

Expertenbrief No 28

Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Aktuelle Empfehlungen zur Hormonersatztherapie

Autoren: M. Birkhäuser (AGER), C. Bodmer-Hindermann (SGM) und B. Imthurn (SGRM)

A) Hauptindikationen der Hormonersatztherapie (HET)

1. Primäre oder sekundäre hypöstrogene Amenorrhö (HET obligatorisch)
2. Vorzeitige (vor dem 40. Altersjahr) oder frühe (vor dem 45. Altersjahr) Menopause (HET obligatorisch)
3. Mittelschwere bis schwere Oestrogen-Mangelerscheinungen bei zeitgerechter Menopause.

Die systemische HET ist das beste Vorgehen zur Behandlung klimakterischer Symptome und zur Verbesserung von Lebensqualität und Sexualität, wenn deren Abnahme auf einem Oestrogenmangel beruht und Alternativen nicht ausreichen. Für diese Indikationen ist eine individualisierte Hormongabe nach vorgängiger Nutzen-Risiko-Analyse die wirksamste heute verfügbare Behandlung. Ausser nach Hysterektomie ist eine Gestagenbeigabe zu jeder systemischen Oestrogen-therapie obligatorisch. Bei trotz HET fortbestehenden urogenitalen Symptomen ist unter Umständen eine zusätzliche vaginale Oestrogen-Behandlung notwendig. Bei alleinigen atrophiebedingten urogenitalen Beschwerden ist eine niedrig-dosierte vaginale Östrogengabe, ohne systemische HET, angezeigt.

B) HET und Knochen

In der Altersgruppe von 50–59 Jahren ist eine HET zur Prävention von Osteoporose-bedingten Frakturen auch bei Frauen mit niedrigem Risiko wirksam, sicher und kosteneffektiv. Obwohl keine direkten Vergleichsstudien mit HET gegenüber Bisphosphonaten im Hinblick auf eine Reduzierung von Knochenbrüchen vorliegen, gibt es keinen Beweis dafür, dass Bisphosphonate oder andere anti-resorptive Behandlungen der HET in Bezug auf Wirkung und Risikoprofil überlegen sind. Low- und Ultra-low-dose Präparate beeinflussen Knochenmineralgehalt und Knochenstoffwechsel günstig, doch fehlen hier prospektive randomisierte Daten zur Senkung der Frakturinzidenz. (Rossouw J. *JAMA* 2007;297:1465; Cauley JA. *JAMA* 2003;290:1729; Jackson RD. *J Bone Min Res* 2006;21:817); Huang AJ et al., *J Bone Min Res* 2007;22:1791–7).

C) HET und Kardiovaskuläres System

1. Bei Frauen im Alter von 50 – 59 Jahren besteht im Women's Health Initiative Trial (WHI) unter HET kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer **koronaren Herzkrankheit** (KHK). Hingegen wurde bei einem HET- Beginn nach mehr als 10 Jahren nach der Menopause ein erhöhtes Risiko für KHK festgestellt. In der Altersgruppe von Frauen über 70 Jahren wurden 19 zusätzliche Fälle pro 10'000 Frauen pro Jahr beobachtet. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Daten der Nurses' Health Study. (Rossouw JE et al., *JAMA* 2007;297:1465–77; Hsia J. et al., *Arch Intern Med* 2006; 166: 357 – 365.; Grodstein F et al., *J Women's Health* 2006; 15(1): 35-44.)

2. In der WHI und in der Nurses' Health Study besteht eine absolut gesehen minimale Zunahme des Risikos für **ischämische Schlaganfälle**. Bei 50 - 59-jährigen Frauen findet sich bei einem Basisrisiko von 12 Ereignissen / 10'000 Frauenjahre ohne jede Behandlung unter Hormoneinnahme ein zusätzliches Ereignis (also 13 Ereignisse auf 10'000 Frauenjahre). Dieses Risiko ist bei älteren und bei adipösen Frauen höher. (Hendrix SL et al., *Circulation* 2006;113:2425–34; Grodstein F et al., *Arch Intern Med* 2008;168:861–6)

3. Das Risiko für **thrombo-embolische Erkrankungen** ist zu Beginn einer peroralen HET auf etwa das Zweifache erhöht, bleibt aber absolut gesehen niedrig (Alter 50 - 59 J.: 2 zusätzliche Fälle / Jahr per 10'000 Frauen). Im Gegensatz dazu beeinflusst die transdermale HET das Thromboserisiko wahrscheinlich nicht. Eine Bestätigung aus prospektiven randomisierten Studien fehlt noch. (Canonica M et al., *Circulation* 2007; 115: 820-2).

