous therapy increases the risk of dementia in women over 65
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)

Bewertung des systematischen Reviews

Der systematische Review kommt zu dem Ergebnis, dass eine kombinierte HT oder eine ET weder einen Benefit bezüglich der kognitiven Globalfunktion bei Frauen über 65 Jahren erbringt noch das Risiko kognitiver Beeinträchtigung reduziert. Eine Aussage bezüglich Wirkung der HT bei manifester Alzheimer-Erkrankung wird hier nicht gemacht. Die Betrachtung des Endpunkts Demenz ist allerdings nur ein Teilaspekt des Systematic Review und die Aussage basiert auf einem einzigen RCT, da die anderen in dem Systematic Review erfassten RCTs diese Fragestellung nicht

bearbeitet haben. Fragen der Prävention wurden in dem Review nicht beantwortet. Das Systematic Review ist mit unserem Statement konsistent.

Beobachtungsstudie

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

15.ad 10 Malignome

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

10.1 Mammakarzinom

10.1.1 Fragestellung

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

10.1.2 Statements

Die EPT erhöht das Brustkrebsrisiko. (LoE 1b)

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

10.1.3 Empfehlung

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

Leitlinien

Aus den folgenden Leitlinien (siehe Tab. 2 mit DELBI-Bewertung) wurden, wenn vorhanden, die relevanten Statements oder, falls nicht vorhanden, Texte zitiert, die zu der Assoziation HT und Brustkrebsrisiko Stellung nehmen.

NZGG 2001

Short-term HRT use (< 5 years) can be used, for appropriate indications, without increasing the risk of breast cancer diagnosis. (B)

Longer-term use of HRT (> 5 years) in postmenopausal women may be associated with an increase in risk of breast cancer diagnosis but it is uncertain whether mortality from breast cancer is affected. For 1000 women commencing HRT use at age 50, the excess numbers of breast cancers diagnosed would be 2 after 5 years of use, 6 after 10 years of use and 12 after 15 years of use. This increased risk of breast cancer diagnosis disappears 5 years after HRT is discontinued. (B)

Cautious short-term use (< 5 years) of low dose HRT in localised breast cancer survivors may be considered if severe menopausal symptoms are present and are unresponsive to other treatments. (C)

(A: Well designed meta-analysis of RCT, or a body of evidence of RCTs which are consistently applicable; B: Very well designed observational studies or extrapolated evidence from RCTs or Meta-analysis; C: Lower quality observational studies or extrapolated evidence from RCT or Meta-analysis; D: Non analytical studies.)

NZGG 2004

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

Use of combined HRT is associated with an increased risk of breast cancer that increases with duration of use. In postmenopausal women aged 50 to 79 years, the estimated absolute risk of breast cancer is 30 cases per 10,000 women per year in non-users of combined HRT compared to 38 cases per 10,000 women per year in users of combined HRT (averaged over 5 years). (A)

Women taking combined HRT are more likely to have abnormal mammograms that require further investigation than women not taking combined HRT. (B)

Women who have breast cancer diagnosed while on combined HRT are more likely to have larger, more advanced tumours than women not taking combined HRT. (B)

Use of ERT is associated with an increased risk of breast cancer that increases with duration of use. Annualised figures per 10,000 women based on randomised data are not available. For women aged 50 years not using ERT, the estimated cumulative absolute risk of breast cancer by age 65 years is 320 cases per 10,000 women. The estimated increase in breast cancer cases for women at age 50 using ERT for 5 years is 15 cases per 10,000 women and for women using ERT for 10 years an extra 50 cases of breast cancer per 10,000 women. (B)

The length of time combined HRT or ERT is taken before the risk of breast cancer becomes apparent is uncertain. It may be within the first 2 years of use. (C)

Use of tibolone is associated with an increased risk of invasive breast cancer. (C)

An increased risk of invasive breast cancer applies to the use of different types of estrogen and progestogen, and also different regimens (sequential or continuous) for combined HRT. It also applies to the use of different types of delivery (oral, transdermal or implants) for estrogen therapy. (C)

The increased risk of breast cancer disappears within 5 years after ERT or combined HRT is discontinued. (C)

Deaths from breast cancer may be increased in women using combined HRT or ERT. There is insufficient evidence to compare deaths in users of combined HRT with ERT. (I)

Arzneimittelkommission 2003

Jede zur Behandlung mit Östrogenen (und Gestagenen) eingeleitete Hormontherapie bedarf wegen der Karzinomrisiken einer strengen Indikationsstellung. Eine Hormontherapie (Östrogen bzw. Östrogen-Gestagen) geht mit einem erhöhten Risiko für invasives Mammakarzinom einher. Dieses Risiko steigt mit der Länge der Therapie. Auch Behandlungszeiträume unter vier Jahren sind nicht als risikofrei anzusehen.

NAMS 2007

Breast cancer risk increases with EPT use beyond 5 years. In absolute terms, this increased risk was rare in the WHI, being 4 to 6 additional invasive cancers per 10,000 women per year who used EPT for 5 or more years. Studies have not clarified whether the risk differs between continuous or sequential use of progestogen. Women in the ET arm of the WHI demonstrated no increase in risk of breast cancer after an average of 7.1 years of use, with 8 fewer cases of invasive breast cancer per 10,000 women per year of ET use. Although available evidence suggests that estrogen alone for fewer than 5 years has little impact on breast cancer risk, there is inadequate evidence to support any indication for ET in reduction of breast cancer risk. Specific subgroups may be affected in different ways. There are limited observational data suggesting that ET for more than 15 years may increase the risk of breast cancer. There are minimal data reporting any change in breast cancer mortality with HT. EPT and, to a lesser extent, ET increase breast cell proliferation, breast pain, and mammographic density, and EPT may impede the diagnostic interpretation of mammograms.

The effects of ET/EPT on risk of breast cancer, CHD, stroke, total CVD, and osteoporotic fracture in perimenopausal women with moderate to severe menopause symptoms have not been estab-

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

lished in RCTs. The findings from trials in different populations should, therefore, be extrapolated with caution. For example, data from large studies such as the WHI and HERS should not be extrapolated to symptomatic postmenopausal women younger than 50 years of age who initiate HT at that time as these women were not studied in those trials. The WHI and HERS involved predominantly asymptomatic postmenopausal women aged 50 years and older (with mean ages of 63 and 67 y, respectively), the majority of whom were 10 years or more beyond menopause, and HERS was conducted solely among women with known coronary artery disease. The data should not be extrapolated to women experiencing premature menopause (e40 y) and initiating HT at that time.

NAMS 2008

Diagnosis of breast cancer increases with EPT use beyond 3 to 5 years. In the WHI, this increased risk, in absolute terms, was in the rare category, being four to six additional invasive cancers per 10.000 women per year of EPT use for 5 or more years. In this trial, the increase in breast cancer risk was significantly related to EPT use before enrolment in the trial. Studies have not clarified whether the risk differs between continuous and sequential use of progestogen. Women in the ET arm of the WHI demonstrated no increase in risk of breast cancer after an average of 7,1 years of use, with six fewer cases of invasive breast cancer per 10.000 women per year of ET use, which is not statistically significant. The decrease in risk was observed in all three age groups studied (ie, starting ET at 50–59, 60–69 and 70–79 y). Available evidence suggests that ET for fewer than 5 years has little impact on breast cancer risk. Specific subgroups may be affected in different ways.

EPT and, to a lesser extent, ET, increase breast cell proliferation, breast pain, and mammographic density, and EPT may impede the diagnostic interpretation of mammograms. The question of HT use in women with a history of breast cancer is unresolved. The limited epidemiologic evidence is mixed; there are no completed long-term RCTs.

USPSTF 2005

The estrogen-progestin arm of the WHI study was terminated after an average of 5.2 years of follow up because „evidence for breast cancer harm, along with evidence for some increase in CHD, stroke, and pulmonary embolism, outweighed the evidence of benefit for fractures and possible benefit for colon cancer.“ This study showed an increased invasive breast cancer incidence (HR, 1.26; nominal 95% CI 1.00–1.59). However, no effect on breast cancer mortality was observed. Comparable increases in breast cancer incidence were observed among women taking estrogen and progestin over 6.8 years of follow up in HERS. The U.K. Million Women Study, a fair-quality study, showed an increased risk for breast cancer in current users of combined estrogen-progestin (RR, 2.00; 95% CI 1.91–2.09) compared with those who had never used hormone therapy. Results from two good-quality cohort studies conflict on the effects of long-term hormone therapy on breast cancer mortality. Overall, there is a good-quality body of evidence indicating that combined estrogen-progestin increases breast cancer risk. It is unclear whether the combination of estrogen-progestin confers a greater breast cancer risk than estrogen alone. In studies of estrogen alone, the results are conflicting: the Million Women Study showed an increased risk for breast cancer in current users of estrogen only (RR, 1.30; 95% CI 1.22–1.38) compared with those who had never used it; but the estrogen-only arm of the WHI trial showed a trend toward breast cancer prevention (HR, 0.77; nominal 95% CI 0.59–1.01).

AACE 2006

The overall hazard ratio (HR) of breast cancer in the E+P arm of the WHI trial was 1.26 (95% confidence interval [CI], 1.00 to 1.59) (LOE 1). In the WHI estrogen-only treatment arm, there was a lower relative risk (RR) of invasive breast cancer in the treatment group than in the placebo group (HR, 0.77; 95% CI 0.59 to 1.01) (LOE 1). Comment: In the text of these guidelines, several studies (LOE 2) are cited with similar RR for breast cancer, noting that a difference may exist in the use of estrogen alone versus E+P. Therefore, the presence of a uterus and consequent need for the use of progesterone may temper the recommendation to use estrogen with regard to breast cancer risk.

IMS 2007

Studies on the risks of postmenopausal hormone use have mainly focused on breast and endometrial cancer, venous thromboembolism (pulmonary embolism or deep vein thrombosis), stroke and coronary events.

The incidence of breast cancer varies in different countries. Therefore, currently available data cannot necessarily be generalized. The degree of association between breast cancer and postmenopausal HT remains controversial. Women should be reassured that the possible risk of breast cancer associated with HT is small (less than 0.1% per annum). For combined HT, observational data from the Million Women Study suggested that breast cancer risk was increased as early as the first year, raising serious reservations on possible methodologic flaws. On the contrary, randomized controlled data from the Women's Health Initiative (WHI) study indicate that no increased risk is observed in women initiating HT, for up to 7 years. It should be noted that the majority of subjects in the WHI study were overweight or obese. Data from the WHI and Nurses' Health Study suggest that long-term estrogen-only administration for 7 and 15 years, respectively, does not increase the risk of breast cancer in American women. Recent European observational studies suggest that risk may increase after 5 years. There are insufficient data to evaluate the possible differences in the incidence of breast cancer using different types and routes of estrogen, natural progesterone and progestogens, and androgen administration. Baseline mammographic density correlates with breast cancer risk. This does not necessarily apply to the increase in mammographic density induced by HT. The combined estrogen–progestogen therapy-related increase in mammographic density may impede the diagnostic interpretation of mammograms.

Estrogen associated with breast cancer development is not circulating estrogen but rather that produced locally within the breast. Excessive formation of catechol estrogen quinones initiates a series of events leading to breast cancer, by reacting with DNA. Endogenous estrogen is detrimental primarily in those women with genetic susceptibility. The WHI study demonstrated that 7.1 years of treatment with estrogen only did not increase the risk of breast cancer in hysterectomized women. The prospective cohort in the Nurses' Health Study also reported that unopposed estrogen did not increase the risk of breast cancer until after 15 years of estrogen exposure. Data from the estrogen plus progestogen arm of the WHI showed an increase in breast cancer risk at an average follow-up of 5.6 years. However, women who had not used HT prior to the study were not at a higher risk for breast cancer for up to 7 years after initiation of therapy. Micronized progesterone or dydrogesterone used in association with oral or percutaneous estradiol may be associated with no increase in risk or lower risk than use of synthetic progestogens for at least 4 years, and perhaps even 8 years, of treatment. The risk of breast cancer decreases rapidly after cessation of HT; by 5 years, the risk may not be greater than that in women without any history of exposure.

EMAS 2005

EPT is associated with increased risk of breast cancer. There is good evidence that the excess relative risk increases with duration of use, returning to baseline levels within a few, at most five, years after stopping the intake. The magnitude of the excess relative risk is greater when the estrogen is combined with both progestogen given sequentially or continuously. In contrast the ET part of the WHI trial has shown no increased risk of breast cancer during the study. The absolute excess in life-time risk attributable to EPT corresponds to 1–2 cases per 100 women after HRT from the age of 50 years to 70 years, whereas ET results in a small reduction in risk. The risk disappears 5 years after cessation of therapy with and is very low with HRT used for less than 5 years. The level of breast cancer associated with HRT use is not significantly different or even lower than from the increase in risk due to other risk factors such as alcohol use, obesity, lack of exercise, late first child-birth and late menopause. EPT may cause increased mammographic density and may thus reduce the sensitivity of mammographic screening. The WHI study showed no increase on ET up to 7 years. Due to a possible risk of recurrence, HRT should not be prescribed to women with a previous breast cancer. In such women topical vaginal ET may be considered in individual cases with distressing urogenital symptoms not responsive to other medical approaches.

