

AKS Sommerschule Bregenz  
Juli 2015



# Menopausale Hormontherapie

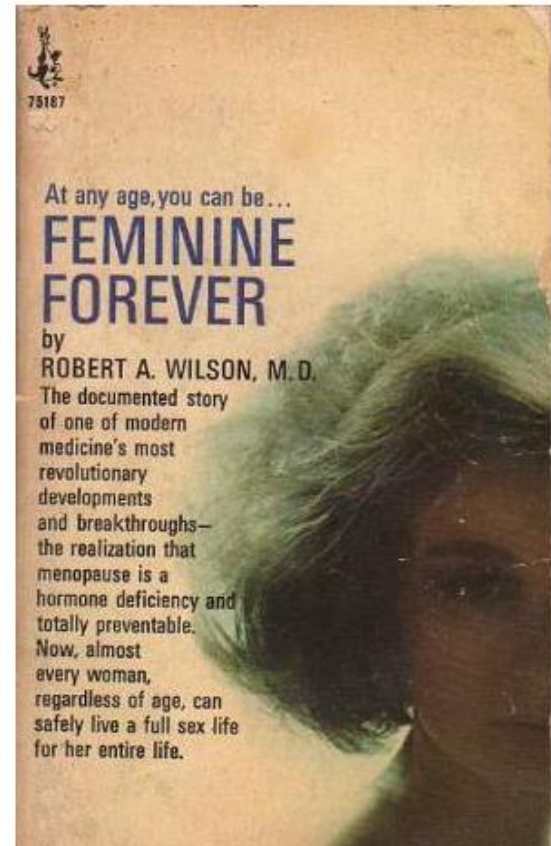
## Was haben wir aus der WHI-Studie gelernt ?

**L. Wildt**

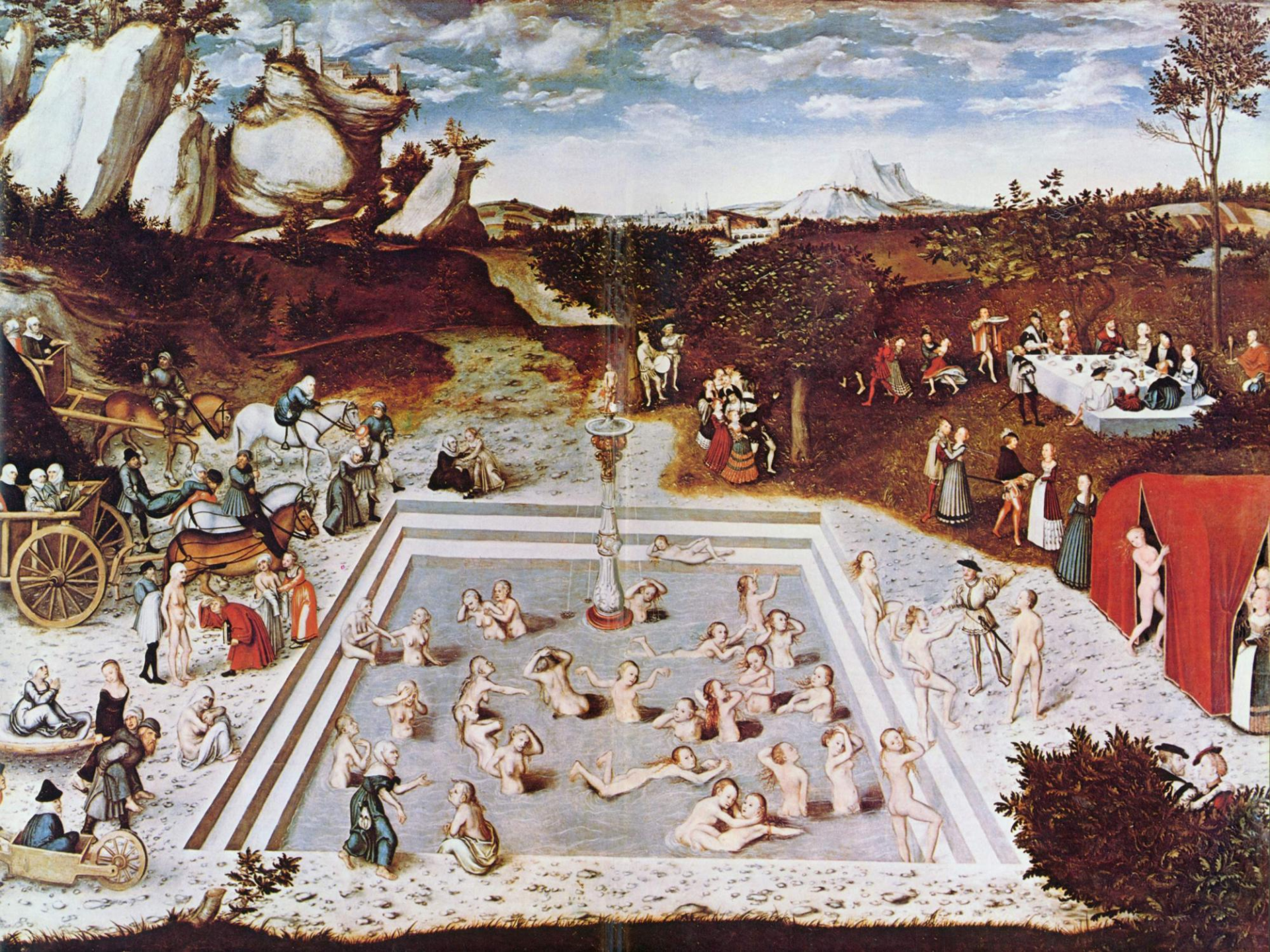
Universitäts-Klinik für gynäkologische Endokrinologie und  
Reproduktionsmedizin  
Department Frauenheilkunde  
Medizinische Universität Innsbruck

# Robert A. Wilson

## Feminine Forever 1966

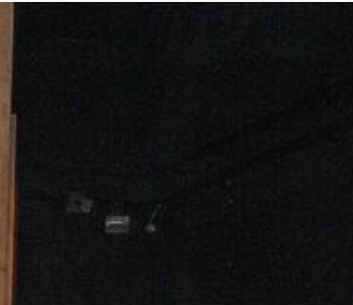








# Moderner Jungbrunnen.....



# Hormontherapie.....

## Pro


## und Contra

Prof. Dr. med. Lila Nachtigall  
und Joan R. Heilman

# Östrogen

**Was heutige sichere Therapie  
zu bewirken vermag**

Sexuelle Vitalität • jüngerer Aussehen  
Ausgeglichenes Gefühlsleben  
Keine Wallungen • Längeres Leben



Ariston

RECHUNG & TECHNIK

„Die Pharmaindustrie lässt die  
Ärzte über die mit der Hormon-  
ersatztherapie VERBUNDENEN  
RISIKEN im Unklaren“

EBERHARD GREISER  
[PROFESSOR FÜR EPIDEMIOLOGIE]

INTERVIEW

## „Lebensbedrohliche Kunstfehler“

Das Krebsrisiko durch Hormongaben bei Wechseljahresbeschwerden, warnt der Bremer Epidemiologe Eberhard Greiser, ist höher als gedacht

**FOCUS:** Ihre neue Studie besagt, dass Hormongaben für Frauen in den Wechseljahren das Krebsrisiko stark erhöhen. Sollen die Frauen eine Hormonersatztherapie künftig ablehnen?

**Greiser:** Sie sollten sich gründlich informieren. Die Pharmaindustrie lässt die Ärzte über die damit verbundenen Risiken im Unklaren. So können sie die Frauen nicht entsprechend aufklären. Zwar weisen die Beipackzettel der meisten Medikamente auf eine „geringfügige Erhöhung“ des Brustkrebsrisikos hin. In Wahrheit aber steigt es gegenüber Frauen, die keine Östrogene einnehmen, im Durchschnitt um 36 Prozent bei Monopräparaten, die nur Östrogen enthalten, und bis zu 50 Prozent bei Kombinationspräparaten mit einem weiteren Hormon. Das ist in keinem Fall eine geringfügige Erhöhung.

**FOCUS:** Fachverbände der Frauenärzte nennen pro Jahr 500 hormonbedingte Krebserkrankungen. Woher die Differenz?

**Greiser:** Auf welche Daten sich die Aussage stützt, ist mir unerfindlich. Für eine korrekte Hochrechnung des Erkrankungsrisikos muss man die möglichen Östrogen-Effekte berücksichtigen, ebenso die Neuerkrankungsraten sowie die Verdichtungspraxis in Deutschland. Dabei fanden wir, dass zu viele Ärzte nach wie vor Mono- statt Kombipräparate an Frauen verabreichen, die ihre Gebärmutter noch haben – ein oft lebensbedrohlicher Kunstfehler, weil Östrogen allein gegeben die Gefahr, an Gebärmutterkrebs zu erkranken, immens steigert.

**FOCUS:** Wie wirkt sich die Einnahmedauer auf das Risiko aus?

**Greiser:** Die Gynäkologen sagen, ein erhöhtes Risiko bestehe erst, wenn Hormonpräparate mehr als fünf Jahre gegeben werden. Es gibt aber keine Mindesteinnahmedauer. Eine neue

te Krebserkrankungen gegenüber den von ihnen errechneten 8000. Woher die Differenz?

**FOCUS:** Der Nutzen der Hormontherapie, so Ihre Befürworter, überwiege das Risiko, etwa weil sie Infarkten vorbeuge.

**Greiser:** Diesen Nutzen bezweifle ich. Frauen, die Östrogene erhalten, zählen eher zur Oberschicht, haben niedrigere Cholesterin- und Blutdruckwerte und rauchen weniger. Schon dies allein senkt das Herzinfarkt-Risiko. Eine Studie mit Arteriosklerose- und Infarktpatientinnen zeigte, dass eine Östrogentherapie das Risiko eines Zweitinfarkts nicht senkte, aber viel öfter zu Thrombosen, Embolien und Gallensteinen führte. Einen positiven Effekt gab es also nicht, dafür erhebliche negative Auswirkungen.

**FOCUS:** Was ist den Frauen zu raten?

**Greiser:** Sie sollten sehr kritisch sein, wenn ihr Arzt ihnen Hormonpräparate verschreiben will, oft mit dem Argument: Die Haut bleibt schön, Sex klappt besser, und sie verhindern Osteoporose. Selbst die lebenslange Einnahme schade nicht. Das ist falsch. Nur Frauen, denen die Eierstöcke entfernt wurden, brauchen Hormonersatz. Bei Wechseljahresbeschwerden müssen die Frauen überlegen, ob sie die durchstehen wollen. Sie sind unangenehm, aber keine Krankheit.