D) HET und Zentralnervensystem

Beobachtungsstudien zeigen ein vermindertes Risiko für M. Alzheimer bei Frauen, die mit ihrer Hormon-Anwendung in der frühen Postmenopause begonnen haben. Auch der kognitive Nutzen einer Oestrogen-Therapie scheint vom Alter bei Behandlungsbeginn abzuhängen. Beweise aus prospektiven randomisierten Studien stehen jedoch für beide Hypothesen noch aus. (Kawas C et al., *Neurology* 1997;48:1517–21; Zandi PP et al., *JAMA* 2002;288:2123–9; Maki PM et al., *Neurology* 2007;69:1322–30)

E) HET und Krebs

Insgesamt bleibt das Risiko für alle Karzinome zusammengenommen unter HET unverändert. Für **Kolon-Karzinome** findet sich in der WHI unter kombinierter Oestrogen-Gestagen-Gabe, nicht aber unter CEE-Monotherapie, ein leichter

signifikanter Rückgang. Die WHI bestätigt für die kombinierte HET den Schutz vor **Endometrium-Karzinomen**. Die Gestagengabe kann auch intrauterin in Form ein Gestagen-freisetzenden IUD erfolgen. Eine Oestrogengabe soll auch bei ultra-niedriger Dosierung durch eine adäquate Dosis eines Gestagens ausbalanciert werden, um die Risiken von Endometriumhyperplasien und – karzinomen zu minimieren. (*Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA 2002;288:321–33*).

Brustkrebs: Gemäss WHI besteht unter kombinierter Oestrogen-Gestagen-Behandlung und unter Oestrogenmonotherapie über die gesamte Beobachtungszeit von 7 Jahren bei jungen Erstanwenderinnen (< 10 Jahre von der Menopause entfernt) keine Zunahme des Brustkrebsrisikos. In der Nurses' Health Study findet sich unter einer Oestrogen-Monotherapie bis zur Behandlungsdauer von 15 Jahren keine Risikozunahme, danach kommt es zu einem leichten Risikoanstieg, vergleichbar einer einjährigen Verspätung des spontanen Menopauseneintritts. Neuere Daten weisen darauf hin, dass bei einer Kombinationsbehandlung auch dem verwendeten Gestagen eine mitbestimmende Rolle zukommt. Die Entwicklung der Inzidenz von Brustkrebs nach Abbruch der WHI ist äusserst widersprüchlich und multifaktoriell bedingt, so dass sich kein Kausalzusammenhang mit dem allgemeinen Rückgang der HET-Einnahme seit 2002 ableiten lässt.

Da nur sehr wenige solide HET-Studien über eine Dauer von mehr als 5 Jahre durchgeführt wurden, und da sich die dabei verwendeten Therapieschemen zum Teil stark unterscheiden, sind die heute vorliegenden Daten zur Langzeitanwendung einer HET und zur Bedeutung der Gestagene widersprüchlich. Für die Klinik folgt daraus, dass jede Langzeitgabe (> 7 Jahre) von Hormonen (auch einer Oestrogenmonotherapie) einer strikten Indikation bedarf. Eine HET nach Brustkrebs ist kontraindiziert. In begründeten Fällen sind nach genauer Nutzen-Risiko-Analyse aus Rücksicht auf die Lebensqualität Ausnahmen möglich. Auch Tibolon scheint das Rezidivrisiko nach Brustkrebs zu erhöhen (LIBERATE-Study) und ist somit einer HET nicht überlegen (*Chlebowski RT et al., JAMA 2003;289:3243; Stefanic ML et al., JAMA 2006;295:1647.; Anderson GL et al., JAMA 2004;291:1701; Stefanic ML. et al., JAMA 2006;295:1647; Chen WY et al., Arch Intern Med. 2006;166:1027-1032; Fournier A et al., Breast Cancer Res Treat 2008;107:103; Kenemans P et al., Lancet Oncol. 2009 Feb;10(2):135-46*).