ACOG 2004

There is ample evidence to support the conclusion that women who take HT are more likely to develop clinically evident breast cancer than women who do not take HT. Whether this is a result of the promotion of an already present cancer focus or the development of new neoplastic cells is not known.

The magnitude of the increase in breast cancer risk per year of hormone use is comparable to that associated with delaying menopause by a year, because in never- users of HT, the relative risk of breast cancer increases by a factor of 1.028 for each year older at menopause.

Based on the estrogen plus progestin study in the WHI and the meta-analysis of 51 observational studies, an excess of 20 cases per 10,000 women using combined HT for 5 years would occur, 60 excess cases after 10 years of use, and 120 excess cases after 15 years of use.

The increased risk of breast cancer appears to dissipate once HT use is discontinued. Hormone therapy increases the incidence of breast cancer (with best evidence for estrogen plus progestin), but its effects on breast cancer mortality are uncertain.

Although observational studies suggest a small increase in breast cancer risk for women with hysterectomies taking unopposed estrogen, the WHI study of estrogen alone showed no increase.

Women should be counseled that the absolute risk of breast cancer for any individual remains relatively low, but study findings indicate that combined HT is associated with increased risk of breast cancer. This fact should be taken into account when HT is being considered. Although the risk of breast cancer may be other risk factors.

Bewertung

Die qualitativ gute Leitlinie NZGG 2001 bewertet die Datenlage zur HT und Brustkrebsrisiko umfangreich. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die HT bei Anwendung bis zu einer Dauer von unter fünf Jahren zu keiner Erhöhung des Risikos führt. Diese Aussage basiert wesentlich auf der Metaanalyse der Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 1997. Jüngere Daten zur EPT und Brustkrebsrisiko konnten nicht berücksichtigt werden. Über fünfjährige Anwendung führt zu einer Steigerung des Risikos. Unser Statement ist aufgrund jüngerer Daten differenzierter.

Die NZGG 2004 ist aufgrund der fehlenden systematischen Literatursuche nach 2001 weniger gut als die Leitlinie von 2001. Sie wurde als Reaktion auf die Daten der WHI entwickelt und beinhaltet die Bewertung der WHI sowie großer Studien, die nach 2001 publiziert wurden. Sie bewertet das Brustkrebsrisiko einer EPT für erhöht (A). Die ET erhöht das Risiko zeitabhängig (B). Die Daten des WHI ET-Arms wurden nicht miteinbezogen.

Die qualitativ gute Leitlinie der Arzneimittelkommission 2003 kommt zu dem Schluss, dass die HT zu einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos führt. In der Bewertung wird darauf hingewiesen, dass Anwendungszeiten unter vier Jahren nicht risikofrei sind, was sich vorwiegend auf die EPT bezieht.

Das NAMS-2007-Statement, welches als qualitativ gut zu bewerten ist, macht differenziertere Aussagen zur Assoziation zwischen HT und Brustkrebsrisiko. Es wird zu den WHI-Daten für die ET Stellung bezogen, die eine Senkung des Brustkrebsrisikos zeigen. Daraus sollte nicht die Konsequenz gezogen werden, die ET zur Prävention einzusetzen. Die Anwendung einer ET über 15 Jahre erhöht das Brustkrebsrisiko. Die Datenlage wird als limitiert bewertet. Zu diesem Punkt verweisen wir auf u. a. Metaanalysen.

Das NAMS-2008-Statement ist in den Kernaussagen weitgehend identisch. Allerdings wird zur ET festgestellt, dass die weniger als fünfjährige Anwendung das Risiko nicht erhöht (vgl. oben).

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

Die USPSTF hat 2005 eine qualitativ weniger gute Leitlinie publiziert, die auf der Basis von WHI, HERS und Daten aus Beobachtungsstudien zu der Schlussfolgerung kommt, dass die EPT das Brustkrebsrisiko erhöht. Zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen Studien zur ET.

Die AACE 2004 bewertet das Brustkrebsrisiko unter EPT als erhöht. Im Text werden Daten aus Beobachtungsstudien zitiert, die ein erhöhtes Brustkrebsrisiko nach ET zeigen, was den Daten der WHI als RCT widerspricht. Es wird auf die Problematik hingewiesen, dass derzeit bei nicht hysterektomierten Frauen eine EPT durchgeführt wird und die Protektion des Endometriums durch diese Therapie weniger relevant ist als das erhöhte Brustkrebsrisiko. Nach Ansicht der Arbeitsgruppe sollte an der derzeitigen Praxis jedoch nichts geändert werden.

In der IMS 2007, einer qualitativ weniger guten Leitlinie, werden umfangreiche Aussagen zur HT und Brustkrebsrisiko gemacht. Auffällig ist der narrative Stil mit Einbeziehung von selektiven klinischen und experimentellen Daten. Die Autoren bewerten das Brustkrebsrisiko nach Anwendung einer EPT für erhöht, weisen allerdings darauf hin, dass der Effekt gering ist. Auch die ET erhöht das Risiko möglicherweise, allerdings nur nach langer Anwendungsdauer, je nach Studie > 5 Jahre bis 15 Jahre.

Die EMAS publiziert eine qualitativ weniger gute Leitlinie mit regelmäßigen Updates. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die EPT das Brustkrebsrisiko erhöht, der Effekt ist zeitabhängig. Die ET wird nur auf Basis der WHI-Daten bewertet, ohne dass dazu Stellung genommen wird.

Gesamtbewertung der Leitlinien

Zusammenfassend kommen alle Leitlinien zu der Schlussfolgerung, dass die EPT das Brustkrebsrisiko erhöht. Die WHI ist die einzige RCT zur Prüfung der Wirkung einer ET und zeigt eine statistisch nicht signifikante Risikoreduktion. Die meisten Leitlinien bewerten das Risiko einer langfristigen ET (> 5 Jahre) auf der Basis von Daten aus Beobachtungsstudien als erhöht.

Viele Leitlinien machen Angaben zur Bedeutung von Anwendungsdauer und Bewertung des Risikos (RR, absolute Risiken).

Klassifizierung der Evidenzgrade nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine, 2001. Bewertung der Metaanalysen und system. Reviews nach den SIGN-Kriterien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2004.

Literatur

- 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*
http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf
- 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
- 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*
- Position Statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15 (4): 584–603*
- U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendation statement. AHRQ Publication No. 05-0576, May 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.*
<http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/ht/htpostmenrs.htm>
- American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. AACE Guideline 2006. Endocrine Practice 2006; 12: 315–337*
- International Menopause Society (IMS Board). IMS Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–194*
- European Menopause and Andropause Society (EMAS Board). EMAS 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; 51: 8–14*

ACOG 2004

Metaanalysen und systematische Reviews

Autor, Jahr	Shah NR, Borenstein J, Dubois RW. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Menopause</i> 2005; 12 (6): 668–678. Review
Fragestellung	Objective to examine the specific relationships of postmenopausal estrogen therapy, postmenopausal combined hormone therapy, and the incidence of breast cancer
Datenbanken, Suchstrategie	Medline (1966–2003), CancerLit (1975–2003)
Einschlusskriterien	Observational studies with comparison group, current use of ET/EPT and the relationship to incident cases of breast cancer
Ausgewählte Studien	ET: n = 701160 5 CCS, 8 Cohort EPT: n = 650000 4 CCS, 4 Cohort
Ergebnisse	ET: OR 1.16, 95% CI 1.06–1.28 OR 1.16, 95% CI 1.02–1.32 (< 5 years), 1.20, 95% CI 1.06–1.37 (> 5 years) EPT: OR 1.39, 95% CI 1.12–1.72, OR 1.35, 95% CI 1.16–1.57 (< 5 years), OR 1.63, 95% CI 1.22–2.18 (> 5 years)
Schlussfolgerung der Autoren	Increased but considerable different risks for breast cancer incidence among current users of ET and EPT
Evidenzgrad, Methodik	2a LoE, ++ (SIGN)

Autor, Jahr	Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D; Million Women Study Collaborators. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. <i>Lancet Oncol</i> 2006; 7 (11): 910–918
Fragestellung	To describe the association of breast cancer histology with HAT
Datenbank	k. A.
Einschlusskriterien	k. A.
Ausgewählte Studien	MWS, 10 CCS, RCT, CS
Ergebnisse	MWS: current users ET: RR 1.22, 95% CI 1.13–1.31 (ductal), RR 1.68, 95% CI 1.43–1.96 (lobular), RR 1.81, 95% CI 1.36–2.42 (tubular), RR 1.32, 95% CI 1.24–1.39 (all) Current users EPT: RR 2.0, 95% CI 1.89–2.12 (ductal), RR 2.80, 95% CI 2.46–3.18 (lobular), RR 3.51, 95% CI 2.80–4.41 (tubular), RR 2.14, 95% CI 2.04–2.24 (all) Metaanalysis: Current user ET: RR 1.10, 95% CI 1.13–1.31 (ductal), RR 1.42, 95% CI 1.27–1.57 (lobular), RR 1.77, 95% CI 1.34–2.33 (tubular). Current user EPT: RR 1.76, 95% CI 1.68–1.85 (ductal), RR 2.51, 95% CI 2.27–2.77 (lobular), RR 3.57, 95% CI 2.93–4.36 (tubular)
Schlussfolgerung	The effects of HT on invasive ductal, lobular and tubular cancer were generally greater for oestrogen-progestagen therapy than for oestrogen-only therapy.
Evidenzgrad, Methodik	1b LoE, – (SIGN)

Autor, Jahr	Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: a meta-analysis of epidemiological studies and randomized controlled trials. <i>Hum Reprod Update</i> 2005; 11 (6): 561–573. Epub 2005 Sep 8
Fragestellung	To assess the impact of menopausal hormone therapy on the

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

	risk of incident invasive breast cancer.
Datenbanken	Medline, Cochrane Controlled Register (1989–2004)
Einschlusskriterien	Studies from US, Canada, Europe. Key words
Ausgewählte Studien	n = 45887, 21 CCS, 15 CS, 6 RCTs
Ergebnisse	ET (20 Studies, ever use): Case-Control-Studies: RR 1.02, 95% CI 0.93–1.11 (before 1992), RR 1.18, 95% CI 1.08–1.30 (after 1992) Cohort/ RCT: RR 1.19, 95% CI 1.10–1.28 (before 1992), RR 1.27, 95% CI 1.19–1.35 (after 1992) EPT (19 Studies, ever use): Case-Control-Studies: RR 0.99, 95% CI 0.84–1.17 (before 1992) RR 1.48, 95% CI 1.33–1.54 (after 1992) Cohort/RCT: RR 1.33, 95% CI 1.14–1.54 (before 1992) RR 1.95, 95% CI 1.87–2.04 (after 1992)
Schlussfolgerungen	There is evidence that relative risks for BC risks by HT, in particular EPT, have been increasing in recent years.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)

Autor, Jahr	Lee SA, Ross RK, Pike MC. An overview of menopausal oestrogen-progestin hormone therapy and breast cancer risk. Br J Cancer 2005; 92 (11): 2049–2058
Fragestellung	To provide a more precise estimate of the risk from EPT and how it is affected by schedule of progestin administration and histologic subtype.
Datenbanken	Medline
Einschlusskriterien	We conducted a meta-analysis using EPT-specific results from the Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC) pooled analysis and studies published since that report to obtain an overview of EPT use and breast cancer risk.
Ausgewählte Studien	1 RCT, 7 CCS, 5 CS, results from CGHFBC
Ergebnisse	OR (risk per year): 1.076, 95% CI 1.07–1.082
Schlussfolgerungen	We estimate that overall, EPT results in a 7.6% increase in breast cancer risk per year of use. The risk was statistically significantly lower in US studies – 5.2% vs. 7.9%. There was a significantly higher risk for continuous-combined than for sequential EPT use in Scandinavian studies where much higher total doses of progestin were used in continuous-combined than in sequential EPT.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1b, + (SIGN)

Autor, Jahr	Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. Hum Reprod Update 2005; 11 (6): 545–560. Epub 2005 Sep 8. Review.
Fragestellung	This review was designed to determine from the best evidence whether there is an association between postmenopausal hormonal treatment and breast cancer risk.
Datenbanken	Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, Reference lists of citations
Einschlusskriterien	English publications, addressed invasive breast cancer risk associated with use of estrogen products with or without progestin for treatment of menopausal symptoms.
Ausgewählte Studien	9 RCTs, 9 CCS, 9 CS
Ergebnisse	ET (4 RCTs): RR 0.79, 95% CI 0.61–1.02

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

	ET (Observational): RR 1.18, 95% CI 1.01–1.38 (Current use), RR 1.08, 95% CI 0.97–1.20 (Ever use) EPT (4 RCTs): RR 1.24, 95% CI 1.03–1.50 ET (Observational): RR 1.70, 95% CI 1.36–2.13 (Current use), RR 1.31, 95% CI 1.12–1.53 (Ever use), RR 1.02, 95% CI 0.96–1.08 (Past use)
Schlussfolgerungen	Valid evidence from randomized controlled trials indicates that breast cancer risk is increased with estrogen-progestin use more than with estrogen alone. Epidemiological evidence involving more than 1.5 million women agrees broadly with the trial findings.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, + (SIGN)

Autor, Jahr	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
Fragestellung	Ziel dieses HTA-Reports ist es, bei allgemein gesunden Frauen medizinische Effektivität und ökonomische Effizienz der HT zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Postmenopause anhand publizierter Studien zu bewerten.
Datenbanken, Suchstrategie	Medline, EMBASE, HTA, Cochrane Library 1999–2004
Einschlusskriterien	Available RCT
Ausgewählte Studien	1 RCT
Ergebnisse	HR 1.24, 95% CI 1,02–1,50
Schlussfolgerung der Autoren	Die Ergebnisse sind v. a. auf Frauen zwischen 50 und 79 Jahren (mit intaktem Uterus), die allgemein gesund sind, übertragbar. In dieser Altersgruppe der Frauen treten unter Kombinationstherapie-HT pro Jahr und 10.000 Frauen zehn Brustkrebsfälle mehr auf als ohne HT.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)

Autor, Jahr	IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human 2007; Volume 91. Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen-Progestogen Menopausal Therapy. 528 pages; ISBN 978 92 832 1291 1
Fragestellung	Carcinogenic effects of hormone therapy
Datenbanken	k. A.
Einschlusskriterien	k. A.
Ausgewählte Studien	2 RCTs, 4 CS, 8 CCS
Ergebnisse	k. A.
Schlussfolgerungen	There is sufficient evidence in humans for the carcinogenicity of combined estrogen-progestogen menopausal therapy in the breast.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, + (SIGN)

In den IARC Monographs 2008, die eine sehr umfangreiche Bewertung von Datenmaterial zur Assoziation von HT und Brustkrebsrisiko machen, wird die EPT als kanzerogen bewertet. Dabei ist nicht unbedingt die Bedeutung des Wortes im deutschen Sprachgebrauch gemeint, sondern u. a. auch die Tatsache, dass die EPT zu einer Steigerung der Brustkrebsinzidenz führt. Die Daten zur ET werden zwar umfangreich bewertet, es wird allerdings keine Evaluation abgegeben.