MICHAEL ODENWALD

FOCUS 34/2000

114



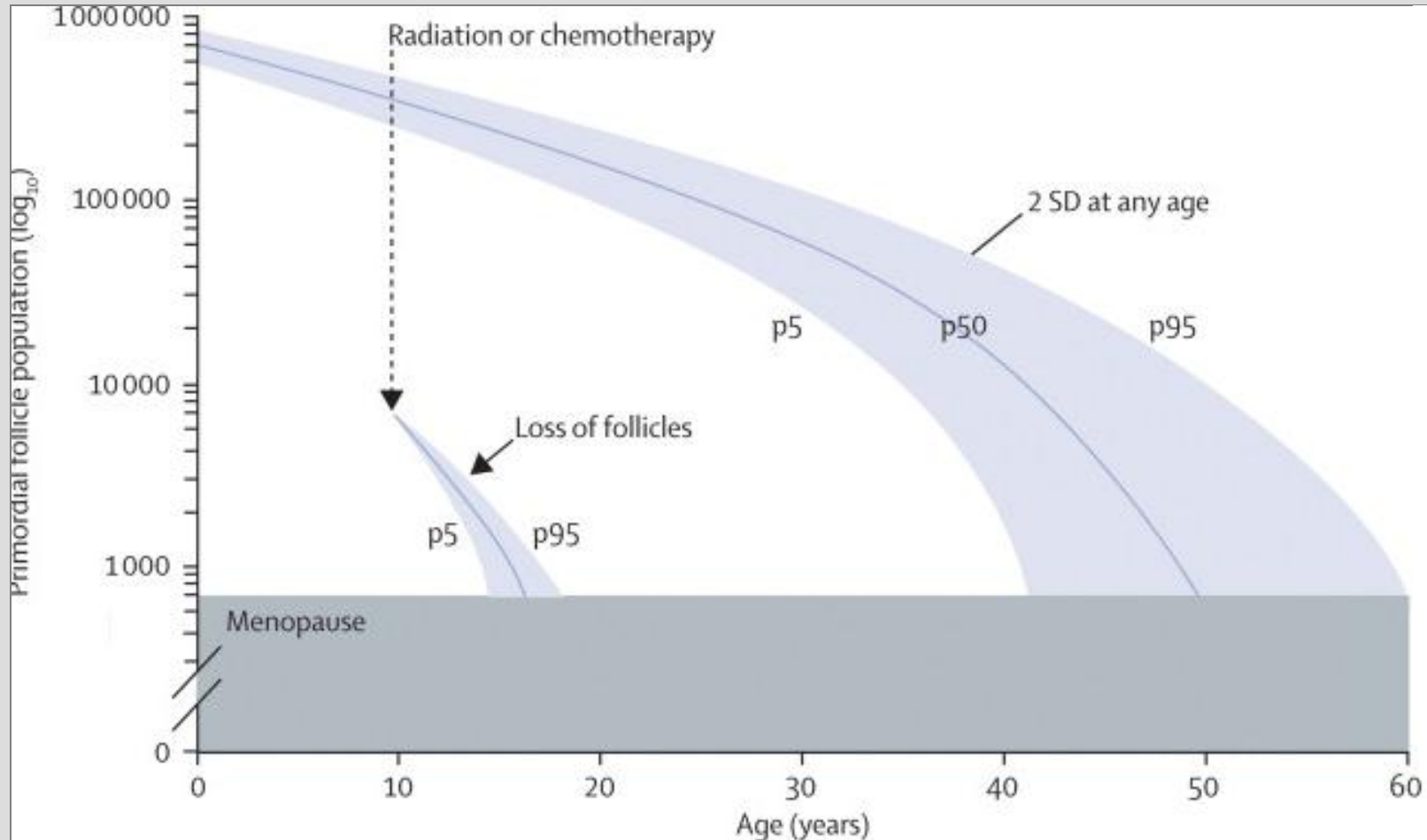


# Geschichte der HRT

- 1966 Wilson: „Feminine forever“  
Alle Frauen sollen im Klimakterium Östrogene erhalten
- 1975 Endometriumkarzinomrisiko (bei alleiniger Östrogentherapie)
- 1980 Osteoporoseprophylaxe / anti-aging / kardiovaskuläre Erkrankungen  
Alle Frauen sollen HRT erhalten
- 2000 WHI, MWS und andere kritische Studien  
Mamma-Ca-Risiko !
- ab 2004 Auswertung der WHI-Studien  
kritischer Umgang mit HRT
- Seit 2010: Neubewertung und „Renaissance“



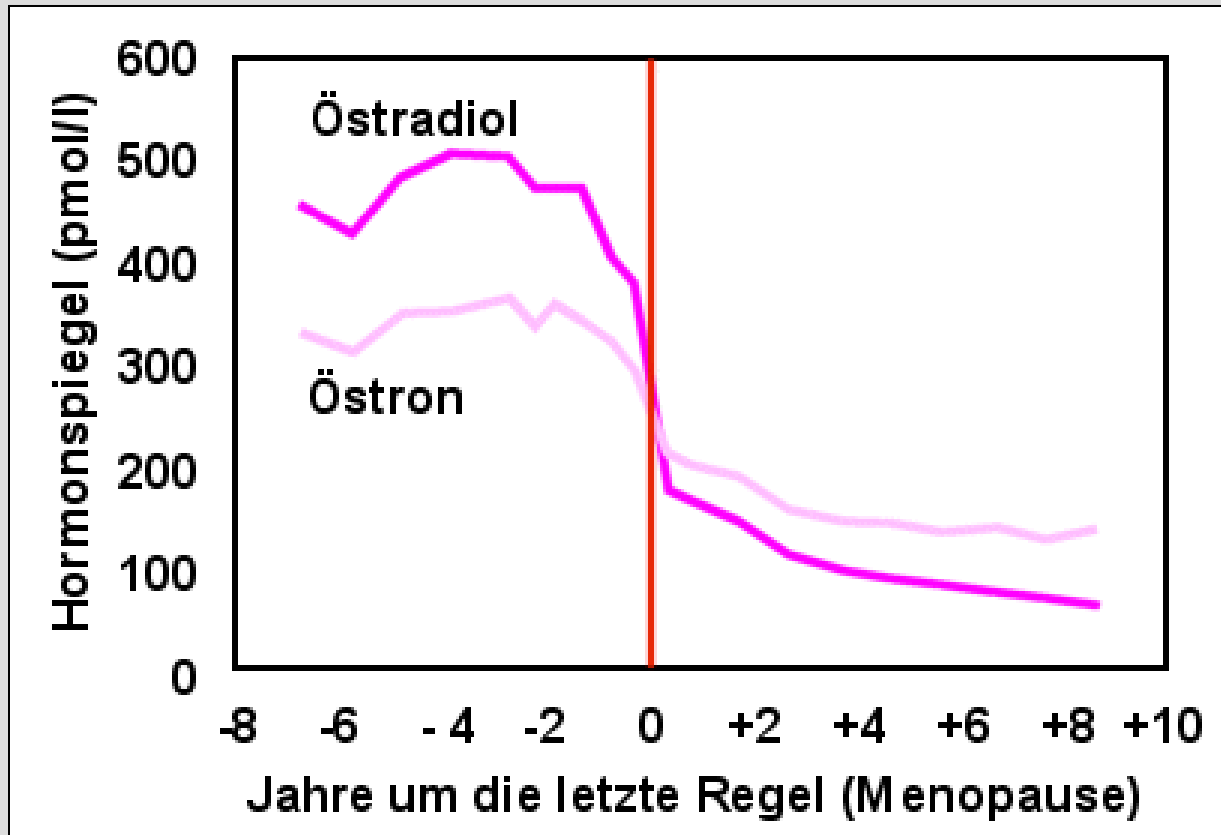
# Ovarielle Follikelreserve im Laufe des Lebens



DeVos M et al. Lancet 2010. 376: 911-921

**Die Apoptose der Oozyten ist der zahlenmäßig bei weitem beeindruckendste Prozess im Ovar**

# Östrogene in der Perimenopause

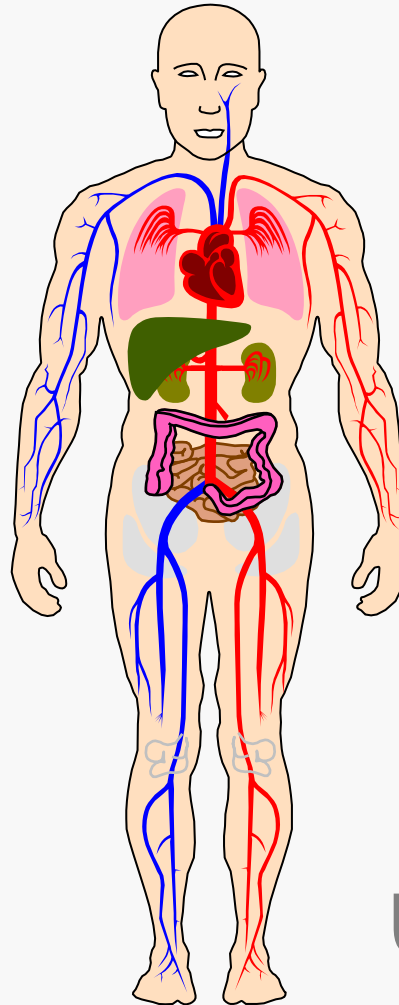


Östron wird nicht an SHBG gebunden, daher höhere Absolut-Konzentration  
⇒ Verschiebung der Östron-Östradiol-Relation zu Gunsten des Östrons