F) Tibolon

Tibolon eignet sich als Alternative zu HET zur Behandlung des klimakterischen Syndroms. Prospektive klinische Daten zum kardiovaskulären Risiko bei jüngeren Frauen und Langzeiterfahrungen liegen nicht vor. Nach dem LIFT-Trial senkt Tibolon bei älteren osteoporotischen Frauen das Risiko für Frakturen, für Brustkrebs und möglicherweise für Kolon-Ca, doch erhöht Tibolon leicht das Risiko für CVI (*Cummings SR et al., N Engl J Med 2008; 359: 697-708*).

G) HET und totale Mortalität: das „Window of Opportunity“

Bei Frauen < 60 Jahre findet sich unter HET keine Zunahme der totalen Mortalität, wie dies bei einem signifikanten Anstieg des Risikos von kardiovaskulären Erkrankungen oder Karzinomen zu erwarten wäre. Im Gegenteil scheint unter HET bei jüngeren Frauen (weniger als 60 Jahre alt, oder Beginn der HET weniger als 10 Jahre nach der Menopause) das Risiko der totalen Mortalität signifikant kleiner zu sein (Salpeter et al.: relatives Risiko (RR) 0.68, Vertrauensintervall (CI) 0,48-0,96; WHI: Risikosenkung um 30 % oder 10 Todesfälle weniger auf 10'000 Frauen, p bei <0,5 signifikant, n.s. bei <0,01). Bei Frauen > 60 Jahre ist das RR unverändert (Salpeter et al., 2004: RR 1,03; CI 0,91-1,16). In der WHI finden sich in der Altersgruppe 70 - 79 Jahre 16 Todesfälle mehr auf 10'000 Frauen. Dies unterstützt die Theorie des „Window of Opportunity“ (günstiges Fenster bei frühem Beginn der HET) und steht in Übereinstimmung zu den letzten Daten aus der WHI-Studie und der Nurses' Health Study. (*Salpeter SR et al., J Gen Intern Med 2004; 19: 791-804; Rossouw JE, et al., JAMA. 2007; 297(13):1465-77; Grodstein F et al., J Women's Health 2006; 15(1): 35-44*).

H) Schlussfolgerungen:

Für jede HET wird empfohlen, die minimale wirksame Dosis einzusetzen, um Nebenwirkungen und Risiken möglichst klein zu halten. Dies gilt auch für die Gestagene. Die verwendete Dosiserteilung für Oestrogene ist:

	Hoch	Standard	Niedrig	Ultra-niedrig
Micronisiertes 17beta-Oestradiol (mg) per os	4.0	2.0	1.0	0.5
Oestradiolvalerat (mg) per os		2.0	1.0	
Konjug. equine Oestrogene (CEE, p.o.) (mg)*	1.25	0.625	03 / 0.45	
Transdermales 17beta-Oestradiol Pflaster (µg)	100	50	25	

* CEE in der Schweiz nur via Internationale Apotheke erhältlich

Bei korrekter Anwendung einer HET (individualisierte Indikation, Einsatz der niedrigsten wirksamen Dosis, Anwendung nicht länger als indiziert) überwiegt bei jungen Frauen der Nutzen die Risiken (Beginn der HET vor dem 60. Altersjahr oder innert der ersten 10 Jahren nach Eintritt der Menopause). Jede HET darf erst nach genauer und im Patientinnen-Dossier dokumentierter Information unter Berücksichtigung der persönlichen Nutzen-/Risiko-Bilanz begonnen werden. Die Indikation ist regelmässig zu reevaluierten (mind. einmal jährlich).

Datum: 21. Oktober 2009