Autor, Jahr	Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q,
-------------	---

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

	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
Fragestellung	Longterm effects of hormone therapy in peri- and postmenopause
Datenbanken, Suchstrategie	Medline, EMBASE, Cochrane control register, Biological abstracts 1966–2004
Einschlusskriterien	Randomized double-blind trials of HT vs. placebo, taken for at least one year by peri- and postmenopausal women.
Ausgewählte Studien	6 RCTs
Ergebnisse	All the statistically significant results were derived from the two biggest trials. In relatively healthy women, combined continuous HT significantly increased the risk of venous thromboembolism or coronary event (after one year's use), stroke (after 3 years), breast cancer (after 5 years) and gall-bladder disease.
Schlussfolgerung der Autoren	It has been suggested that the higher risk for breast cancer observed in the combined HT group of WHI 1998, which is supported by a similar trend in HERS 1998 and Beral 2003, indicates that MPA and other progestogens increase the risk for breast cancer above any risk associated with oestrogen alone.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)

Gesamtbewertung

Die Metaanalysen und systematischen Reviews kommen alle zu dem Ergebnis, dass die EPT das Brustkrebsrisiko erhöht. Die Arbeiten, die die ET untersucht haben, zeigen eine Risikosteigerung. Dies beruht auf Daten aus Beobachtungsstudien. Der Effekt der ET auf das Risiko ist geringer als der einer EPT.

Die qualitativ guten Leitlinien, Metaanalysen und systematischen Reviews sind Grundlage für unsere Statements.

Weitere Literatur

Li CI et al. Relationship between menopausal hormone therapy and risk of ductal, lobular and ductal-lobular breast carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 43–50

Ravdin PM et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United states. *N Engl J Med* 2007; 356: 1670–1674

Kerlikowske K et al. Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1335–1339

Robbins AS et al. Regional changes in hormone therapy use and breast cancer incidence in California from 2001 to 2004. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3437–3439

Katalinic A et al. Less hormone replacement therapy, less breast cancer in Germany? *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 67: 1217–1222

Soerjomataram I et al. 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

Lyytinen A et al. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1354–1360

Heiss G et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 9: 1036–1045

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

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

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

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

10.2 Endometriumkarzinom

10.2.1 Fragestellung

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

10.2.2 Statement

Eine ET erhöht das Endometriumkarzinomrisiko, eine kombinierte EPT mit mindestens 10-, besser 12-tägiger Gestagenanwendung pro Behandlungsmonat nicht. (LoE 1a)

10.2.3 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.

Leitlinien

NZGG 2001

Unopposed estrogen therapy should not be used in women with a uterus because of an increased risk of endometrial cancer. (A)

Women who have had a hysterectomy may take unopposed estrogen therapy where this is indicated. (A)

Combined estrogen-progestogen therapy should be prescribed to women who have not had a hysterectomy and who want hormonal replacement for symptoms or prevention of osteoporosis. (A)

Combined continuous regimens offer better protection of the endometrium than sequential regimens. For combined continuous regimens, a minimum of 1 mg norethisterone (NET), 2.5 mg medroxyprogesterone acetate (MPA) or equivalent should be added to a moderate dose of estrogen. For sequential regimens, 10 days or more of progestogen are required. (B)

Estrogen replacement for women who are endometrial cancer survivors (stage 1 or 2) can be considered if severe menopausal symptoms are present. (C)

NZGG 2004

ERT should not be used in women with a uterus because of an increased risk of endometrial cancer. (A)

Women who have had a hysterectomy may take ERT where this is indicated. Continuous combined. (A)

HRT regimens offer better protection of the endometrium than sequential regimens. (A)

For continuous combined HRT regimens, a minimum of 2.5 mg medroxyprogesterone acetate (MPA) daily or equivalent should be added to a moderate dose of estrogen. For sequential regimens, 10 days or more of 5 mg MPA or equivalent are required to avoid endometrial changes. (B)

Arzneimittelkommission 2003

Eine Östrogenmonotherapie ist wegen des ansonsten deutlich erhöhten Endometriumkarzinomrisikos obsolet. Es ist derzeit nicht auszuschließen, dass auch eine sequenzielle Östrogen-Gestagen-Therapie ein Restrisiko beinhaltet, das das hormonell unbehandelte Frauen übersteigt. Die tägliche Anwendung eines Östrogens und eines Gestagens (so genannte kombiniert kontinuierliche Therapie) geht offenbar nicht mit einer Erhöhung des Risikos einher. Diese Therapieform steht jedoch im Verdacht, das Risiko eines Mammakarzinoms noch stärker zu vergrößern als eine alleinige Östrogentherapie.

NAMS 2007

The primary menopause-related indication for progestogen use is endometrial protection from unopposed ET. Unopposed ET in women with an intact uterus significantly increases the risk of endometrial cancer. For all women with an intact uterus who are using ET, clinicians are advised to also prescribe adequate progestogen, in either a CC-EPT or CS-EPT regimen. Postmenopausal women without a uterus should generally not be prescribed a progestogen with systemic estrogen. Progestogen is generally not indicated when low-dose estrogen is administered locally for vaginal atrophy.

Some women with an intact uterus who choose EPT may experience undesirable side effects from the progestogen component. However, there is insufficient evidence regarding endometrial safety to recommend the off-label use of long-cycle progestogen (ie, progestogen every 3–6 mo for 12–14 d), vaginal administration of progesterone, the contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system, or low-dose estrogen without progestogen as an alternative to standard EPT regimens. If any of these approaches is used, close surveillance of the endometrium is recommended, pending more definitive research. There are encouraging data on the efficacy of lower-dose therapies that offer reduced side effects

USPSTF 2005

Results of a meta-analysis of 29 good-quality observational studies of endometrial cancer reported a relative risk of 2.3 for users of unopposed estrogen compared with nonusers. Risks increased with increasing duration of use (RR, 9.5 for 10 years of use), and the risk for endometrial cancer remained elevated 5 or more years after discontinuation of unopposed estrogen therapy. Estrogen and progestin did not increase the risk for endometrial cancer in HERS or in the WHI.

AACE 2006

Endometrial cancer has been shown to be increased with use of unopposed estrogen; thus, this treatment option should be avoided in women with an intact uterus (LOE 1, grade A)

IMS 2007

Studies on the risks of postmenopausal hormone use have mainly focussed on breast and endometrial cancer, venous thromboembolism (pulmonary embolism or deep vein thrombosis), stroke and coronary events.

Unopposed estrogen administration induces a dose-related stimulation of the endometrium. Women with a uterus should have progestogen supplementation. Continuous combined estrogen–progestogen regimens are associated with a lower incidence of endometrial hyperplasia and cancer than occurs in the normal population. Direct intrauterine delivery systems may have advantages. Regimens containing low-/ultra-lowdose estrogen and progestogen cause less endometrial stimulation and less bleeding.

Progestogen prevents the endometrial proliferation of estrogen. Continuous combined regimens are associated with a lower risk of endometrial cancer than in the untreated population. New lower-dose regimens cause less endometrial stimulation and less bleeding. Intrauterine delivery of

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

progestogen is a suitable and logical route of administration. The protective effect of progestogen on the endometrium has to be balanced against the apparent adverse effect on breast cancer risk. Data on the effect of tibolone on the endometrium from randomized, controlled trials suggest a similar effect to continuous combined regimens.

EMAS 2005

In women with an intact uterus, ET causes a dose- and duration-dependent increase in the risk of endometrial hyperplasia and cancer and should therefore be combined with progestogen therapy (Grade A recommendation). Endometrial protection is currently the only menopause-related indication for progestogen use. Continuous combined EPT is slightly more efficient in prevention of hyperplasia compared with sequential EPT in particular sequential therapy with less than 12 days of progestin per cycle (Grade B). In hysterectomized women, ET is preferable to EPT.

ACOG 2004

In contrast to ET, HT does not increase the risk of endometrial cancer in women with intact uterus.

Bewertung

In der qualitativ hochwertigen NZGG-2001-Leitlinie wird ein Statement abgegeben, das die ET bei Frauen mit Uterus ablehnt, da diese das Endometriumkarzinomrisiko erhöht (A). Es wird u. a. ein Statement zur Anwendung bestimmter Gestagene und der Einnahmedauer gemacht. Es sind mindestens 10 Tage erforderlich, Mindestdosen von MPA oder NETA sollten bei kontinuierlich kombinierter EPT 2,5 bzw. 1 mg sein.

In der NZGG 2004, die qualitativ weniger gut ist (s. o.), wird die Aussage gemacht, dass die kontinuierlich kombinierte Therapie zu einer besseren Protektion des Endometriums führt. Dies ist korrekt, da so in einigen Studien gezeigt.

Die Leitlinie der Arzneimittelkommission 2003 bewertet die ET ebenfalls als Risiko für das Endometriumkarzinom. Die kontinuierliche kombinierte EPT führt zu keiner Risikoerhöhung. Es ist nicht auszuschließen, dass eine sequenzielle EPT das Endometriumkarzinomrisiko erhöht. Diese Aussage wird auf der Basis einiger Beobachtungsstudien gemacht, die zeigen, dass eine langfristige sequenzielle EPT das Risiko erhöht.

Das NAMS-Statement 2007 kommt zu der Schlussfolgerung, dass die ET das Endometriumkarzinomrisiko erhöht, die adäquate EPT nicht. Dazu wurden Handlungsweisungen gegeben.

Die USPSTF 2005 kommt zu einem Ergebnis, das konsistent mit unserem Statement ist.

Die AACE 2006 kommt ebenfalls zu einem Ergebnis, das konsistent zu unserem Statement ist.

Die Leitlinie der IMS 2007 kommt zu der Bewertung, dass die kontinuierlich kombinierte EPT das Risiko senkt. Die Regime, die als EPT vorgeschlagen werden, stellen z. T. Expertenmeinungen dar.

Die EMAS gibt ein Statement ab, das auf das erhöhte Endometriumkarzinomrisiko bei ET hinweist und die EPT empfiehlt. Die unterschiedlichen Regime werden in ihrer Wirksamkeit im Hinblick auf die Protektion bewertet.

Gesamtbewertung

Zusammenfassend kommen die geprüften Leitlinien zu der Schlussfolgerung, dass die ET das Endometriumkarzinomrisiko erhöht, die adäquate EPT (Beispiele siehe NZGG 2001) nicht.