# Verteilung von Östradiolrezeptoren im Körper

**ZNS**  
**Mamma**  
**Leber**  
**Gefäße**  
**Knochen**



**Auge**  
**Herz**  
**Vasomotor**  
**Ovarien**  
**Endometrium**  
**Uro-Genitaltrakt**

# **Das Klimakterische Syndrom**

## **- Symptomatik -**

---

**Herzklopfen**  
**Schweißausbrüche**  
**Hitzewallungen**  
**Nervosität**  
**Müdigkeit**

**Schlafstörungen**  
**Häufige Erkältung**  
**Depressive Verstimmung**  
**Angstgefühle**  
**Antriebsmangel**

**Gelenkbeschwerden**  
**Knochenschmerzen**  
**Kältegefühl**

**Trockene Scheide**  
**Trockene Augen**  
**Dyspareunie**  
**Libidoverlust**

**Kopfschmerzen**  
**Dysurie**

---

<b>Betroffen: 80-90 % aller Frauen, Dauer: 1 - 12 Jahre</b>
---



# Folgen des Östrogenmangels

## Akut:

**Klimakterische  
Ausfallerscheinungen**

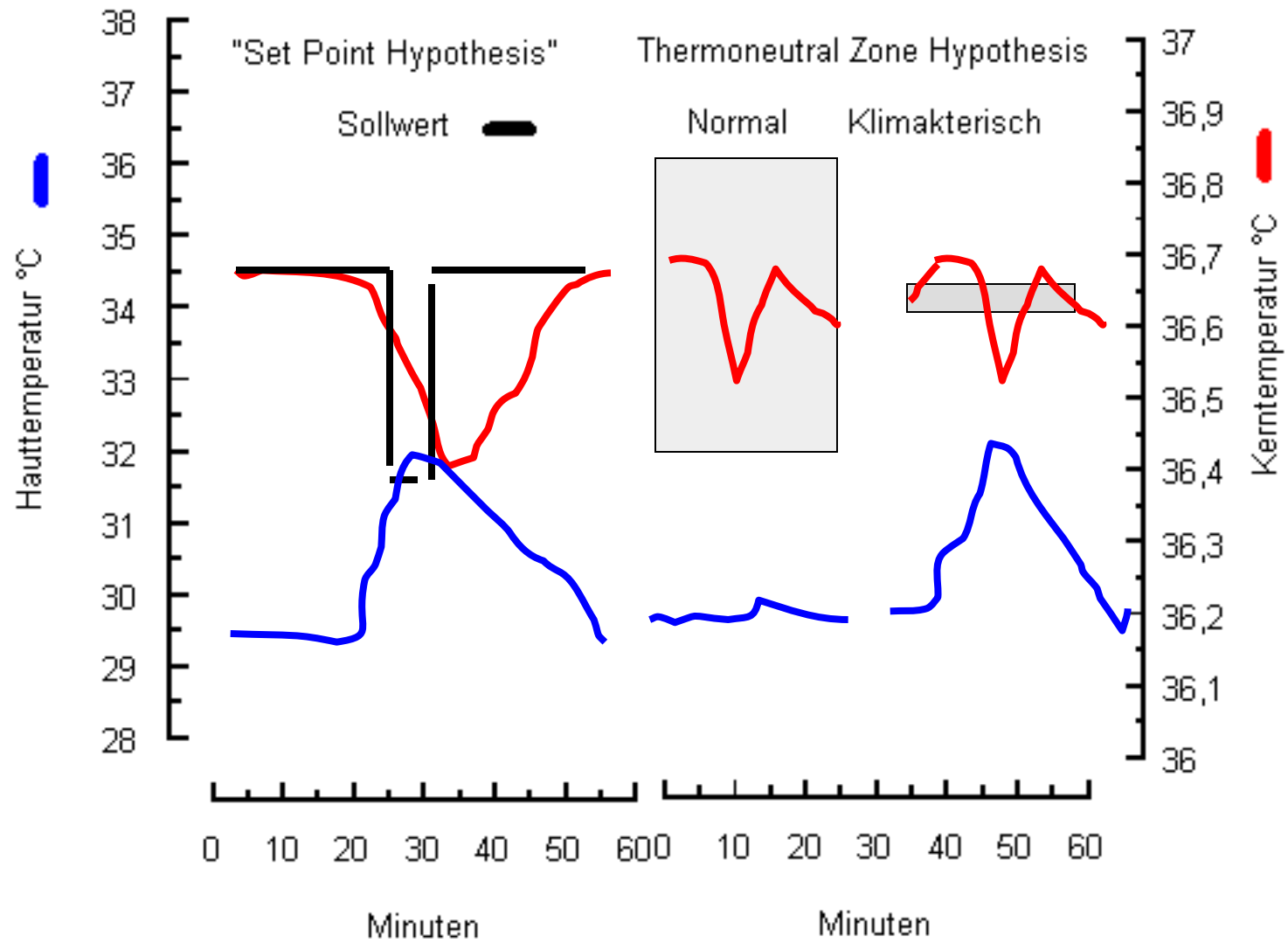
**Urogenitalsystem**

**-Wochen -**

## Chronisch:

**Osteoporose  
Cardiovaskulär  
Kognitiv**

**- 10 -15 Jahre**





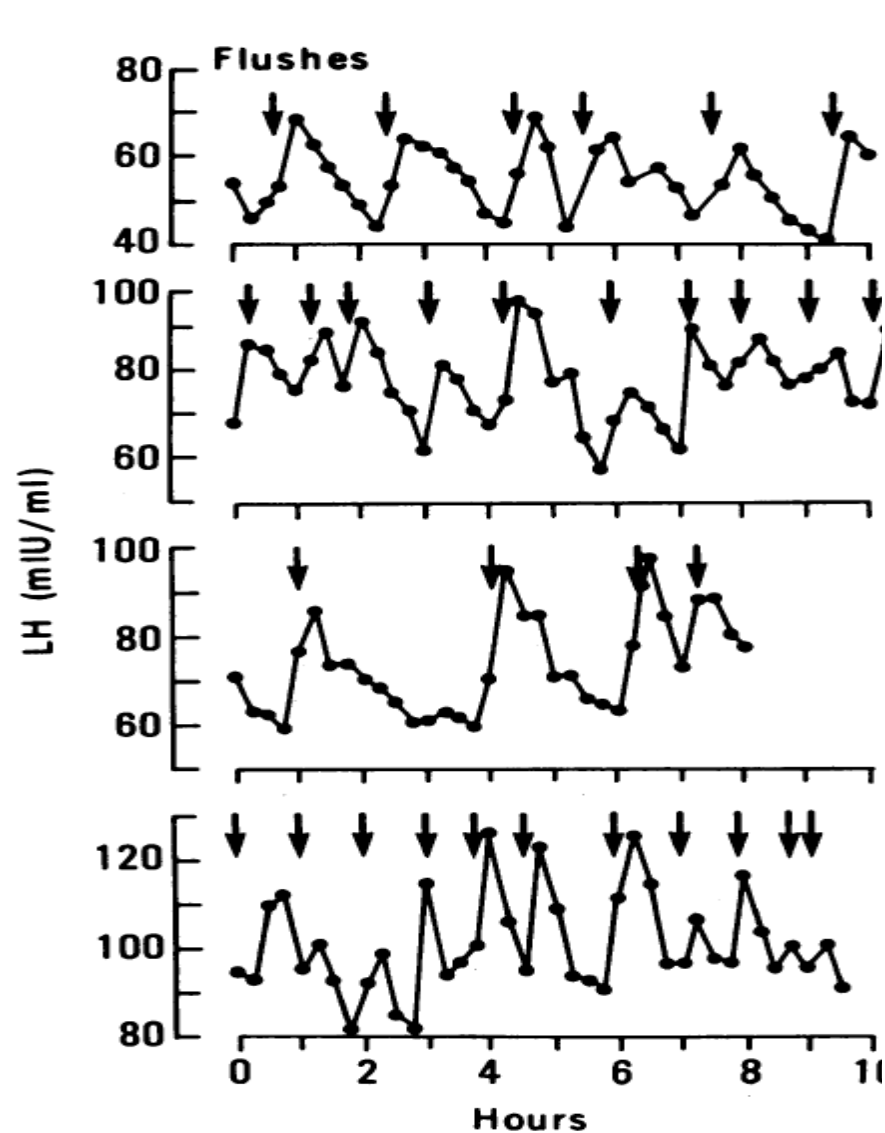
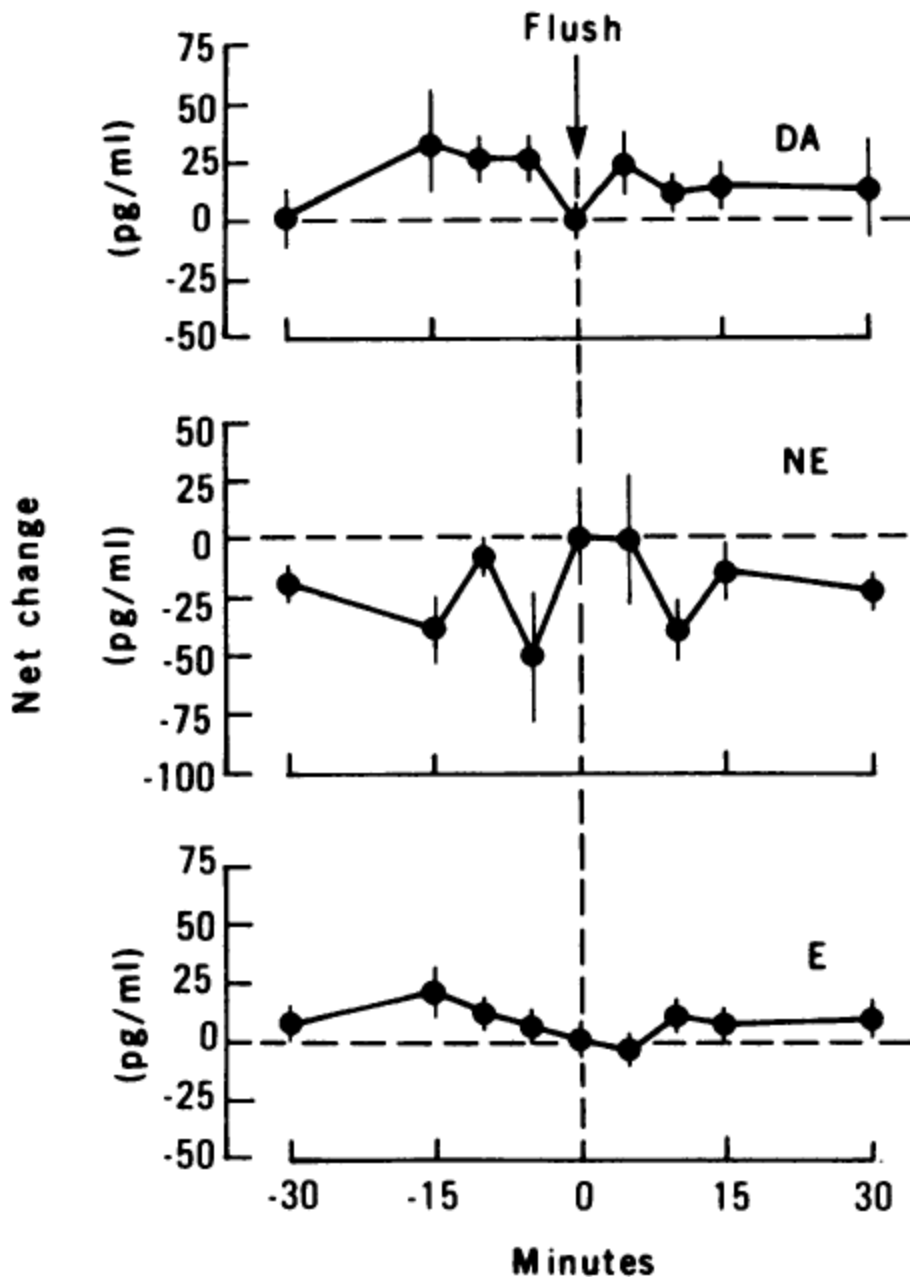
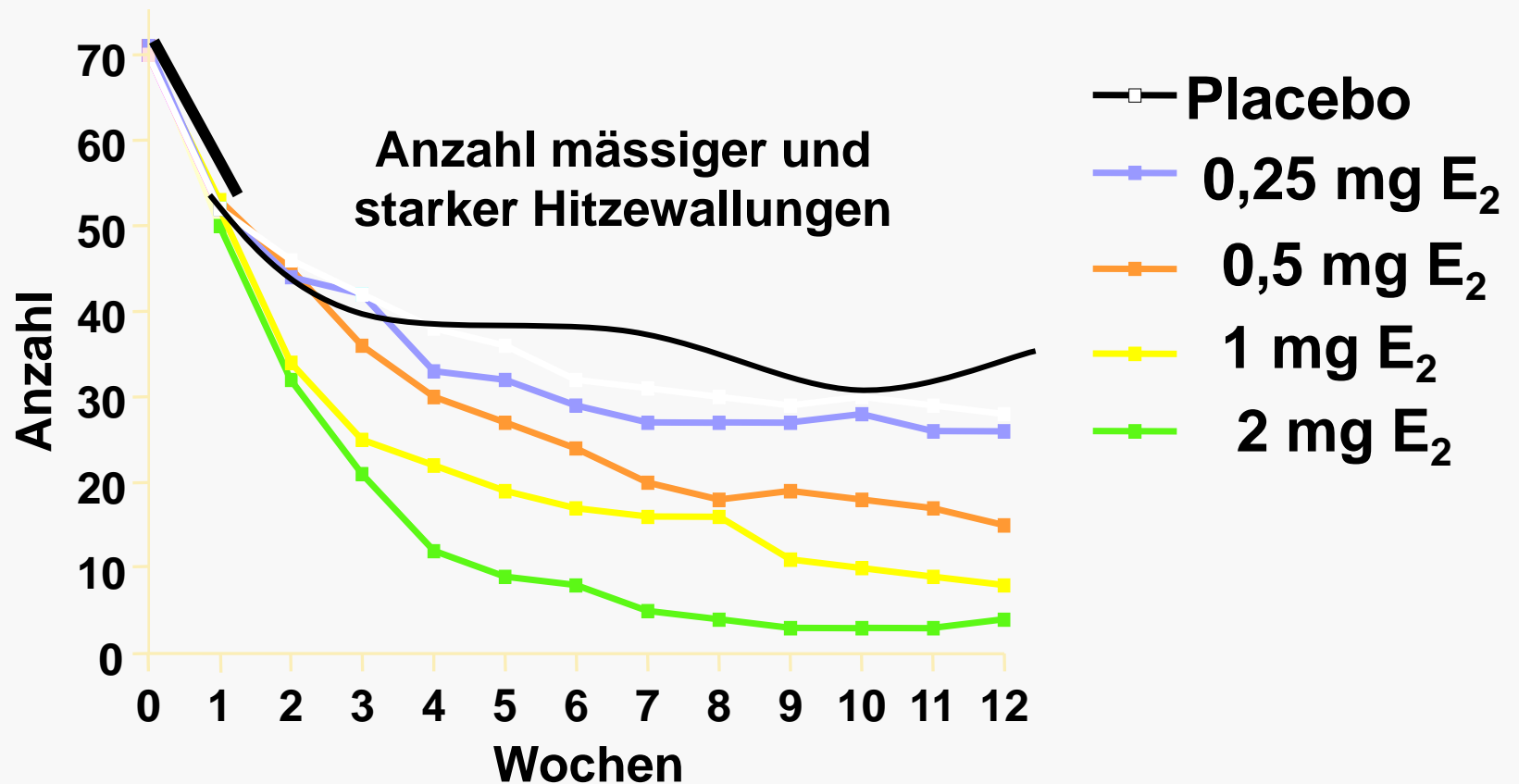