Literatur

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

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*
http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf

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

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*

U.S. Preventive Services Task Force. *Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendation statement. AHRQ Publication No. 05-0576, May 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.*
<http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/ht/htpostmenrs.htm>

American Association of Clinical Endocrinologists. *Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. AACE Guideline 2006. Endocrine Practice 2006; 12: 315–337*

International Menopause Society (IMS Board). *IMS Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–194*

European Menopause and Andropause Society (EMAS Board). *EMAS 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; 51: 8–14*

ACOG 2004

Metaanalysen und systematische Reviews

Autor, Jahr	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
Fragestellung	Ziel dieses HTA-Report ist es, bei allgemein gesunden Frauen medizinische Effektivität und ökonomische Effizienz der HT zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Postmenopause anhand publizierter Studien zu bewerten.
Datenbanken, Suchstrategie	Medline, EMBASE, HTA, Cochrane Library 1999–2004
Einschlusskriterien	k. A.
Ausgewählte Studien	1 RCT
Ergebnisse	HR: 0,81, um 19% erniedrigtes Risiko unter HT vs. Placebo (statistisch nicht signifikant)
Schlussfolgerung der Autoren	Gynäkologische Karzinome waren nicht primäre Zielgröße dieses RCT. Bei vielen untersuchten Zielgrößen innerhalb einer Studie steigt die Wahrscheinlichkeit von Zufallsbefunden. Ebenso lässt sich aus der hier untersuchten Kombinations-HT nicht auf die Wirkung anderer postmenopausaler HT schließen. Zur Beurteilung des Risikos der Entstehung endometrialer Karzinome bei kombinierter HT war dieser RCT mit einer einjährigen Studiendauer sicherlich zu kurz.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)

Autor, Jahr	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
Fragestellung	Longterm effects of hormone therapy in peri- and postmenopause
Datenbanken, Suchstrategie	Medline, EMBASE, Cochrane control register, Biological ab-

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

	stracts 1966–2004
Einschlusskriterien	Randomized double-blind trials of HT vs. placebo, taken for at least one year by peri- and postmenopausal women.
Ausgewählte Studien	7 RCTs
Ergebnisse	This outcome was measured in seven trials (EPAT 2001; ESPRIT 2002; Ferenczy 2002; HERS 1998; Obel 1993; PEPI 1995; WHI 1998) with a total of eleven different interventions, comprising comparisons of oestrogen-only HT, combined continuous HT and combined sequential HT versus placebo for varying durations from one year to over five years. Results: None of the trials showed any statistically significant difference in the incidence of endometrial cancer between women taking any type of HT and women taking placebo. This result included comparisons of oestrogen-only HT versus placebo (EPAT 2001; ESPRIT 2002; PEPI 1995); however all women with a uterus in these trials had close monitoring for endometrial hyperplasia and two trials specified that study medications were withdrawn if atypical hyperplasia was detected (ESPRIT 2002; PEPI 1995).
Schlussfolgerung der Autoren	
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)

Autor, Jahr	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
Fragestellung	The objective of this review is to assess which hormone replacement therapy regimens provide effective protection against the development of endometrial hyperplasia and/or carcinoma with a low rate of abnormal vaginal bleeding.
Datenbanken, Suchstrategie	Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group trials register (searched January 2003), The Cochrane Library (Issue 2, 2003), MEDLINE (1966 to January 2003), EMBASE (1980 to January 2003), Current Contents (1993 to January 2003), Biological Abstracts (1969 to 2002), Social Sciences Index (1980 to January 2003), PsycINFO (1972 to February 2003) and CINAHL (1982 to January 2003). The search strategy was developed by the Cochrane Menstrual Disorder and Subfertility Group.
Einschlusskriterien	The inclusion criteria were randomised comparisons of unopposed oestrogen therapy, combined continuous oestrogen-progestogen therapy and sequential oestrogen-progestogen therapy with each other and placebo administered over a minimum treatment period of six months. Trials had to assess which regimen was the most protective against the development of endometrial hyperplasia/carcinoma and/or caused the lowest rate of irregular bleeding.
Ausgewählte Studien	30 RCTs
Ergebnisse	Unopposed moderate or high dose oestrogen therapy when compared to placebo was associated with a significant increase in rates of endometrial hyperplasia with increasing rates at longer duration of treatment and follow up. Odds ratios ranged from (1 RCT; OR 5.4, 95% CI 1.4 to 20.9) for 6 months of treatment to (4 RCTs; OR 9.6, 95% CI 5.9 to 15.5) for 24 months treatment and (1 RCT; OR 15.0, 95% CI 9.3 to 27.5) for 36 months of treatment with moderate dose oestrogen (in the PEPI trial, 62% of those who took moderate dose oestrogen had some form of hyperplasia at 36 months compared to 2% of those who took placebo). Irregular bleeding and non adherence to treatment were

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

	also significantly more likely under these unopposed oestrogen regimens that increased bleeding with higher dose therapy. Although not statistically significant, there was a 3% incidence (2 RCTs) of hyperplasia in women who took low dose oestrogen compared to no incidence of hyperplasia in the placebo group.
Schlussfolgerung der Autoren	There is strong and consistent evidence in this review that unopposed oestrogen therapy, at moderate and high doses, is associated with increased rates of endometrial hyperplasia, irregular bleeding and consequent non adherence to therapy. The addition of oral progestogens administered either sequentially or continuously is associated with reduced rates of hyperplasia and improved adherence to therapy. Irregular bleeding is less likely under sequential than continuous therapy during the first year of therapy but there is a suggestion that continuous therapy over long duration is more protective than sequential therapy in the prevention of endometrial hyperplasia. Hyperplasia is more likely when progestogen is given every three months in a sequential regimen compared to a monthly progestogen sequential regimen.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)
Autor, Jahr	Mourits MJ, DE Bock GH. Exogenous steroids for menopausal symptoms and breast/endometrial cancer risk. <i>Int J Gynecol Cancer</i> 2006; 16 (Suppl 2): 494–496
Fragestellung	To collect information concerning hormone therapy for menopausal symptoms by exogenous steroids and breast and endometrial cancer risk.
Datenbanken	Medline Database 1990–2005
Einschlusskriterien	Search terms, only original papers
Ausgewählte Studien	RCT, CS
Ergebnisse	k. A.
Schlussfolgerungen	HT in women > 50y of age induces increased risk of breast and endometrial cancer. In women < 50y of age, HT does not completely negate the breast cancer risk reduction by premature menopause. In conclusions, the decision to use HRT should be weighed against the risks and discouraged in women older than 50 years of age and after breast cancer. Counseling should be performed in an individual manner.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 2a, – (SIGN)

IARC Monographs 2008

There is sufficient evidence in humans for the carcinogenicity of combined estrogen-progestogen menopausal therapy in the endometrium when progestogen are taken for fewer than 10 days per month, and there is evidence suggesting lack of carcinogenicity in the endometrium when progestogens are taken daily. The risk for endometrial cancer is inversely associated with the number of days per month that progestogens are added to the regimen.

In den IARC Monographs 2008, in denen eine umfangreiche Analyse aller Daten bis 2005 zur Assoziation zwischen HT und Endometriumkarzinomrisiko gemacht wurde, wird festgehalten, dass eine adäquate EPT nicht karzinogen ist.

Gesamtbewertung

Die qualitativ guten Metaanalysen und systematischen Reviews kommen zu dem Resultat, dass die ET das Endometriumkarzinomrisiko erhöht. Die EPT hat keine risikosteigernde Wirkung, vorausgesetzt, dass die Gestagengabe pro Behandlungsmonat eine Mindestdauer von 10 Tagen hat.

Weitere Literatur

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

Byrjalsen I, Alexandersen P, Christiansen C. Piperazine oestrone sulphate and interrupted norethisterone: effects on the postmenopausal endometrium. *BJOG* 2000; 107 (3): 347–355

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

10.3.1 Fragestellung

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

10.3.2 Statement

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

10.3.3 Empfehlung

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

Leitlinien

NZGG 2001

Previous ovarian cancer is not a contraindication for HRT. (A)

There is no conclusive evidence that HRT either increases or decreases the risk of developing ovarian cancer. (C)

NZGG 2004

Women with previous ovarian cancer who use ERT for less than 4 years have no increase in recurrence or mortality. (B)

Women with an intact uterus taking high doses of ERT (ie, doses routinely used in the 1980s and 1990s), particularly for 10 years or more, are at increased risk of developing ovarian cancer. (C)

There is insufficient evidence of the effect of low-dose (current usage) ERT on the risk of ovarian cancer. (I)

There is insufficient evidence of the effect of combined HRT on the risk of ovarian cancer. (I)

Arzneimittelkommission 2003

Möglicherweise ist bei langzeitiger postmenopausaler Hormongabe auch das Karzinomrisiko für andere Organsysteme, nicht nur des Reproduktionstrakts, erhöht: Ovarialkarzinom, Gallenblasenkarzinom, follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom.

NAMS 2007

k. A.

NAMS 2008

k. A.

USPSTF 2005

Data on the association between the use of hormone therapy and the risk for ovarian cancer are inconsistent. Two good-quality cohort studies reported increased risks for ovarian cancer or ovarian cancer mortality among women who had taken hormone therapy for 10 years or more. However, a third study found no effect of hormone therapy on ovarian cancer mortality. One study suggested higher risk with unopposed estrogen than with estrogen-progestin therapy, but data are insufficient to resolve the effects of different formulations or doses of hormone therapy on ovarian cancer risk. Neither the WHI nor HERS reported risk for ovarian cancer

AACE 2006

Patients may have an increase in ovarian epithelial tumors with use of estrogen for more than 10 years. (LOE 2).

IMS 2007

k. A.

EMAS 2005

Results from observational studies and the WHI trial indicate that EPT may be associated with a slightly, albeit significant, risk of epithelial ovarian cancer after long-term use.

ACOG 2004

The use of HT does not appear to increase the risk of ovarian cancer. There may be a weak association in ovarian cancer risk with long-term ET use (longer than 10 y duration), but the data are inconsistent and therefore inconclusive.

Bewertung

Die qualitativ guten Leitlinien kommen, soweit sie Aussagen machen, zu dem Ergebnis, dass aufgrund der Daten keine eindeutige Bewertung zur Assoziation von HT und Ovarialkarzinomrisiko gemacht werden kann.

Literatur

- 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*
http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf
- 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
- 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*
- Position Statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15 (4): 584–603*
- U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendation statement. AHRQ Publication No. 05-0576, May*

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

2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.

<http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/ht/htpostmenrs.htm>

American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. AACE Guideline 2006. *Endocrine Practice* 2006; 12: 315–337

International Menopause Society (IMS Board). IMS Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181–194

European Menopause and Andropause Society (EMAS Board). EMAS 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2005; 51: 8–14
ACOG 2004

Metaanalysen und systematische Reviews

Autor, Jahr	Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. <i>Hum Reprod Update</i> 2007; 13 (5): 453–463. Epub 2007 Jun 15. Review
Fragestellung	Metaanalyses to assess the impact of specified types of HT on the risk of OvC
Datenbanken/ Suchstrategie	Medline 1966–2006, EMBASE, Cochrane, Cancerlit
Einschlusskriterien	Containing information upon ever-use of any type of HT, risk by duration of use or increase of risk within a given time interval. Studies were eligible if confidence intervals or standard errors of risk estimates were provided.
Ausgewählte Studien	n = 42 (12238 cases), 30 CCS, 7 CS, 1 RCT, 4 cancer registry based studies
Ergebnisse	Summary estimates of risk: EPT: 1.110 (CI 1.020–1.207) ET: 1.284 (CI 1.178–1.399) HT: 1.023 (CI 0.978–1.070)
Schlussfolgerung der Autoren	The risk of OvC is increased by EPT and ET
Evidenzgrad, Methodik	1b LoE, ++ (SIGN)

Autor, Jahr	Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, Wang B. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. <i>Gynecol Oncol</i> 2008; 108 (3): 641–651. Epub 2008 Jan 24
Datenbanken, Suchstrategie	Pubmed, Medline (1966–2007)
Einschlusskriterien	Prospective or case-control study design, present data on ovarian cancer incidence or mortality, report results on HRT use, provide data on rates of ovarian cancer in at least two groups (ever/never user) and include RR estimates.
Ausgewählte Studien	19 CCS, 8 Cohort
Ergebnisse	8 Cohort ET (Ever use): RR 1.51, 95% CI 1.21–1.88 8 Cohort HT (Ever use): RR 1.24, 95% CI 1.15–1.34 19 Case-Control ET (Ever use): OR 1.19, 95% CI 1.02–1.40 19 Case-Control EPT (Ever use): OR 1.01, 95% CI 0.83–1.22
Schlussfolgerung der Autoren	HRT was associated with increased risk for ovarian cancer
Evidenzgrad, Methodik	1b LoE, ++ (SIGN)

Autor, Jahr	Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. <i>Lancet</i> 2007; 369 (9574): 1703–1710
Fragestellung	Follow-up-Study and Metaanalysis based on relative risk for incident and fatal ovarian cancer among current users of HT
Einschlusskriterien	984576 women between 1996 and 2001, average age 57.2 years, average follow-up of 5.3 years for incident cancer, average follow-up 6.9 years for fatal cancer Metaanalysis: 9 CS
Ergebnisse	MWS: RR 1.20, 95% CI 1.09–1.32 (Current use HT) Metaanalysis: RR 1.28, 95% CI 1.20–1.36 (Current use HT)
Schlussfolgerung	Women who use HRT are at an increased risk of both incident and fatal

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

	ovarian cancer. Since 1991, use of HRT has resulted in some 1300 additional ovarian cancers and 1000 additional deaths from the malignancy in the UK.
Evidenzgrad	2a LoE, – (SIGN)

Autor, Jahr	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
Fragestellung	Ziel diese HTA-Report ist es, bei allgemein gesunden Frauen medizinische Effektivität und ökonomische Effizienz der HT zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Postmenopause anhand publizierter Studien zu bewerten.
Datenbanken, Suchstrategie	Medline, EMBASE, HTA, Cochrane Library 1999–2004
Einschlusskriterien	Available RCT
Ausgewählte Studien	1 RCT (HT vs. Placebo/ WHI)
Ergebnisse	HR 1,58; 95% KI 0,70–3,24 (statistisch nicht signifikant)
Schlussfolgerung der Autoren	Gynäkologische Karzinome waren nicht primäre Zielgröße dieses RCT. Bei vielen untersuchten Zielgrößen innerhalb einer Studie steigt die Wahrscheinlichkeit von Zufallsbefunden. Ebenso lässt sich aus der hier untersuchten Kombinations-HT nicht auf die Wirkung anderer postmenopausaler HAT schließen.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1b, ++ (SIGN)

Autor, Jahr	IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human 2007; Volume 91. Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen-Progestogen Menopausal Therapy. 528 pages; ISBN 978 92 832 1291 1
Datenbanken, Suchstrategie	k. A.
Einschlusskriterien	k. A.
Ausgewählte Studien	6 CCS
Ergebnisse	k. A.
Schlussfolgerung der Autoren	k. A.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 2b, + (SIGN)

Gesamtbewertung

Bewertung der Metaanalysen und systematische Reviews:

Die Metaanalysen, die qualitativ hochwertig sind (SIGN ++ bzw. +), kommen zu der Bewertung, dass das Ovarialkarzinomrisiko durch HT bzw. EPT und ET erhöht ist.

Diese Metaanalysen sind die Grundlage für die Statements.

Die „Million Women Study“ ist eine große Kohortenstudie sowie Metaanalyse, die für die HT-Anwendung eine Steigerung des Ovarialkarzinomrisikos bei „current users“ findet. Auch wenn es sich nur um eine Kohortenstudie handelt, ist sie qualitativ gut und die Resultate für Empfehlungen relevant.

IARC Monographs machen nach einer Bewertung von Fallkontrollstudien keine Aussage in der Evaluation.

10.4 Kolorektale Karzinome

10.4.1 Fragestellung

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

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

10.4.2 Statement

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

10.4.3 Empfehlung

Hieraus ergibt sich keine Indikation für eine HT. (A)

Leitlinien

NZGG 2001

HRT use is not associated with an increased risk of colorectal cancer. (B)

NZGG 2004

Combined HRT use is associated with a decreased risk of colorectal cancer.

In postmenopausal women aged 50 to 79 years, the estimated absolute risk \ddagger of colorectal cancer is 16 cases per 10,000 women per year in non-users of combined HRT compared to 10 cases per 10,000 women per year in users of combined HRT (averaged over 51/2 years). However, the cancers diagnosed in HRT users were more likely to be advanced (regional or metastatic) than those diagnosed in non-users of combined HRT. (B)

Arzneimittelkommission 2003

Eine Östrogen-Gestagen-Therapie vermag vielleicht das Risiko kolorektaler Karzinome zu senken, eine Indikation zur Hormontherapie leitet sich daraus nicht ab.

NAMS 2007

k. A.

NAMS 2008

k. A.

USPSTF 2005

Results from the WHI study and HERS showed a trend toward reduced incidence of colon cancer (HR, 0.63; adjusted 95% CI 0.32–1.24 and RH, 0.81; 95% CI 0.46–1.45, respectively), but the trend did not reach statistical significance. The estrogen-only arm of the WHI trial showed neither benefit nor harm for colorectal cancer risk (HR, 1.08; adjusted 95% CI 0.63–1.86). A meta-analysis of 18 observational studies of postmenopausal women reported a 20-percent reduction in colon cancer (RR, 0.80; 95% CI 0.74–0.86) and a 19-percent reduction in rectal cancer (RR, 0.81; 95% CI 0.72–0.92) among women who had ever used combined estrogen-progestin or estrogen alone compared with women who had never used hormone therapy. This decrease in risk was more apparent when current users were compared with those who had never used hormone therapy (RR, 0.66; 95% CI 0.59–0.74). Overall, the evidence suggesting a trend toward reduction of colorectal cancer risk with combined hormone therapy should be interpreted cautiously until controlled trials clarify whether therapy has either no benefit or modest benefit.

AACE 2006

Several studies, including the E+P arm of the WHI trial, have demonstrated a decrease in colon cancer incidence (LOE 1, 2a, 2b).

IMS 2007

k. A

EMAS 2005

EPT reduces the risk of colorectal cancer (Grade A recommendation). Both previous observational data and the EPT part of the WHI trial show a significantly reduced risk. It is unknown how long the effect of combined HRT persists after treatment is stopped or how HRT affects mortality from colorectal cancer. The reduction of risk has not been shown with ET. At present, we do not recommend the use of HRT solely for this indication

ACOG 2004

The results from several large Metaanalyses and the WHI have shown a substantial reduction in the incidence of colorectal cancer in women taking HT.

Literatur

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
http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf

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

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

U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendation statement. AHRQ Publication No. 05-0576, May 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
<http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/ht/htpostmenrs.htm>

American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. AACE Guideline 2006. Endocrine Practice 2006; 12: 315–337

International Menopause Society (IMS Board). IMS Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–194

European Menopause and Andropause Society (EMAS Board). EMAS 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; 51: 8–14

ACOG 2004

Metaanalysen und systematische Reviews

Autor, Jahr	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
Fragestellung	Ziel diese HTA-Report ist es, bei allgemein gesunden Frauen medizinische Effektivität und ökonomische Effizienz der HT zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Postmenopause anhand publizierter Studien zu bewerten.
Datenbanken, Suchstrategie	Medline, EMBASE, HTA, Cochrane Library 1999–2004
Einschlusskriterien	k. A.
Ausgewählte Studien	1 RCT
Ergebnisse	HR: 0,63, signifikantes um 37% reduziertes Risiko unter HT vs. Placebo

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

Schlussfolgerung der Autoren	Dick- und Enddarmkarzinome waren nicht primäre Zielgröße dieses RCT. Daher sind die Ergebnisse vorsichtig zu interpretieren. Werden innerhalb einer Studie viele Zielgrößen untersucht, steigt die Wahrscheinlichkeit von Zufallsbefunden. Ebenso lässt sich aus der hier untersuchten Kombinations-HT nicht auf die Wirkung anderer postmenopausaler HT schließen.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1b, ++ (SIGN)

Autor, Jahr	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
Fragestellung	Longterm effects of hormone therapy in peri- and postmenopause
Datenbanken, Suchstrategie	Medline, EMBASE, Cochrane control register, Biological abstracts 1966–2004
Einschlusskriterien	Randomized double-blind trials of HT vs. placebo, taken for at least one year by peri- and postmenopausal women.
Ausgewählte Studien	4 RCTs
Ergebnisse und Schlussfolgerung der Autoren	PEPI: RR 0.33 (0.01–8.08) WHI (1y): RR 0.64 (95% CI 0.29–1.41) WHI (2y): RR 0.83 (95% CI 0.46–1.50) HERS (4y): RR 0.69 (95% CI 0.32–1.48) HERS (4–6y): RR 0.81 (95% CI 0.46–1.44) Nachtigal et al.: RR 1.0 (95% CI 0.06–15.73) WHI 1998 (combined HT arm) reported that among relatively healthy women taking combined continuous HT (CEE 0.625 mg + MPA 2.5 mg), there was no statistically significant difference in the incidence of colorectal cancer, compared with women taking placebo, at one to four years' follow-up. However, women taking combined continuous HT had a significantly lower incidence of colon cancer after five or more years (at mean of 5.6 years: RR 0.62 [95% CI 0.43 to 0.89]). No statistically significant difference was shown between any other type of HT and placebo for this outcome; however the relevant trials were small. With respect to colorectal cancer, the significantly reduced incidence in women taking combined continuous HT in WHI 1998 (combined HT arm) was offset by the finding that colorectal cancers diagnosed in such women tended to be more advanced, with more likelihood of lymphatic or metastatic involvement. The investigators suggested that women taking combined HT might benefit from routine bowel screening, despite their reduction in overall risk of colorectal cancer (Chlebowski 2003).
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)

IARC Monographs 2007

There is evidence suggesting lack of carcinogenicity in humans for combined estrogen-progestogen menopausal therapy in the colorectum.

Gesamtbewertung

Alle Leitlinien kommen zu der Schlussfolgerung, dass das Risiko für kolorektale Karzinome durch eine HT nicht erhöht wird. Es wird darauf hingewiesen, dass die RCTs einen Trend zur Risikoreduktion zeigen. Metaanalysen zeigen eine leichte Risikoreduktion.

Weitere Literatur

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

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 Malignomkrankung

10.5.1 Fragestellung

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

10.5.2 Statement

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)

10.5.3 Empfehlung

Eine HT ist nach behandeltem Mammakarzinom kontraindiziert. (A)

Leitlinien

NZGG 2001

Estrogen replacement for women who are endometrial cancer survivors (stage 1 and 2) can be considered if severe menopausal symptoms are present (C).

Previous ovarian cancer is not a contraindication for HRT (A).

Cautions short term use (< 5years) of low dose HRT in localised cancer survivors may be considered if severe menopausal symptoms or low bone density are present and are unresponsive to other treatment (C).

Several observational studies have suggested that there is no increased risk of breast cancer recurrence in women with breast cancer who are given HRT. However the follow-up periods in these studies are short and the women are likely to have early stage disease.

NZGG 2004

k. A.

Arzneimittelkommission 2003

k. A.

NAMS 2007

k. A.

USPSTF 2005

k. A.

AACE 2006

A history of breast cancer or uterine cancer is still the main contraindication to HRT. The conventional prohibition against HRT in survivors of breast and Endometrium cancer is currently being re-examined.

IMS 2007

k. A.

EMAS 2006

k. A.

ACOG 2004

For breast cancer survivors, alternatives to HT should be considered for the treatment of menopausal symptoms. The routine use of ET-HT in women who have had breast cancer is not recommended.

DGS (Deutsche Gesellschaft für Senologie) 2002

Frauen mit behandeltem Mammakarzinom, die eine Hormonersatztherapie (HRT) wünschen oder bei denen Folgeerscheinungen eines Östrogenmangels zu befürchten sind, sollten die heute verfügbaren anderen Behandlungsmöglichkeiten empfohlen werden. Nur bei einer gravierenden Beeinträchtigung der Lebensqualität durch klimakterische Symptome, die durch andere Behandlungsstrategien inkl. Modifikation der Lebensführung nicht beherrscht werden, kann eine HRT erwogen werden. Vorher muss die Patientin umfassend über die individuelle Nutzen- und Risikokonstellation bei Einleitung einer HRT aufgeklärt werden und gegebenenfalls Rücksprache mit der/dem behandelnden onkologischen Spezialistin/en erfolgen. Diese Aufklärung muss dokumentiert werden. Eine HRT bei Mammakarzinom-Patientinnen sollte in der geringst möglichen Dosierung durchgeführt und sobald wie möglich wieder abgesetzt werden.

Literatur

- 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*
http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web.pdf
- 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
- 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*
- U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendation statement. AHRQ Publication No. 05-0576, May 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.*
<http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/ht/htpostmenrs.htm>
- American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. AACE Guideline 2006. Endocrine Practice 2006; 12: 315–337*
- International Menopause Society (IMS Board). IMS Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–194*

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

European Menopause and Andropause Society (EMAS Board). EMAS 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; 51: 8–14
 ACOG 2004
 DGS 2002

Metaanalysen und systematische Reviews

Autor, Jahr	Col NF, Kim JA, Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. <i>Breast Cancer Res</i> 2005; 7 (4): R535–540. Epub 2005 May 19
Fragestellung	To estimate the effects of HT on recurrence in breast cancer survivors and to examine the reliability of these estimates
Datenbanken, Suchstrategie	Medline 1966–2004
Einschlusskriterien	In a systematic review of the literature we identified all reports of HT use in breast cancer survivors that included comparison groups. Study design features that might affect selection of participants, detection of recurrence, and manuscript publication were assessed. The relative risks for breast cancer recurrence associated with HT were combined with random effects models.
Ausgewählte Studien	2 RCTs, 8 CS
Ergebnisse	Two randomized and eight observational studies included 1,316 breast cancer survivors who used HT and 2,839 nonusers. In the observational studies, HT users were younger and more commonly node negative; only two reported balanced restaging for HT and control groups. Randomized trials suggest that HT increased the risk for recurrence (relative risk 3.41, 95% confidence interval 1.59–7.33), whereas observational studies suggest that HT decreased this risk (relative risk 0.64, 95% confidence interval 0.50–0.82).
Schlussfolgerung der Autoren	Results from observational studies are discrepant with results from randomized trials. Observational studies of HT use in breast cancer survivors have design limitations that cannot be controlled for using standard statistical methods. Therefore, the RCT data provide the only reliable estimates of the effect of HT use on recurrence risks in breast cancer survivors.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, + (SIGN)

Autor, Jahr	Baber R, Hickey M, Kwik M. Therapy for menopausal symptoms during and after treatment for breast cancer: safety considerations. <i>Drug Saf</i> 2005; 28 (12): 1085–1100. Review
Fragestellung	k. A.
Datenbanken, Suchstrategie	Medline, Cochrane Database (1960–2005)
Einschlusskriterien	k. A.
Ausgewählte Studien	1 RCT, 10 CS, 9 CCS
Ergebnisse	k. A.
Schlussfolgerung der Autoren	More than 20 clinical trials have been conducted examining the relationship between postmenopausal hormone therapy and breast cancer recurrence. The majority of these have been observational and have shown no increased risk of recurrence. However, the largest randomized trial that has thus far been conducted was recently halted because of a reported increase in the risk of recurrence amongst users of hormone replacement therapy.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1b, + (SIGN)