Fig. 1. Pattern of pulsatile LH release and associated menopausal flush episodes. Arrows indicate flush onset. Each part illustrates



# Einfluß der Estradioldosis auf Hitzewallungen





# Menopause-Bewertungsskala

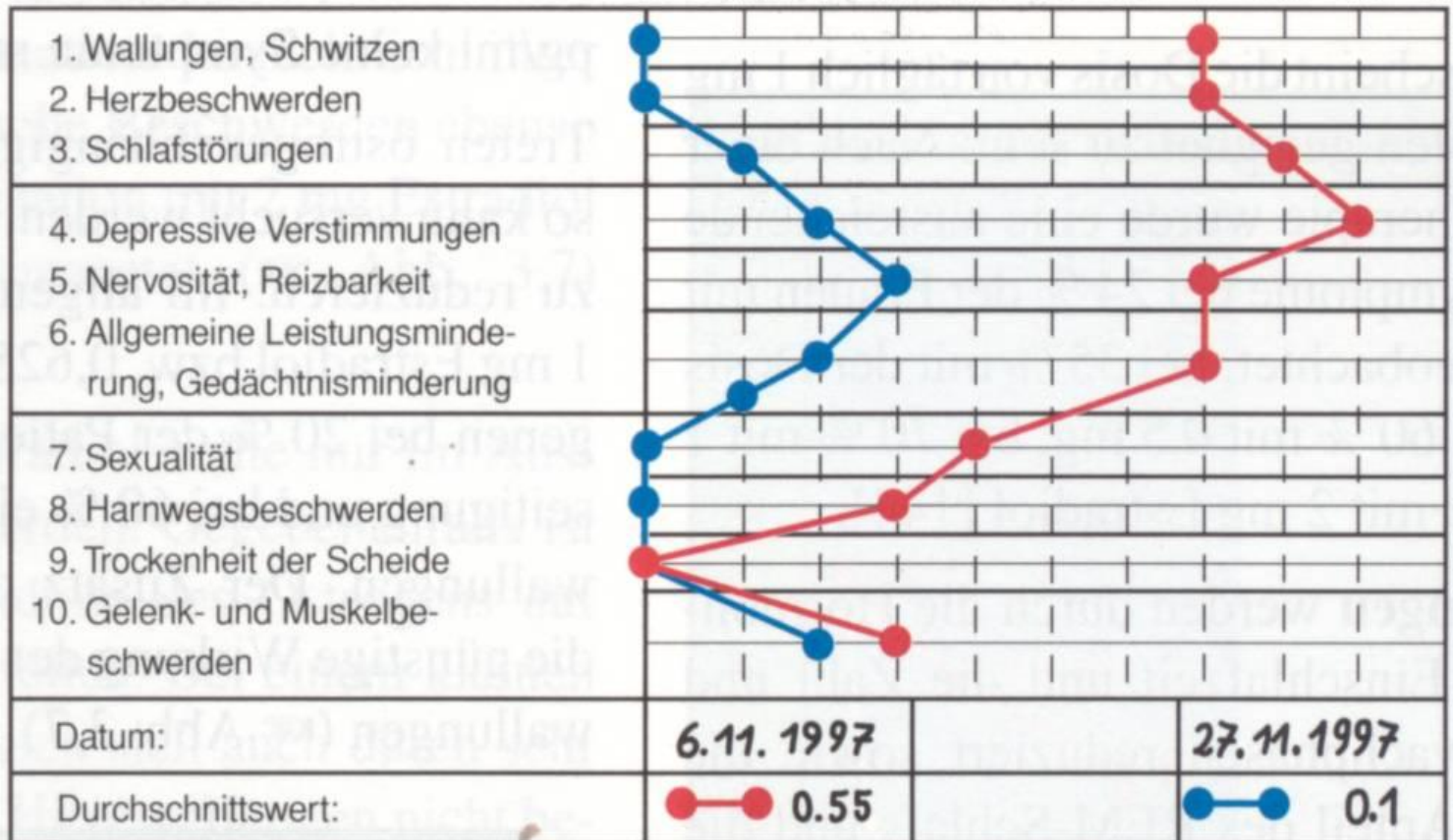
Menopause Rating Scale (MRS)

Name: .....

Alter: .....

Beschwerden

keine 0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9 1.0  
 leichte mittlere starke sehr starke



# Reduktion von Unterarmfrakturen bei HRT

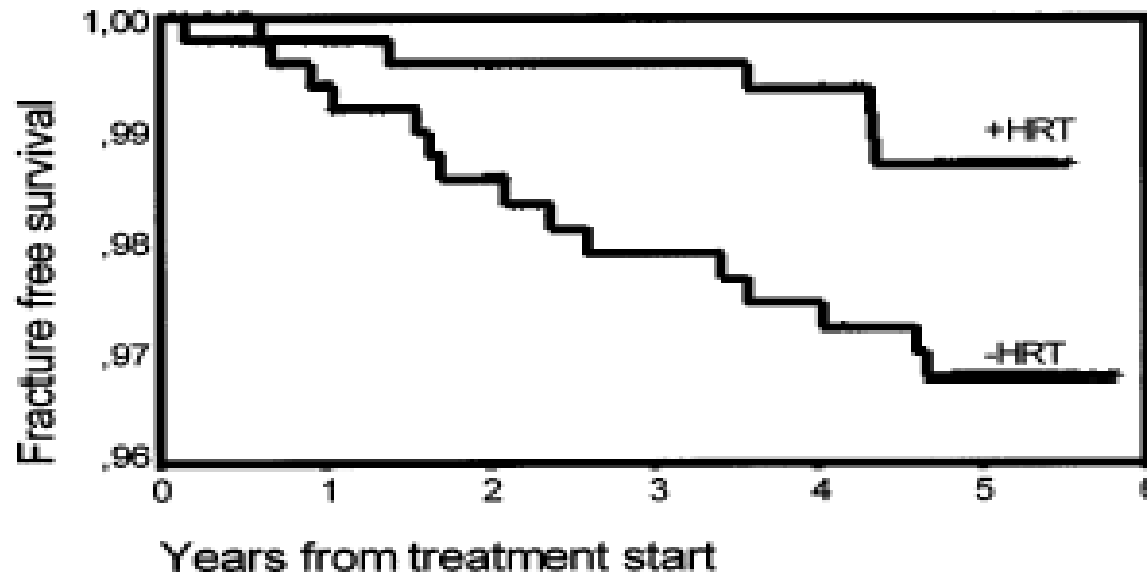


Fig. 4. Intention-to-treat Kaplan-Meier plot of fracture free survival for forearm fractures in randomised subjects randomised to hormonal replacement therapy (+ HRT,  $n = 502$ ) and those not randomised to HRT (- HRT,  $n = 504$ ),  $P = 0.0492$  by log-rank test. Due to malfunction of one of the scanners, some participants first underwent follow-up after nearly six years when the scanner was repaired.