Autor, Jahr	Antoine C, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Neusy S, Rozenberg S. Safety of hormone therapy after breast cancer: a qualitative systematic review. <i>Hum Reprod</i> 2007; 22 (2): 616–622. Epub 2006
-------------	--

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

	Oct 18. Review
Fragestellung	This qualitative review systematically analyses the safety of hormone therapy in breast cancer patients
Datenbanken, Suchstrategie	Medline, EMBASE, Cochrane Controlled Trials
Einschlusskriterien	We systematically searched studies reporting the use of HT in BC patients. We selected 20 studies in which we evaluated the methodology, characteristics of the studied populations and outcomes in terms of mortality and recurrence rates (RRs).
Ausgewählte Studien	2 RCTs, 7 CCS, 11 CS
Ergebnisse	Many studies evaluating HT were uncontrolled and retrospective. Ten prospective and two randomized studies were found. These were characterized by heterogeneity in populations, tumour characteristics, prognostic factors and treatments. Two studies reported a reduced RR, and two reported lowered BC mortality rates in HT users. One randomized study reported an increased rate of new BC events in HT users.
Schlussfolgerung der Autoren	There are currently no reassuring data indicating the absence of a harmful effect of HT
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)

RCT

Autor, Jahr	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. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2008; 100 (7): 475–482. Epub 2008 Mar 25. Erratum in: <i>J Natl Cancer Inst</i> 2008; 100 (9): 685
Fragestellung	The randomized HABITS study, which compared HT for menopausal symptoms with best management without hormones among women with previously treated breast cancer
Ergebnisse	Of the 447 women randomly assigned, 442 could be followed for a median of 4 years. Thirty-nine of the 221 women in the HT arm and 17 of the 221 women in the control arm experienced a new breast cancer event (HR = 2.4, 95% CI = 1.3 to 4.2). Cumulative incidences at 5 years were 22.2% in the HT arm and 8.0% in the control arm. By the end of follow-up, six women in the HT arm had died of breast cancer and six were alive with distant metastases. In the control arm, five women had died of breast cancer and four had metastatic breast cancer (P = 0.51, log-rank test).
Schlussfolgerung der Autoren	After extended follow-up, there was a clinically and statistically significant increased risk of a new breast cancer event in survivors who took HT.
Studientyp, Methodik	Randomized, non placebo-controlled noninferiority trial, + (SIGN)

Kohortenstudien

Autor, Jahr	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. <i>Int J Cancer</i> 2006; 119 (12): 2907–2915
Einschlusskriterien	We studied 5-year survival in patients with invasive EOC and borderline ovarian tumors (BOT) according to HRT use before and after diagnosis in a prospective nation-wide cohort study of 799 women diagnosed with EOC (n = 649) and BOT (n = 150) aged 50–74 years in 1993–1995 in Sweden.

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

Ergebnisse	After 5 years of follow-up, 45% of the patients with EOC and 93% of the patients with BOT were alive. For women with BOT there were no associations between HRT-use pre- or postdiagnosis and survival. There was no overall difference in 5-year EOC survival according to use HRT before diagnosis (multivariate HR = 0.83, 95% CI = 0.65–1.08), except for serous EOC (HR = 0.69, 95% CI = 0.48–0.98). Analyses of different HRT preparations, duration and recency of use did not reveal any variations in pattern of survival. We observed a better survival for EOC-patients who used HRT after diagnosis (multivariate HR = 0.57, 95% CI = 0.42–0.78).
Schlussfolgerung der Autoren	We conclude that HRT-use prior to diagnosis of EOC does not affect 5-year survival, except for a possible survival advantage in serous EOC. Women using HRT after diagnosis had a better survival than women with no use, but we cannot rule out that this latter finding may reflect a subtle selection process.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 2b, Cohort-Study

Autor, Jahr	McDonnell BA, Twigg 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 (2): 92–101. Review
Datenbanken, Suchstrategie	Narrative review
Einschlusskriterien	This article reviews the published literature concerning both the safety of prescribing HRT to endometrial cancer survivors and the therapy's potential risks and benefits.
Ausgewählte Studien	k. A.
Ergebnisse	Prescribing HRT to endometrial cancer survivors does not seem to be contraindicated and may even confer modest protection, depending on the doses and the specific drugs used. The potential benefits of HRT are more conflicting. Although the medical community agrees on the positive effects for bone density and relief of vasomotor symptoms, the results of our review offer no clear consensus in regard to HRT's effects on coronary heart disease, health-related quality of life, cognitive functioning, and cancer incidence.
Schlussfolgerung der Autoren	Until the medical community can concur on the proper prescription practices in endometrial cancer survivors, an individualized patient-based approach must be taken.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, – (SIGN)

Autor, Jahr	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 (36): 5680–5686
Methodik	We examined the influence of postmenopausal estrogen use on mortality among 834 women participating in the Nurses' Health Study who were diagnosed with colorectal cancer between 1976 and 2000 and observed until death or June 2004, whichever came first. Colorectal cancer-specific mortality and overall mortality according to categories of hormone use were assessed. Cox proportional hazards models were used to calculate hazard ratios (HRs) adjusted for other risk factors for cancer survival.
Ergebnisse	Postmenopausal estrogen use before diagnosis of colorectal cancer was associated with significant reduction in mortality. Compared with women with no prior estrogen use, those reporting current use before diagnosis had an adjusted HR of 0.64 (95% CI

	0.47 to 0.88) for colorectal cancer-specific mortality and 0.74 (95% CI 0.56 to 0.97) for overall mortality. This inverse association between hormone use and mortality was most evident among women whose duration of use was less than 5 years. Longer durations and past use were not associated with significant survival benefit. Assessment of estrogen use after diagnosis demonstrated similar findings.
Schlussfolgerung der Autoren	Current postmenopausal estrogen use before diagnosis of colorectal cancer was associated with improved colorectal cancer-specific and overall mortality. This benefit was principally limited to women who initiated estrogens within 5 years of diagnosis. Additional efforts to understand mechanisms through which estrogens influence colorectal carcinogenesis and cancer progression seem warranted.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 2b

Bewertung

Es existieren nur wenige Empfehlungen in den geprüften Leitlinien. Dies liegt an der limitierten Datenlage.

NZGG 2001: Aufgrund der fehlenden Evidenz halten wir die Bewertung zu HT nach Ovarialkarzinom für falsch. Die Aussagen zur Anwendung nach Endometrium- und Mammakarzinom basieren auf unzureichender Evidenz, die aus Beobachtungsstudien stammt. Die Statements zur Anwendung nach Genital- und kolorektalen Karzinomen leitet sich aus der unzureichenden Datenlage ab. Die Studien sind meist offene, selten kontrollierte Studien, die zu kleine Fallzahlen aufweisen, um eine zuverlässige Aussage zu machen.

Eine RCT zeigt erhöhtes Rezidivrisiko durch Anwendung einer HT nach behandeltem Mammakarzinom. Die Metaanalysen kommen zwar zu dem Resultat, dass das Rezidivrisiko in den meisten Beobachtungsstudien nicht erhöht ist, diese aber Mängel aufweisen und somit ein Risiko nicht auszuschließen ist.

Der sog. HABITS trial ist eine RCT, die ein eindeutig erhöhtes Mammakarzinomrisiko nach HT zeigt. Einschränkung ist die relativ kleine Fallzahl. Die RCT ist Grundlage für das Statement zum Mammakarzinom.

Weitere Literatur

- 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*
- Chan JA et al. *Hormone replacement therapy and survival after colorectal cancer diagnosis. J Clin Oncol 2006; 24: 5680–5686*
- Ayhan A et al. *Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? Int J Gynecol Cancer 2006; 16: 805–808*
- Mascarenhas C et al. *Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. Int J Cancer 2006; 119: 2907–2915*
- McDonnell BA et al. *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*
- Colditz A et al. *Menopausal hormone therapy after breast cancer. Breast Cancer Research 2005; 7: 168–170*
- Von Schoultz E et al. *Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm Randomized Trial. Lancet 2004; 363 (9407): 453–455*

15.ad 11 Prämatüre Ovarialinsuffizienz

Th. Strowitzki, L. Kiesel

11.1 Fragestellung

Ist eine HT bei prämaturner Ovarialinsuffizienz indiziert?

11.2 Statement

Ob Nutzen und Risiken einer HT bei Frauen mit prämaturner 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 prämaturner Menopause zur Behandlung von Hitze-wallungen und vaginaler Atrophie geeignet. (LoE2a)

11.3 Empfehlung

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

Leitlinien

NZGG 2001

„premature menopause

Young women with premature ovarian failure, either natural or secondary to chemotherapy/radiotherapy or bilateral oophorectomy, often experience severe hot flushes and over 75% need a higher dose of HRT.

As oral estrogen, particularly CEE, increases SHBG and thus lowers free testosterone, non oral routes of estrogen therapy can be beneficial if libido is decreased with oral treatment.

It has been standard clinical practice to prescribe HRT for women who have a premature menopause at least until the age of 50 not only for symptom relief but to protect bone. For asymptomatic women with premature menopause and normal bone mineral density, there is no evidence to support the use of HRT for cardiovascular benefit alone. However, follow up bone density measurement will be needed to clarify when and if HRT may be required to decrease osteoporosis risk.”

Diese Aussage basiert nicht auf angegebenen Studien.

NAMS 2007

„Premature menopause and premature ovarian failure

Premature menopause and premature ovarian failure are conditions associated with a lower risk of breast cancer and earlier onset of osteoporosis and CHD, but there are no clear data as to whether ET or EPT will affect morbidity or mortality from these conditions. The risk-benefit ratio for younger women who initiate therapy at an early age may be more favourable but is currently unknown.”

Diese Aussage basiert nicht auf angegebenen Studien.

NAMS 2008

„There are inadequate data regarding HT in these populations. Most reports suggesting an increased risk of CHD with early natural or surgical menopause also suggest a protective effect of

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

HT. The existing data regarding HT in women experiencing menopause at the typical age should not be extrapolated to women experiencing premature menopause and initiating HT at that time. The risks attributable to HT use by these young women receiving HT are likely smaller and the benefits potentially greater than those in older women who commence HT at or beyond the typical age of menopause, although no trial data exist.”

Diese Aussage basiert nicht auf angegebenen Studien.

Nelson HD et al. 2005

„A large number of studies reported data on women with bilateral oophorectomies, but did not stratify results by this characteristic. Trials of estrogen that exclusively enrolled women with oophorectomies to take unopposed estrogen reported similar improvements in vasomotor symptoms as trials of women without oophorectomies taking unopposed estrogen.”

Bewertung

Die qualitativ gute Leitlinie NZGG 2001 nimmt nur sehr eingeschränkt zur prämenopausalen Stellung. Sie kommt zu dem Schluss, dass die HT bei POF gute klinische Praxis bis zum Lebensalter von 50 Jahren ist, auch zur Prophylaxe einer Osteoporose, aber nicht zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Diese Aussage stützt sich aber nicht auf angegebene Literaturstellen. Die zitierten Literaturangaben beziehen sich ausschließlich auf den Effekt einer denkbaren Androgensubstitution.

Das NAMS-2007-Statement, welches als qualitativ gut zu bewerten ist, macht differenziertere Aussagen zur Assoziation zwischen HT und Brustkrebsrisiko. Es wird zu den WHI-Daten für die ET Stellung bezogen, die eine Senkung des Brustkrebsrisikos zeigen. Daraus sollte nicht die Konsequenz gezogen werden, die ET zur Prävention einzusetzen. Die Anwendung einer ET über 15 Jahre erhöht das Brustkrebsrisiko. Die Datenlage wird als limitiert bewertet. Zu diesem Punkt verweisen wir auf u. a. Metaanalysen.

Das NAMS-2008-Update gibt weiterhin keine Studien an, befasst sich aber mit den potenziellen protektiven Effekten einer HT bei POF.

Der AHRQ Evidence Report von 2005 macht Aussagen zur Situation bei Frauen nach chirurgischer Menopause. Die Verringerung vasomotorischer Symptome durch ET ist vergleichbar einer EPT bei Frauen ohne OP. Zum eigentlichen POF-Syndrom, d. h. zur spontan auftretenden prämenopausalen Menopause, liegen nach diesem Report keine Studien vor.

NAMS 2003 und Arzneimittelkommission 2003 befassen sich nicht mit der Situation der prämenopausalen Menopause.

Klassifizierung der Evidenzgrade nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine, 2001. Bewertung der Metaanalysen und system. Reviews nach den SIGN-Kriterien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2004.

Literatur

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

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

Position Statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15 (4): 584–603

Nelson HD et al. Management of menopause-related symptoms. Evidence Report/Technology Assessment No. 120 AHRQ Publication No. 05-E016-2. Rockville, MD, 2005.