# HRT bis 2002

- Eine HRT in der Postmenopause wirkt sich günstig auf klimakterische Beschwerden, Urogenitalsystem, kardiovaskuläres System, Lebensqualität und vieles andere aus
- Eine postmenopausale Frau nicht mit Hormonen zu behandeln ist ein Kunstfehler



# das Erdbeben 2002





# HRT Update

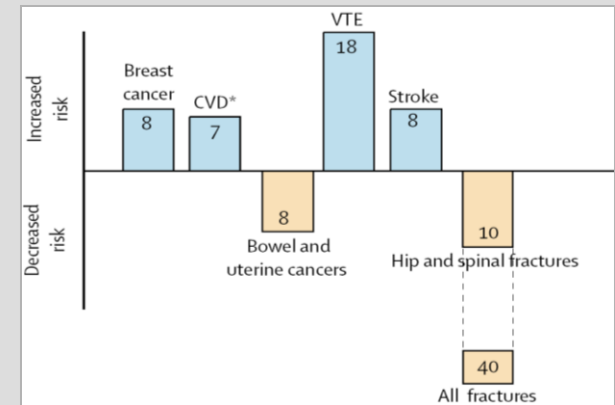
WHI und andere Studien zeigen, dass

1, die kombinierte orale Therapie möglicherweise das Risiko für das

Mamma-Ca, Stroke, VTE, kardiovaskuläre Erkrankungen (Therapiebeginn > 10 Jahre nach der Menopause) erhöht

und

das Risiko von colorektalen Karzinomen sowie das Frakturrisiko reduziert.

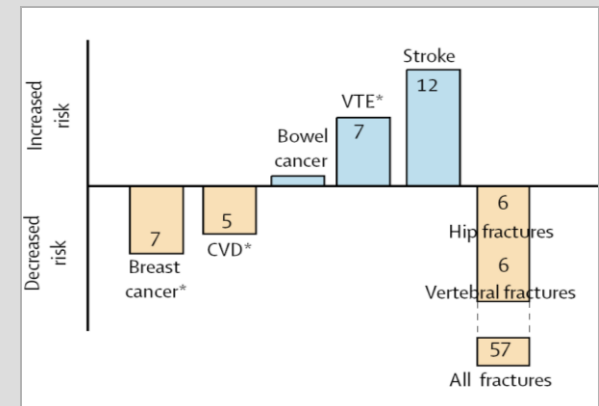


2, die orale Monotherapie mit Östrogenen das Risiko für VTE und

Stroke erhöht,

und

das Risiko für das Mamma-Karzinom, kardiovaskuläre Erkrankungen und Frakturen senkt.

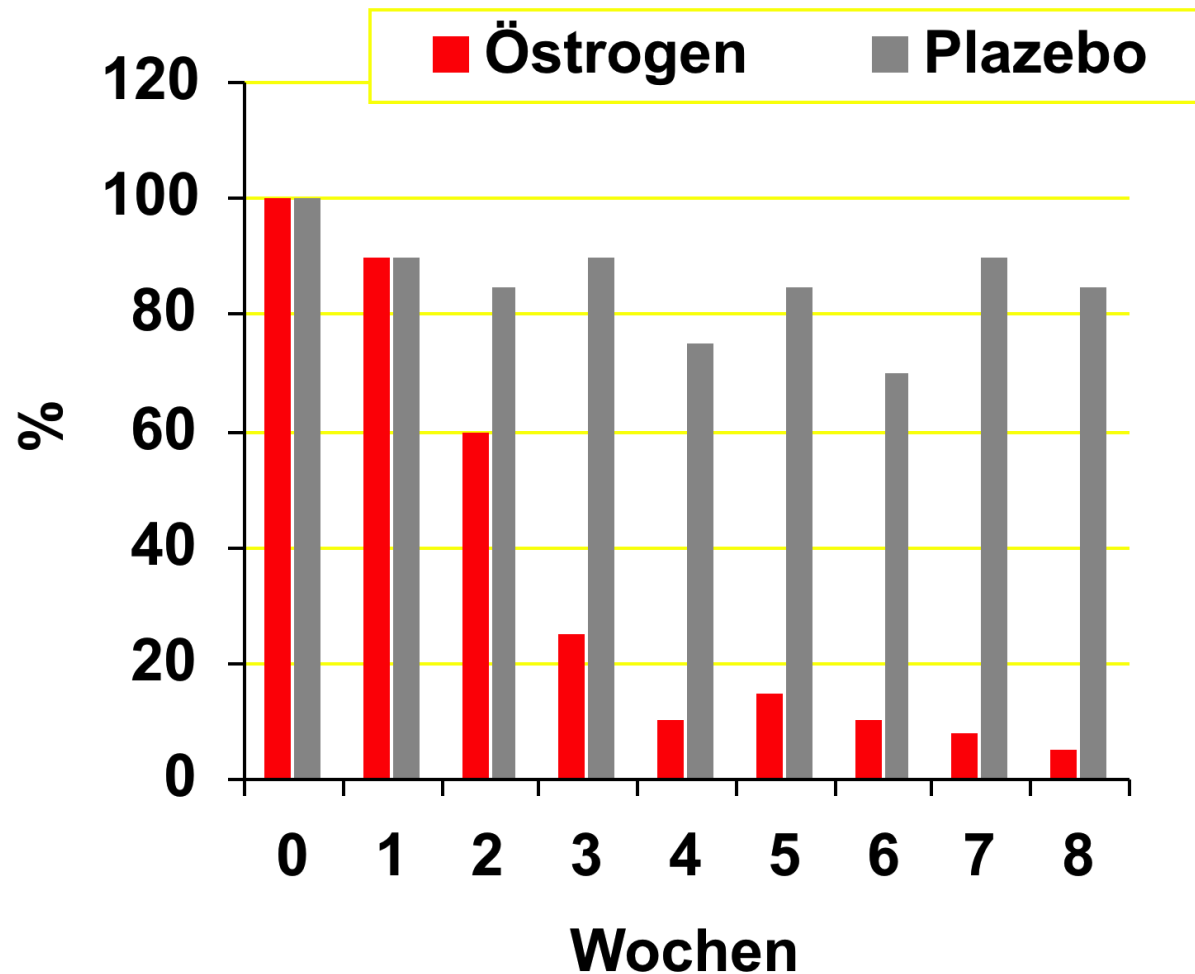


# S3-Leitlinie Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT)



erstellt 09/2009

# Östrogene und Hitzewallungen



# Wirkung einer HT auf klimakterische Beschwerden

## Empfehlung:

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

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



# Vulvovaginale Atrophie

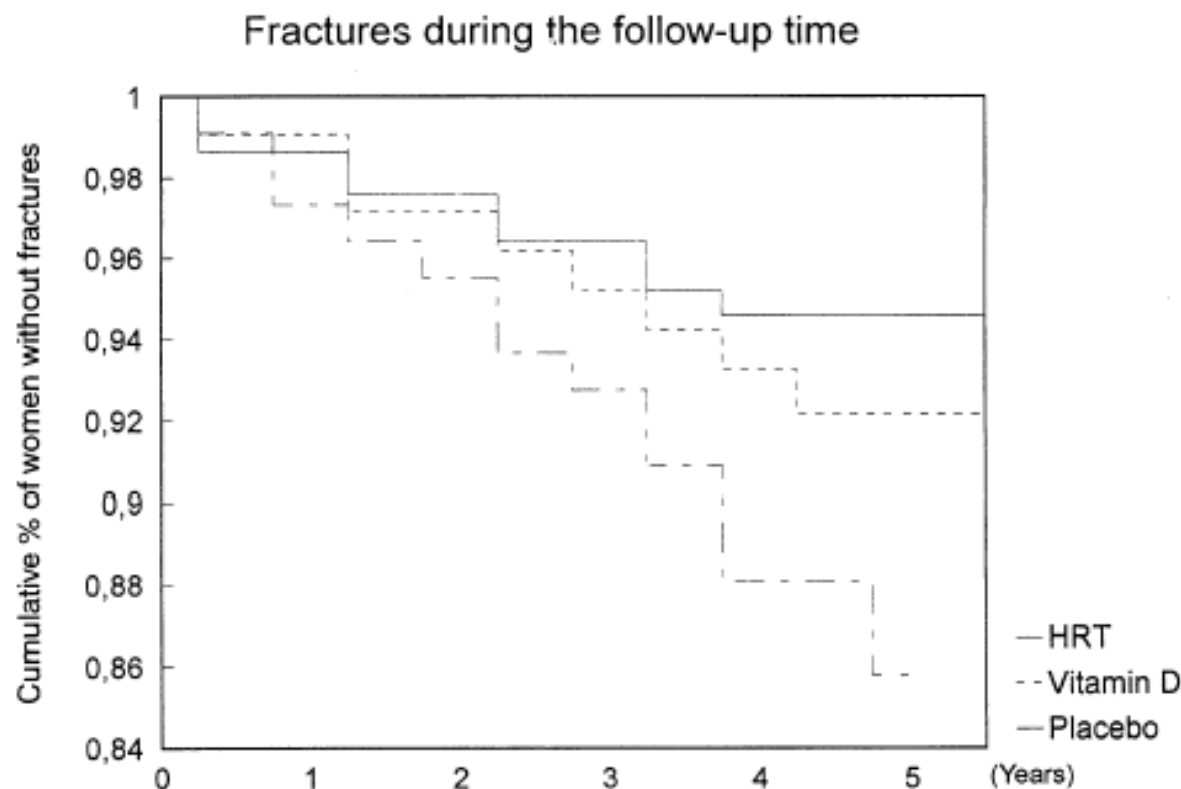
## Statement:

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

## Empfehlung:

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

# Frakturrisiko



Number of subjects at risk:

HRT	232	202	181	168	164	160
VitD	116	107	104	103	103	103
placebo	116	112	110	107	105	105

Fig. 2. Cumulative fracture-free survival as a function of time to the first non-vertebral fracture. The reduction in the risk of non-vertebral fractures was significant in the HRT group (pooled) ( $P = 0.042$ ) and non-significant in the Vit D group ( $P = 0.229$ , Cox proportional hazards model). HRT is shown as a continuous line.

# Medikamentöse Therapie der Osteoporose

## DVO S-III Leitlinienentwurf 2014

	↓Mortalität	↓Wirbelkörperfrakturen	↓Periphere Frakturen	↓Proximale Femurfrakturen
Alendronat	B	A	A	A
Bazedoxifen		A	B	
Denosumab		A	A	A
Ibandronat		A	B	
Östrogene		A	A	A
PTH 1-34		A	B	
PTH 1-84		A		
Raloxifen	C	A		
Risedronat	B	A	A	A
Strontiumranelat		A	A	B
Zoledronat	B	A	A	A

## Statement:

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

## 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)



# EPT und koronäre Herzkrankheit

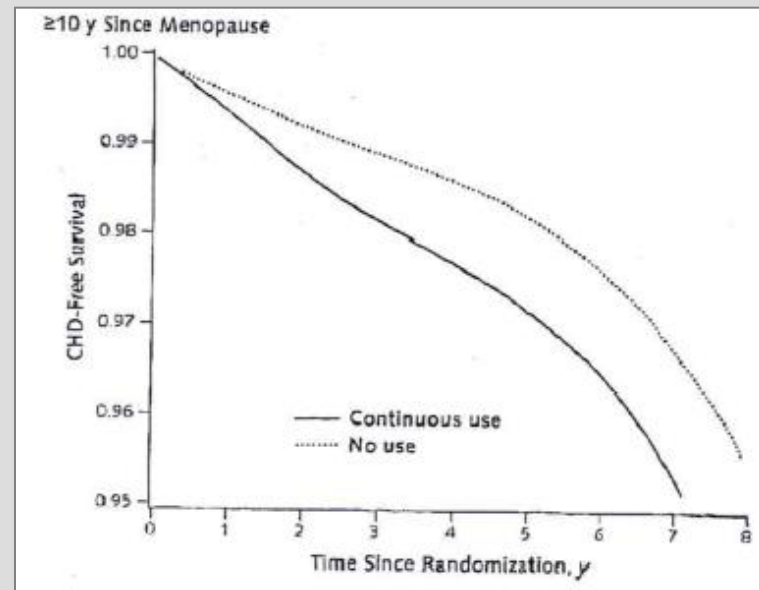
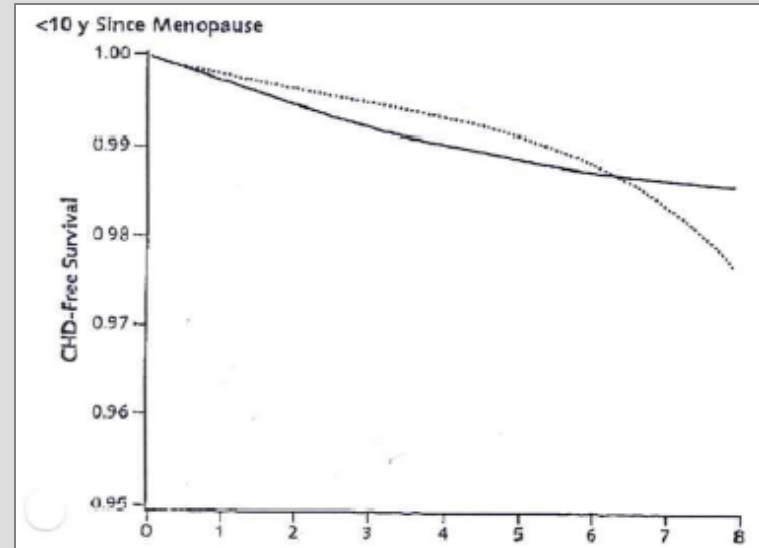
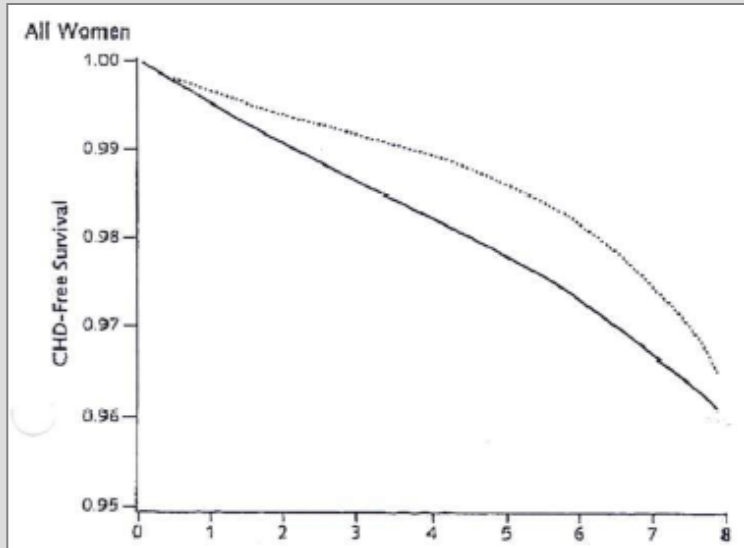


Figure 2. Estimated proportion of women free of CHD under continuous adherence to the assigned treatment in the Women's Health Initiative estrogen plus progestin randomized trial.

Toh S, Hernandez-Diaz S, Logan R, Rossouw JE, Hernán MA. Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: does the increased risk ever disappear? *Ann Intern Med*, 2010;152:215

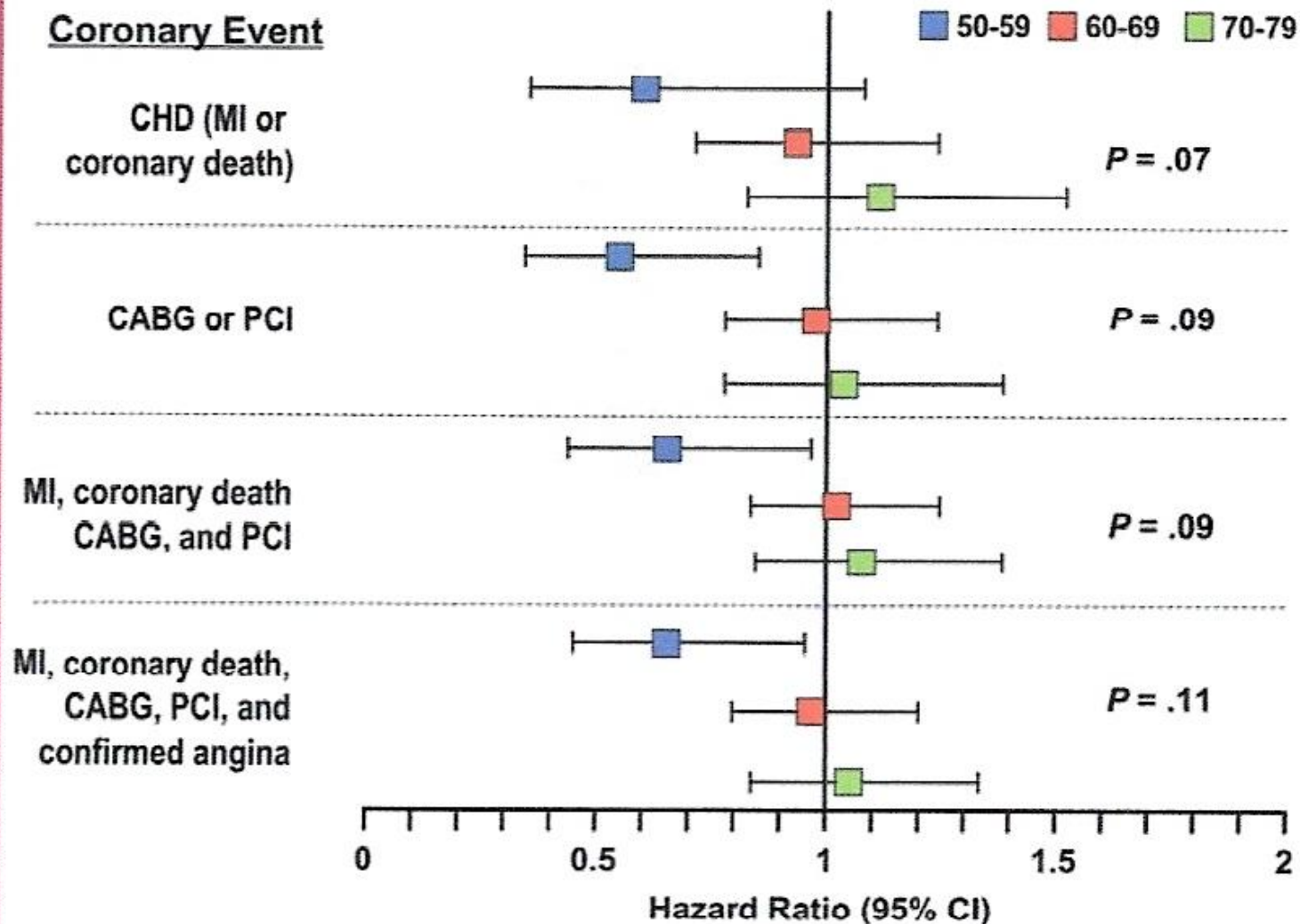
# Koronare Herzkrankheit

## Empfehlung:

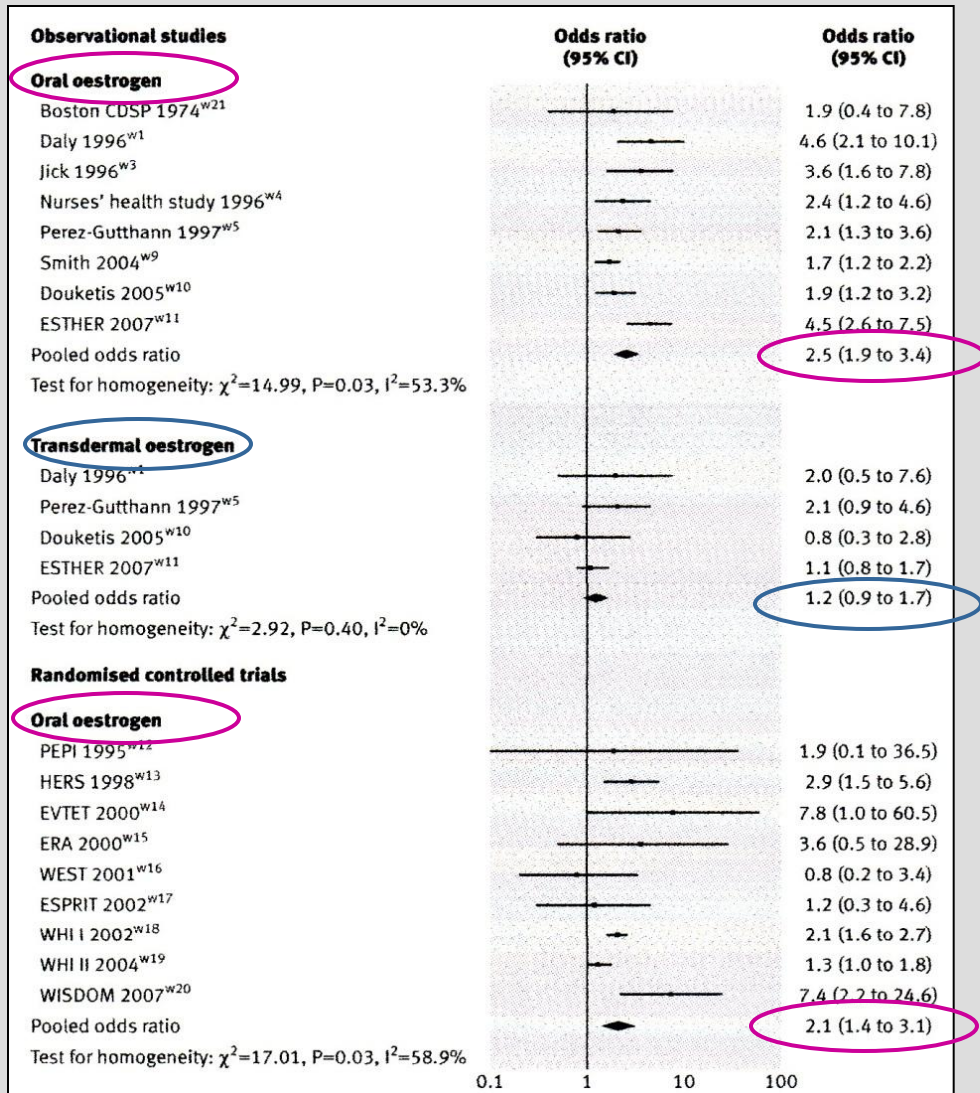
Eine HT ist nicht zur Primär- oder Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit indiziert. (B)