<http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/menopause/menopaus.pdf>

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

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

*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*

Metaanalysen

keine

Reviews

Autor, Jahr	Nelson HD et al. Management of menopause-related symptoms. Evidence Report/Technology Assessment No. 120 AHRQ Publication No. 05-E016-2. Rockville, MD, 2005
Ausgewählte Studien	20 (Stratifizierung in keiner der Studien nach Oophorektomie), 1 Studie ausschließlich mit Frauen n. Oophorektomie
Statement	Trials of estrogen that exclusively enrolled women with oophorectomies to take unopposed estrogen reported similar improvements in vasomotor symptoms as trials of women without oophorectomies taking unopposed estrogen.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 2a

Autor, Jahr	Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. Fertil Steril 2005; 83: 1327–1332
Ausgewählte Studien	Keine
Statement	Our clinical judgement suggests that remaining sex steroid deficient as a young woman carries a greater long-term health risk than does replacing the hormones normally supplied by the ovaries.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 5, SIGN 4, GCP-Empfehlung

Autor, Jahr	Goswamy D, Conway G. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update 2005; 11: 391–410
Ausgewählte Studien	
Statement	Long-term HRT is needed for relief of menopausal symptoms (including vasomotor instability, sexual dysfunction, mood, fatigue and skin issues) and to prevent long-term health sequel of estrogen deficiency, such as osteoporosis. Estrogen replacement is usually continued up to the age of 50 years, when the risk and benefit of continued treatment are reviewed. No data are available to evaluate the impact of treatment on risk factors, such as the development of breast cancer or of cardiovascular events in young women with POF and extrapolation from studies in older women may not always be appropriate.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 5, SIGN 4, GCP-Empfehlung

Autor, Jahr	Mesghi A und Seif MW. Premature ovarian failure. Curr Opin Obstet Gynecol 2006; 18: 418–426
Ausgewählte Studien	
Statement	Women with POF would ideally require hormone replacement therapy for a prolonged period of time. In view of recent developments in hormone replacement administration, every patient should be counselled about its implications, and appropriate screening should be offered in order to maintain a careful balance between the benefits and potential risks of long-term hormonal

	therapy.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 5, SIGN 4, GCP-Empfehlung

Bewertung

In vier Reviews wird die Frage der HT bei prämaturer Ovarialinsuffizienz angesprochen. Nur das Review von Nelson et al. enthält konkret Studien zu einer speziellen Subgruppe der Frauen mit prämaturer Ovarialinsuffizienz, nämlich der Frauen mit chirurgisch durch bilaterale Ovariectomie induzierter Menopause, die einer Cochrane-Analyse entnommen sind. In diesen Daten sind die Verbesserungen vasomotorischer Symptome durch Östrogene vergleichbar mit denen bei Frauen mit natürlicher Menopause. Die anderen Reviews geben ausschließlich die Meinung der Autoren wieder.

12. Alternative Therapien

D. Foth, Th. Strowitzki

12.1 Fragestellungen

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

Sind alternative Therapien sicher?

12.2 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)

12.3 Empfehlung

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

Leitlinien

IMS 2007

The efficacy and safety of complementary alternative medicines have not been demonstrated and further studies are required.

Selective serotonin reuptake inhibitors, selective noradrenaline reuptake inhibitors and Gabapentin are effective in reducing vasomotor symptoms in short-term studies. Their long-term safety needs further evaluation.

Plant-derived compounds (i.e. isoflavones, evening primrose, black cohosh and ginseng) are very popular as remedies for vasomotor symptoms, sleep disturbances and bad mood. Although some studies found those products to be helpful, the magnitude of the effect – when present – is small and not much greater than that of placebo.

The most tested pharmacological alternatives to estrogens are serotonin reuptake inhibitors (SSRI). At their best, SSRIs reduce hot flushes by 50–60% and their effect appears only short-term. The more positive results were seen in breast cancer survivors, whereas the chance for negative results was greater in healthy women. SSRIs improve mood independently of their effect on hot flushes.

AACE 2006

Prescription Medication

Prescription drugs, including clonidine, antidepressants, and anticonvulsants, may have benefit for some menopausal women (on the basis of LOE 2 studies) and may be tried in individual patients who have no specific contraindications (grade B).

Over-the-Counter and Herbal Preparations

Although they are not regulated by the FDA, supplements have the potential for interaction with other medications or medical conditions and the potential to cause harm. Studies have yielded inconsistent results in relief of symptoms with various preparations including black cohosh, phytoestrogens, and vitamin E (LOE 2). Women should be counseled that data regarding the estrogenic effects of soy are inconclusive. Therefore, women with a personal or strong family history of hormone-dependent cancers (breast, uterine, or ovarian), thromboembolic events, or cardiovascular events should not use soy-based therapies (grade D).

If pharmacologic therapy is needed, the most effective nonestrogen class of agents is the antidepressants. Venlafaxine is probably the most beneficial in this class. If antidepressants are not tolerated or cannot be used, then clonidine or megestrol may be considered, although side effects may occur more frequently with these agents. Gabapentin can be considered as a promising new therapeutic option, although both long-term efficacy and safety remain to be substantiated.

Data on most nutritional supplements are limited by the lack of placebo-controlled trials and by existing trials that have generally shown no differences between therapy and placebo. Because soy may have some estrogen agonist properties, long-term safety issues, especially in patients with breast cancer, remain of concern for high-dose therapy. A healthful diet that incorporates some soy protein seems reasonable (grade C).

AHQ 2005

Several agents demonstrate benefits in managing vasomotor symptoms in some, but not all trials, or in only a few available trials, including paroxetine, veralipride, gabapentin, soy isoflavones, and other phytoestrogens.

Trials of soy isoflavones and other complementary and alternative medicine therapies report benefits in improving nonvasomotor symptoms, although results vary widely, methods are lacking, and studies are typically small and not generalizable.

Arzneimittelkommission 2003

Daher können zzt. die o. g. Phytoöstrogene und Cimicifugae-Extrakte nicht als Alternative zur Östrogentherapie angesehen werden, nicht nur wegen der inkonsistenten Studienlage, sondern auch, solange keine hinreichenden Daten zur Langzeiteffizienz und Sicherheit dieser Produkte, die z. T. als Nahrungsergänzungsmittel auch in Deutschland verfügbar sind, vorliegen.

Für die Wirksamkeit von Ginseng, Angelica sinensis, Nachtkerzenöl und chinesischen Heilkräutern gibt es keine hinreichenden Belege aus kontrollierten klinischen Studien.

Sofern eine Östrogentherapie kontraindiziert ist oder die betroffene Frau diese ablehnt, sind auch als Arzneimittel zugelassene pflanzliche Präparate (mit z. B. Cimicifugae racemosae rhizoma) nicht empfehlenswert, da überzeugende Belege zur Wirksamkeit und Daten zur Langzeitsicherheit fehlen.

Kontrollierte klinische Studien mit Clonidin, Methyldopa oder Vitamin E zeigten keine positiven Effekte zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen; in Deutschland besteht für diese Indikationen keine Zulassung. Bestimmte Antidepressiva wie Venlafaxin, Paroxetin und Fluoxetin zeigten in kontrollierten klinischen Studien (auch bei Brustkrebspatientinnen) positive Wirkungen. Diese Substanzen sind jedoch nicht zur Behandlung klimakterischer Beschwerden zugelassen.

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

Vergleichende Studien zwischen Östrogenpräparaten und den o. g. Substanzen fehlen fast vollständig, daher kann keine Aussage zur relativen Effektivität hinsichtlich der Reduktion von Hitze-wallungen gemacht werden.

NZGG 2001

There is limited randomized evidence of efficacy for the following treatments:

- Extracts prepared from black cohosh.

There is inconsistent randomized evidence of efficacy for the following treatments:

- Phytoestrogen enriched food products or tablets
- Clonidine.

There is no conclusive evidence that the following treatments relieve vasomotor symptoms:

- Ginseng
- Dong quai
- Vitamin E.

Clonidine

A review of the literature has reported inconsistent results with this therapy, with some studies showing no greater effectiveness than placebo [1–].

Complementary therapies

A number of herbal remedies (ginseng, dong quai, evening primrose oil and vitamin therapy) have been recommended but few RCTs have been performed. Ginseng did not relieve vasomotor symptoms when compared with placebo in 400 women, although there was a marked improvement in a reported feeling of well being in the treated group [1–]. An RCT of 71 menopausal women showed no difference in the frequency of hot flushes or vaginal symptoms between Dong Quai and placebo [1+]. An RCT, with 56 women, of evening primrose oil compared with placebo also showed no effect on hot flushes [1–]. Vitamin E therapy has been reported to provide relief from hot flushes but most of the evidence comes from poorly designed studies without blinding or placebo controls in the 1940s [1–].

Black cohosh

A review of five small clinical trials reported that Remifemin was superior to placebo and equivalent to 0.625 mg of conjugated estrogens for the relief of vasomotor symptoms, although the measured outcomes were not specific, the numbers in each treatment group were small and long term safety was not established [1–].

Phytoestrogens

There is evidence of a small reduction in hot flushes in some trials but results are only marginally better than placebo. All of the clinical trials are small with a very short duration of exposure, the soy products used as interventions vary, the response to treatment by trial participants is variable and there are high dropout rates. Phytoestrogen enriched products may benefit some women in alleviating menopausal symptoms; however, it is difficult to make specific recommendations of formulation and dosage.

(KEY to SIGN Grading System: I No recommendation can be made because the evidence is insufficient)

HTA-Bericht 2007

k. A.

NAMS 2007

k. A.

NAMS 2008

k. A.

EMAS 2005

k. A.

USPSTF 2005

k. A.

Bewertung

Die Leitlinie der IMS 2007 kommt zu der Bewertung, dass die Wirksamkeit und Sicherheit pflanzlicher Therapien, d. h. z. B. von Isoflavonen, Nachtkerzenöl, Cimicifuga und Ginseng, nicht nachgewiesen sind. SSRI, SNRI und Gabapentin stellen eine Therapiemöglichkeit bei Karzinompatientinnen da. Es existieren jedoch nur Kurzzeitstudien.

Die AACE 2006 kommt ebenfalls zu der Bewertung, dass die Wirksamkeit und Sicherheit pflanzlicher Therapien nicht nachgewiesen sind.

Bei Therapienotwendigkeit und Vorliegen von Kontraindikationen werden als nichthormonale Therapien Antidepressiva (z. B. Venlafaxin) und bei Vorliegen von Kontraindikationen Clonidin oder Gabapentin empfohlen. Hingewiesen wird ebenfalls auf den limitierten Umfang der vorliegenden Daten.

Die AHRQ 2005 weist auf variierende Studienergebnisse bzw. limitiert vorliegende Daten zu Paroxetinen, Gabapentin, Soja-Isoflavonen und anderen Phytoöstrogenen hin.

Die Arzneimittelkommission 2003 empfiehlt keine pflanzlichen Therapien wegen fehlender Datenlage zur Effizienz und Langzeitsicherheit.

Als nichthormonale Therapie werden Clonidin, Metyldopa und Vitamin E nicht empfohlen. Für die Antidepressiva Venlafaxin, Paroxitin oder Fluoxitin werden positive Effekte beschrieben, jedoch auf die fehlende Zulassung zur Behandlung vasomotorischer Beschwerden hingewiesen.

Die qualitative hochwertige NZGG 2001 weist auf die limitierte Datenlage zu alternativen Therapien wie z. B. Cimicifuga und Clonidin hin. Einzelne Studien zeigen unter Phytoöstrogenen eine Besserung vasomotorischer Beschwerden, aus den vorliegenden Studien können jedoch keine Empfehlungen zur Dosierung und Patientinnenselektion gegeben werden. Ginseng, Dong quai, Nachtkerzenöl and Vitamin E können nicht zur Behandlung vasomotorischer Beschwerden empfohlen werden.