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

## Coronary events with ET or placebo by age at baseline



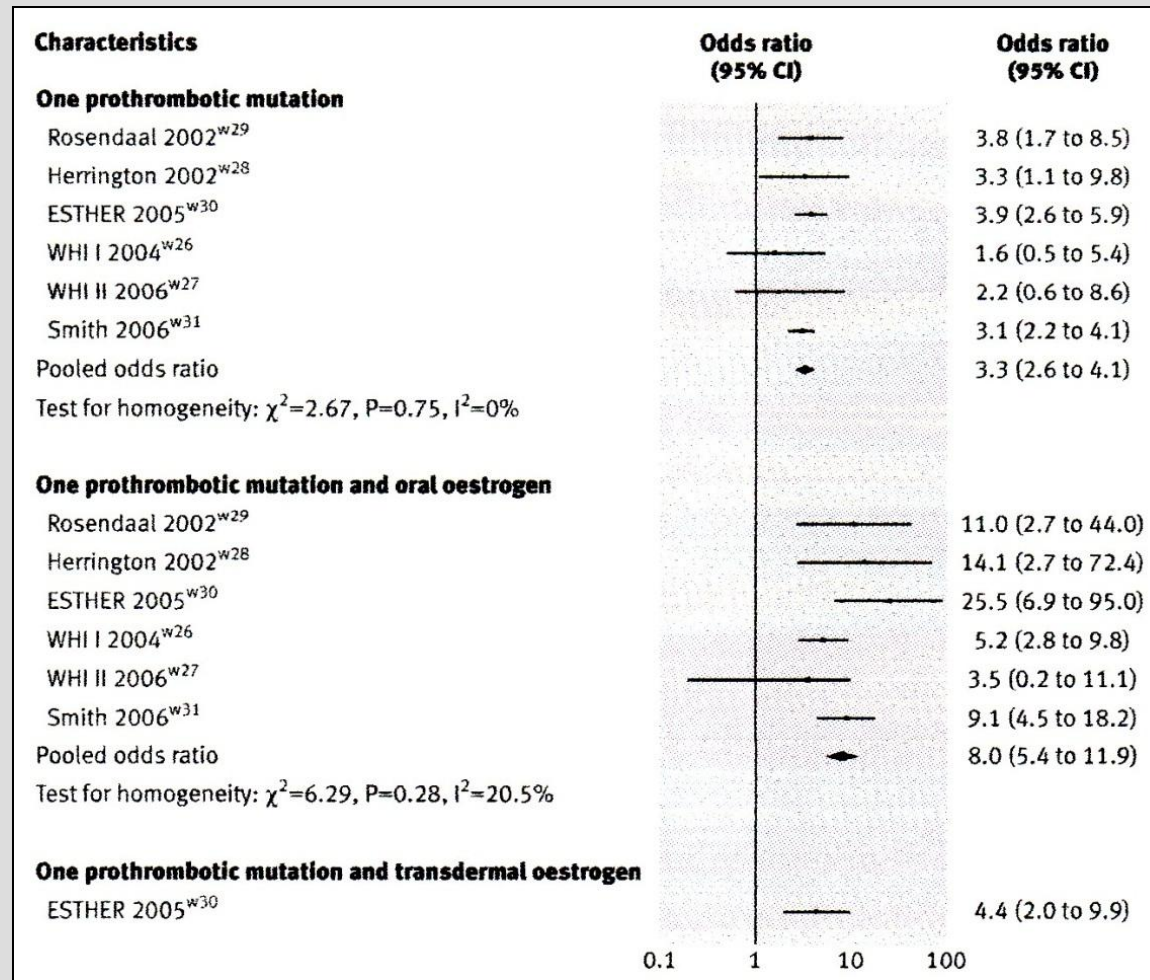
# HT und Thromboembolierisiko



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;336:1227-31



# HT und Thromboembolierisiko



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;336:1227-31

# HT und Thromboembolierisiko

Treatment	Cases n=549	Hazard RATios (95% CI)
		Multivariable Adjusted
Never use	181	1 [reference]
Past use	66	1.1 (0.8-1.5)
Current use of oral estrogens	81	1.7 (1.1-2.8)
Current use of transdermal estrogens	174	1.1 (0.8-1.8)
No progestogens use	26	...
Current use of micronized progesterone	47	0.9 (0.6-1.5)
Current use of pregnane derivatives	91	1.3 (0.9-2.0)
Current use of norpregnane derivatives	69	1.8 (1.2-2.7)
Current use of nortestosterone derivatives	22	1.4 (0.7-2.4)
Current use of other treatment	30	1.1 (0.7-1.8)
Unknown	17	2.0 (0.5-3.9)

Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau EO, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Scarabin PY.  
 Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism – results from the E3N cohort study.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Feb;30(2):342

# HT und Thromboembolierisiko - Schlussfolgerungen -

**Die transdermale HT hat ein geringeres Thromboembolierisiko als die orale HT.**

**Frauen mit Thrombophilie oder hohem BMI sollten keine orale HT erhalten.**

# Venöse Thromboembolie

## Statements:

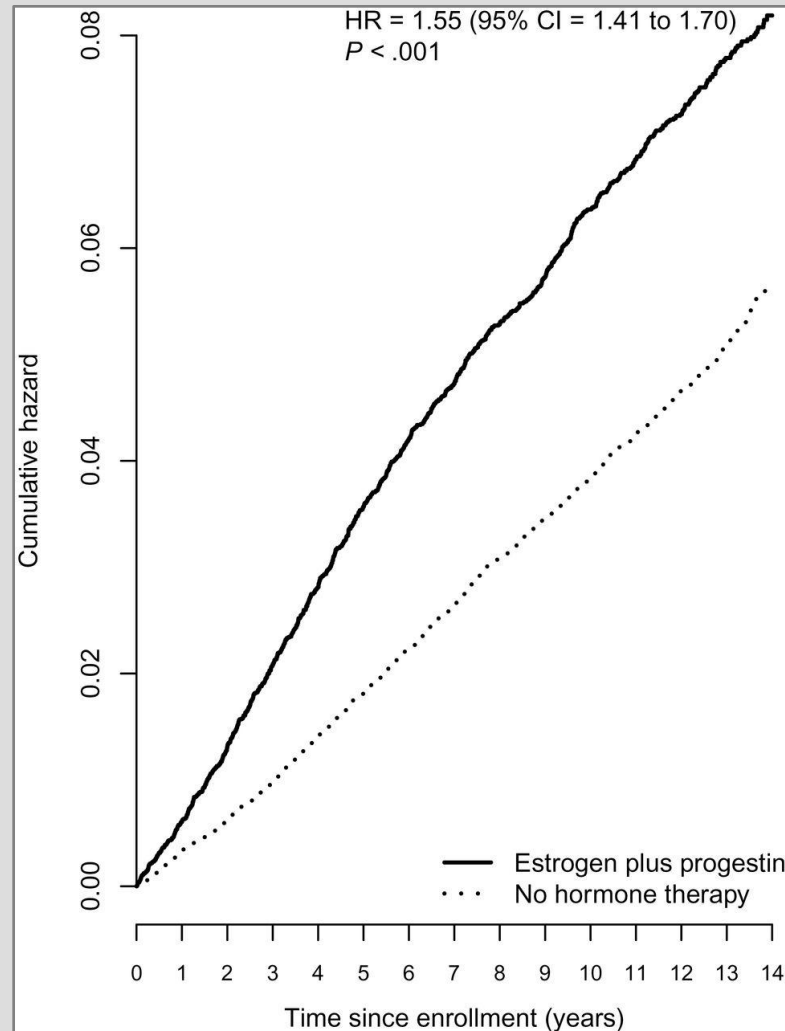
Eine orale HT erhöht das Risiko für venöse Thrombosen und Lungenembolien (VTE). (LoE 1a)