Literatur

IMS. Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–194

American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. AACE Guideline 2006. Endocrine Practice 2006; 12: 315–337

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

Nelson HD et al. Management of menopause-related symptoms. Evidence Report/Technology Assessment No. 120 AHRQ Publication No. 05-E016-2. Rockville, MD, 2005.
<http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/menopause/menopaus.pdf>

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

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

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

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

North American Menopause Society (NAMS Board). Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. July 2008 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584–603

Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2005; 51: 8–14

U.S. Preventive Services Task Force. Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Recommendation Statement. AHRQ Publication No. 05-0576, May 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
<http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/ht/htpostmenrs.htm>

Relevante Metaanalysen und systematische Reviews nach 2003

Metaanalysen

Autor, Jahr	Nelson et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes. Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2006; 295: 2057–2071
Fragestellung	Efficacy and adverse effects of nonhormonal therapies for menopausal hot flashes
Datenbank	MEDLINE (1966 – October 2005), PsycINFO (1974 – October 2005), Cochrane Controlled Clinical Trials Register Database (1966 – October 2005) MANTIS (1880 – July 2004), Allied and Complementary Medicine Database (AMED) (1985 – August 2004) databases – no relevant trials –
Einschlusskriterien	Randomized, double-blind, placebocontrolled trials providing data on treatment of menopausal hot flashes using 1 or more nonhormonal therapies Trials enrolling women with breast cancer were included and additional data unique to them, such as concomitant use of tamoxifen or other selective estrogen receptor modulators (SERMs), were obtained. Trials of women with other major diseases or estrogen use within 1 month of commencement of the study were excluded. Trials were included if they measured frequency or severity of hot flashes. Trial size (> / = 50 patients per group) and duration (> / = 4 weeks)
Ausgewählte Studien	24 RCTs Included in Meta-analysis: 6 SSRIs or SNRIs 4 Clonidine

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

	2 Gabapentin 6 Red Clover Isoflavone Extracts 6 Soy Isoflavone Extracts
Ergebnisse	The number of daily hot flashes decreased compared with placebo in Metaanalyses of: 7 comparisons of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) (mean difference, -1.13; 95% confidence interval [CI], -1.70 to -0.57), 4 trials of clonidine (-0.95; 95% CI -1.44 to -0.47), and trials of gabapentin (-2.05; 95% CI -2.80 to -1.30). Frequency was not reduced in meta-analysis of trials of red clover isoflavone extracts and results were mixed for soy isoflavone extracts.
Schlussfolgerung	The SSRIs or SNRIs, clonidine, and gabapentin trials provide evidence for efficacy; however, effects are less than for estrogen, few trials have been published and most have methodological deficiencies, generalizability is limited, and adverse effects and cost may restrict use for many women. These therapies may be most useful for highly symptomatic women who cannot take estrogen but are not optimal choices for most women.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, + (SIGN)

1+: Studien mit TAM usw. eingeschlossen

Autor, Jahr	Lethaby AE et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (4): CD001395
Fragestellung	Efficacy, safety and acceptability of foods and supplements based on high levels of phytoestrogens for reducing hot flushes and night sweats in postmenopausal women.
Datenbanken	Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group Specialised Register of randomised trials, Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL) (March 2007), MEDLINE (1966 to March 2007), EMBASE (1980 to March 2007), AMED (1985 to March 2007), PsycINFO (1986 to March 2007) and CINAHL (1982 to March 2007).
Einschlusskriterien	Randomised controlled comparisons of food products or dietary supplements containing high levels of phytoestrogens (for example at least 30 mg/day of isoflavones) versus placebo, HRT, no treatment or products containing low levels of phytoestrogens for the alleviation of vasomotor menopausal symptoms. Perimenopausal women, defined as being in the 45 to 55 year age range, who have menstruated within the last 12 months and who are seeking treatment for menopausal vasomotor symptoms Postmenopausal women, defined as women who are more than 45 years of age, who have not menstruated for more than 12 months and who are seeking treatment for menopausal symptoms Exclusion criteria Previous HRT (hormone replacement therapy) within one month of commencement of the study or an oestrogen implant within the last year Women with breast cancer or a history of breast cancer.
Ausgewählte Studien	Thirty RCTs
Ergebnisse	Of the five trials with data suitable for pooling that assessed daily frequency of hot flushes, there was no significant difference overall in the frequency of hot flushes between Promensil (a red clover extract) and placebo (WMD = -0.6, 95% CI -1.8 to 0.6). There was no evidence of a difference in percentage reduction in hot flushes in two trials between Promensil and placebo

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

	<p>(WMD = 20.2, 95% CI –12.1 to 52.4). Some of the trials found that phytoestrogen treatments alleviated the frequency and severity of hot flushes and night sweats when compared to placebo but many of the trials were of low quality and were underpowered. There was no indication that the discrepant results were due to the amount of isoflavone in the active treatment arm, the severity of vasomotor symptoms or trial quality factors. There was also no evidence that the treatments caused oestrogenic stimulation of the endometrium (an adverse effect) when used for up to two years.</p>
Schlussfolgerungen	<p>There is no conclusive evidence that phytoestrogen supplements effectively reduce the frequency or severity of hot flushes and night sweats in postmenopausal women. Many of the included studies were of poor quality and results were inconsistent, providing no guidance on which type of product was likely to be more beneficial.</p>
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, ++ (SIGN)

* Bis auf Problem Vergleichbarkeit der Isoflavone alles ok.

Systematischer Review

Autor, Jahr	Krebs et al. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. <i>Obstet Gynecol</i> 2004; 104: 824–836
Fragestellung	Efficacy and tolerability of phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms.
Datenbanken	Cochrane Library and MEDLINE from 1966 to March 2004
Einschlusskriterien	Randomized trials were eligible if they involved symptomatic perimenopausal or postmenopausal women, compared phytoestrogen with placebo or control, reported hot flush frequency or menopausal symptom scores, and were at least 4 weeks in duration.
Ausgewählte Studien	<p>Twenty-five trials involving 2,348 participants Trials were grouped into categories according to type of phytoestrogen: soy foods, beverages, or powders (n = 11); soy extracts (n = 9); and red clover extracts (n = 5). Because of variations in treatments, participant characteristics, and study design, quantitative pooling measures such as weighted mean differences and risk ratios could not be performed for the soy food and soy extract studies.</p>
Ergebnisse	<p>Of the 8 soy food trials reporting hot flush frequency outcomes, 7 were negative. Five trials of soy foods provided information to calculate effect sizes; these were in the small-to-medium range, favoring placebo in 3 trials and soy in 2. Of the 5 soy extract trials reporting hot flush frequency, 3 (including the 2 largest trials) were negative. Effect sizes were calculated for 2 soy extract trials: one favored placebo with small effect size and the other favored soy with moderate effect size. Red clover trials showed no improvement in hot flush frequency (weighted mean difference –0.60, 95% confidence interval –1.71 to 0.51). Adverse effects were primarily gastrointestinal and taste intolerance in the soy food and beverage trials.</p>
Schlussfolgerungen	The available evidence suggests that phytoestrogens available as soy foods, soy extracts, and red clover extracts do not improve hot flushes or other menopausal symptoms.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, + (SIGN)

1+: Studien mit TAM usw. eingeschlossen

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

Autor, Jahr	Huntley A L et al. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms: a systematic review. <i>Maturitas</i> 2004; 47 (1): 1–9
Fragestellung	Efficacy of soy preparations for the treatment of physical and psychological perimenopausal symptoms.
Datenbanken	MEDLINE, EMBASE, Phytodok and the Cochrane Library to March 2003 with no language restrictions
Einschlusskriterien	Studies evaluating soy or soy isoflavones as monotherapy. Studies of soy as part of a phytoestrogen-rich diet, or in combination with other sources of phytoestrogens, were excluded. Healthy women with perimenopausal symptoms and no major diseases were eligible.
Ausgewählte Studien	10 RCTs (n = 784) The studies were combined in a narrative.
Ergebnisse	Four studies had a Jadad score of 3, 5 studies scored 4, and the remaining study scored 5. The majority of the included studies did not independently assess the quality or bioavailability of the isoflavone content of the soy product used. In six of the 10 studies there was no statistically significant difference between the treatment and control groups in the primary outcome measures. In the remaining studies there was a statistically significant difference in outcomes, in favour of the soy supplement, between the two groups: 2 studies reported a reduction in the frequency of hot flushes; one reported an improvement in oestrogenic symptom score and hot flush severity score; and one reported a decrease on a menopause symptom index. Seven studies reported adverse events and one of these stated there were none. The most common adverse events were gastrointestinal, such as nausea and constipation, but these were similar in both the soy and the control groups.
Schlussfolgerungen	There was some evidence for the efficacy of soy preparations for perimenopausal symptoms, though the diversity of the studies included in the review meant it was difficult to draw a definitive conclusion. There were no serious concerns about safety in short-term use.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, + (SIGN)

* The review methodology was not well described and only the data extraction appeared to use measures to reduce error and bias.

Autor, Jahr	Howes LG et al. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. <i>Maturitas</i> 2006; 55 (3): 203–211
Fragestellung	Efficacy of isoflavone therapy in reducing the number of daily menopausal flushes.
Datenbanken	Medline, Pre-Medline, PubMed and the Cochrane Database of clinical trials
Einschlusskriterien	Randomized, controlled, parallel group studies that had compared isoflavone therapy (using either soy products or red clover products) to a non-isoflavone, non-estrogenic comparator and which had reported both the number of flushes per day at baseline and the variance of daily flushes.
Ausgewählte Studien	Thirty potentially eligible studies were identified, 17 of which fulfilled the acceptability criteria
Ergebnisse	Isoflavone supplementation was found to be associated with a significant reduction in flushes (effect size -0.28 , 95% confidence intervals -0.39 to -0.18 , $P < 0.0001$). Marked heterogeneity was found between the studies, but the effect remained significant when analyzed using a random effects model (delta = -0.49 , 95% confidence intervals -0.81 to -0.17 , $P = 0.001$). The percentage reduction in flushes was significantly related to the number of baseline

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

	flushes per day and the dose of isoflavone studied (beta = -0.49 and -0.26, respectively, both P < 0.0001).
Schlussfolgerungen	These results suggest that isoflavone supplementation may produce a light to modest reduction the number of daily flushes in menopausal women and that the benefit may be more apparent in women experiencing a high number of flushes per day.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, + (SIGN)

* 1+ auch Mammakarzinom, Zusatztherapien?

Autor, Jahr	Coon J et al. Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flushes: a systematic review and meta-analysis. <i>Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology</i> 2007; 14: 153–159
Fragestellung	Evidence of supplements containing Trifolium pratense (red clover) isoflavones in the reduction of hot flush frequency in menopausal women
Datenbanken	Medline (1951 – April 2006), Embase (1974 – April 2006), CINAHL (1982 – April 2006), Amed (1985 – April 2006) and The Cochrane Library (Issue 2, 2006)
Einschlusskriterien	All randomized clinical trials of monopreparations containing T. pratense isoflavones for treating hot flushes were included. No language restrictions were imposed.
Ausgewählte Studien	Seventeen potentially relevant articles were retrieved for further evaluation. Five were suitable for inclusion in the meta-analysis.
Ergebnisse	The meta-analysis indicates a reduction in hot flush frequency in the active treatment group (40–82 mg daily) compared with the placebo group (weighted mean difference -1.5 hot flushes daily; 95% CI -2.94 to 0.03; p = 0.05).
Schlussfolgerungen	There is evidence of a marginally significant effect of T. pratense isoflavones for treating hot flushes in menopausal women. Whether the size of this effect can be considered clinically relevant is unclear. Whereas there is no apparent evidence of adverse events during short-term use, there are no available data on the safety of long-term administration.
Evidenzgrad, Methodik	LoE 1a, + (SIGN)

Bewertung

Die Metaanalyse von Lethaby et al. 2007 zu Phytoöstrogenen und vasomotorischen Symptomen bestätigt alle bisherigen Aussagen: Einzelne Studien zeigen einen über den Placeboeffekt hinausreichenden Wirkeffekt, die Mehrheit der Studien jedoch nicht. Viele Studien sind qualitativ schlecht. Die Studienergebnisse zeigen keinen Zusammenhang zur Isoflavondosierung oder Schwere der Beschwerden. Bei bis zu zweijähriger Anwendung besteht kein Hinweis für eine Stimulation des Endometriums.

Die Metaanalyse von Coon et al. 2007 zeigt für den Einsatz von Isoflavonen aus Rotklee keine Signifikanz in der Reduktion von Hitzewallungen.

Howes et al. (2006) konnten jedoch eine leichte Reduktion von Hitzewallungen durch Isoflavone in ihrer Metaanalyse z. B. für Frauen mit einer hohen Anzahl von Beschwerden nachweisen.

Huntley et al. (2004) bestätigen widersprüchliche Studienergebnisse mit fehlendem Nachweis einer Effektivität von Sojaisoiflavonen in der Mehrheit der Studien und weisen ebenfalls auf fehlende Daten zur Langzeitsicherheit hin, sehen für die Kurzzeitanwendung jedoch keine Sicherheitsprobleme.

Für Isoflavone aus Soja und Rotklee konnten Krebs et al. (2004) keinen Wirkeffekt auf Hitzewallungen zeigen.

In der Metaanalyse von Nelson et al. 2006 reduzieren SSRI, SNRI, Clonidin und Gabapentin vasomotorische Beschwerden, sind in ihrer Wirksamkeit jedoch nicht mit einer Östrogentherapie vergleichbar. Für Isoflavone ergab sich bei variierenden Studienergebnissen ebenfalls kein sicherer Wirksamkeitsnachweis.

Zusammenfassung

Es gibt derzeit keinen Nachweis einer sicheren Effektivität pflanzlicher Therapien auf vasomotorische Beschwerden.

Bei leichten Hitzewallungen und Schweißausbrüchen ist ein Therapieversuch mit Isoflavonen oder Cimicifuga möglich. Die Wirkung kann individuell nicht vorausgesagt werden. Bei starken vasomotorischen Beschwerden ist ein ausreichender therapeutischer Effekt nicht zu erwarten.

Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen hormonale Therapien und Therapienotwendigkeit kommen als individueller Therapieversuch SSRI und Gabapentin in Frage. Beide Substanzen sind für diese Indikation allerdings derzeit nicht zugelassen. Notwendig ist daher eine medizinische Begründung auf Basis der Nutzen-Risiko-Abwägung und eine Aufklärung der Patientin/des Patienten über den Sachverhalt („off-label-use“).

Für alle alternativen Therapien liegen heute keine ausreichenden Daten zur Langzeitsicherheit vor.

16 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)

Deutsche Menopausengesellschaft (DMG)

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPF)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)

Arbeitsgemeinschaften

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AG O)

Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion (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
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität Regensburg am
Caritas Krankenhaus St. Josef
Landshuter Str. 65
93053 Regensburg

AWMF 015/062
Gültig bis Dezember 2011

© DGGG 2009