## 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)

# Estrogen Plus Progestin and Breast Cancer Incidence and Mortality in the Women's Health Initiative Observational Study

Chlebowski RT et al. J Natl Cancer Inst. 2013

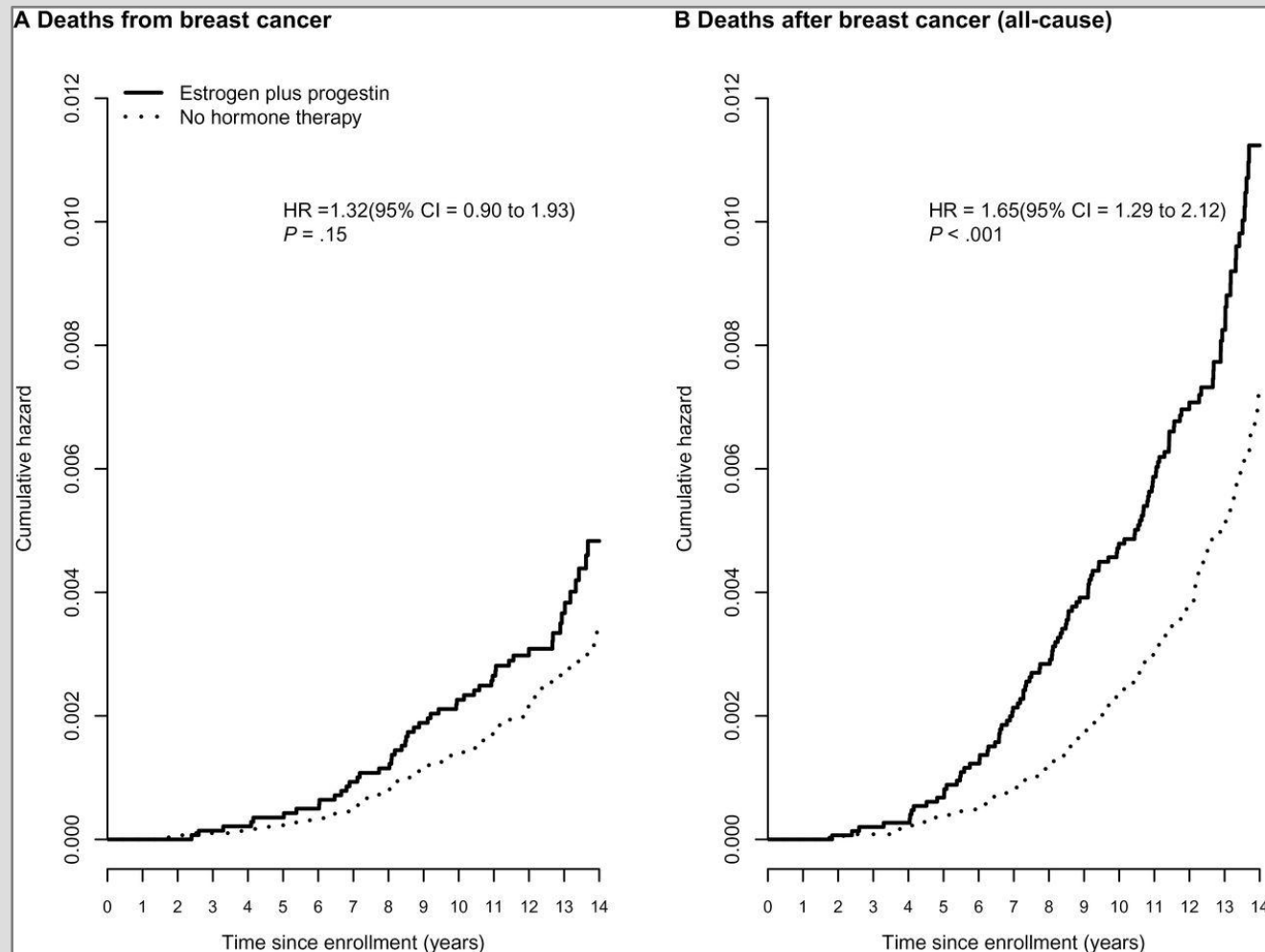


Invasive breast cancer incidence by estrogen plus progestin use at baseline.



# Estrogen Plus Progestin and Breast Cancer Incidence and Mortality in the Women's Health Initiative Observational Study

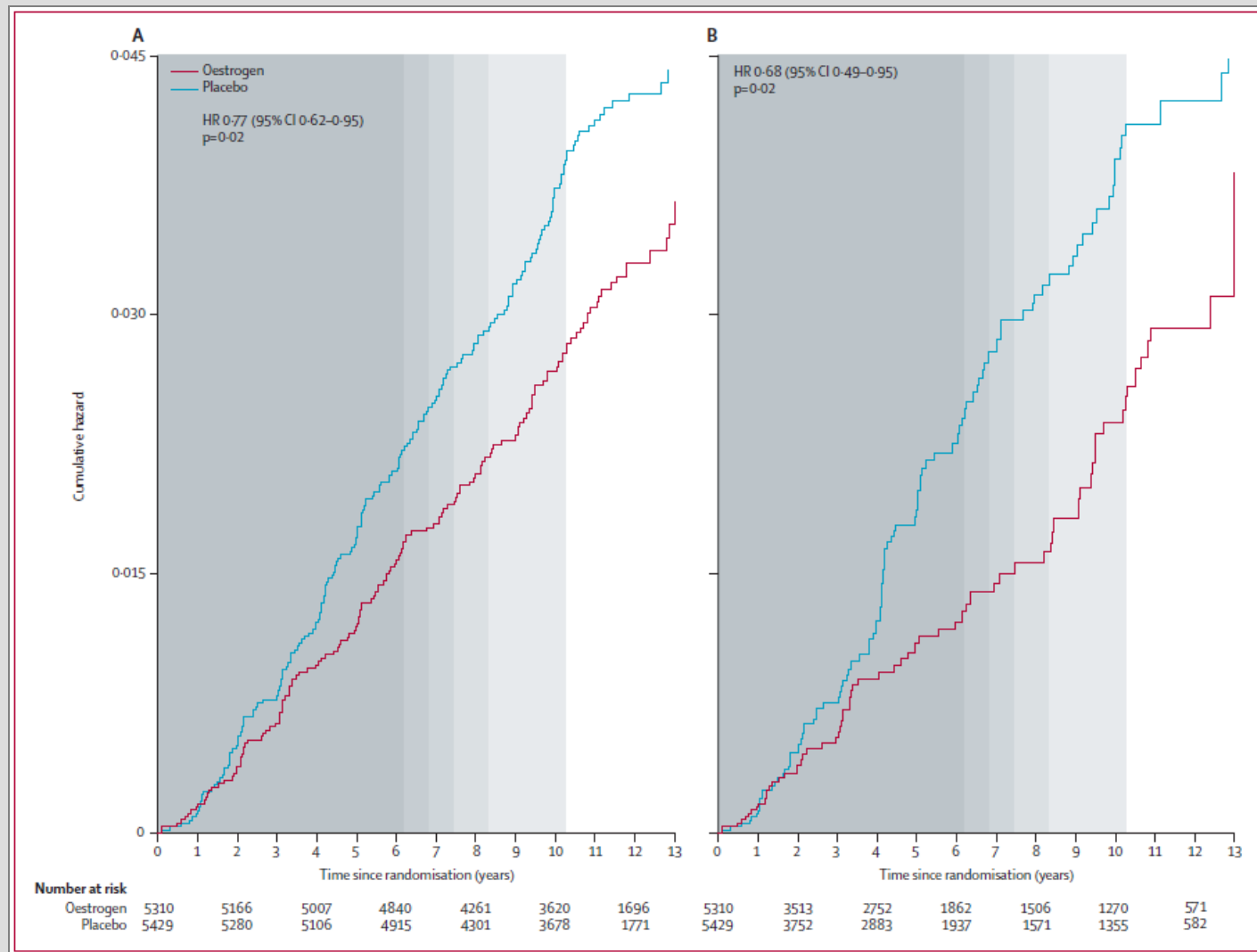
Chlebowski RT et al. J Natl Cancer Inst. 2013



Breast cancer mortality by estrogen plus progestin use at baseline.

# Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial

Anderson GL et al. Lancet Oncol 2012



median follow-up of 11.8 years , use of oestrogen for a median of 5.9 years

# Mammakarzinom

## Statement:

Eine EPT erhöht das Brustkrebsrisiko. (LoE1b)

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

## Empfehlung:

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

# Endometriumkarzinom

## Statement:

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

## 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)

# Dosierung der Östrogene

Medikation	Hoch	Standard	Niedrig	Ultraniedrig
Micronisiertes E2	4 mg	2mg	1.0 mg	0,25/0,5 mg
E2-valerat	2 mg	1mg	0,5 mg	
Konjugierte Estrogene	1,25	0,625 mg	0,3 mg	
Pflaster	100 µg	50 µg	25 µg	14 µg
Gel	3 Hübe	2 Hübe	1 Hub = 0,75 mg	



# Prämatüre Ovarialinsuffizienz

## Statements:

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

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

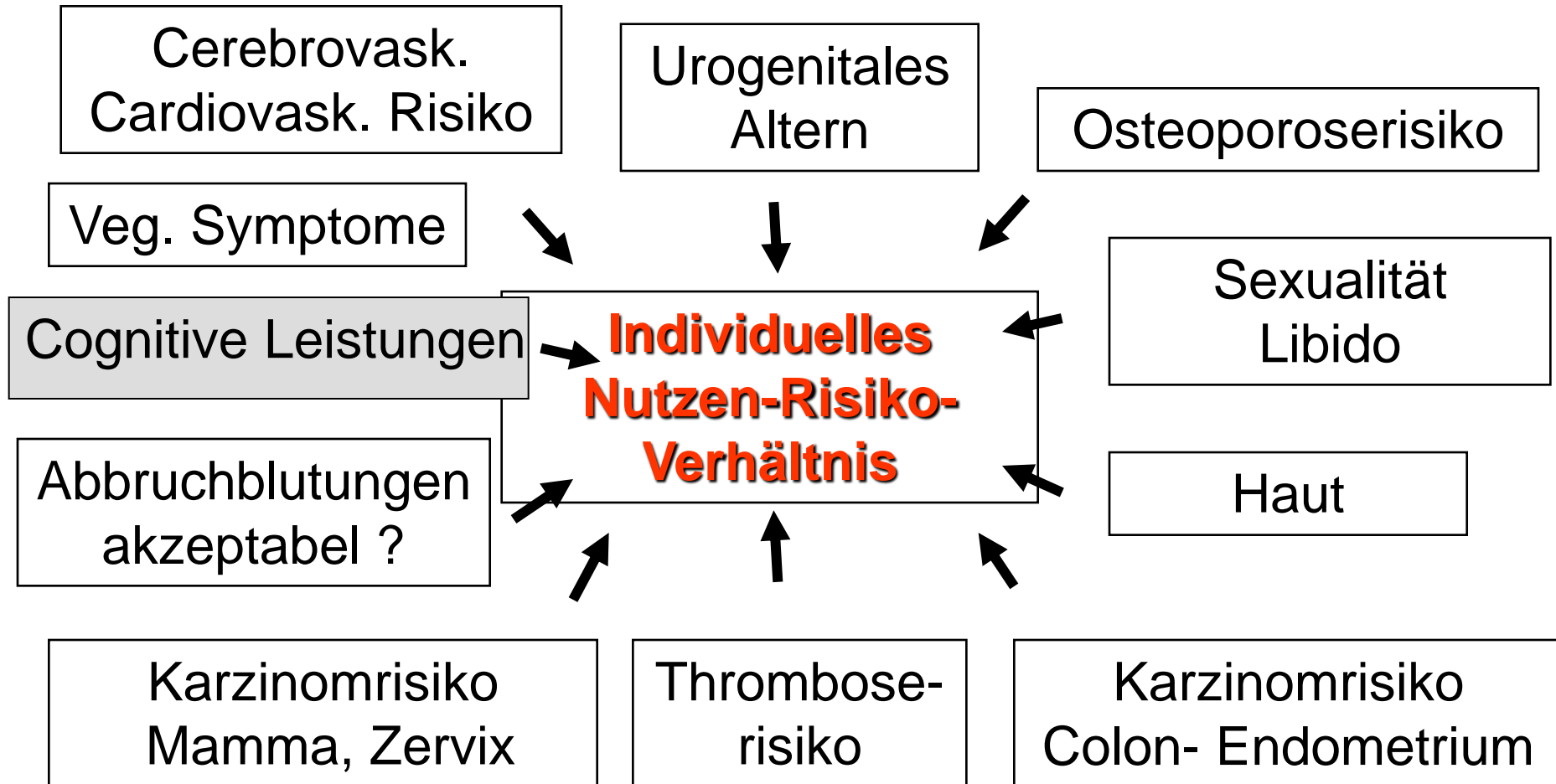
## Empfehlung:

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

# Aktuelle Empfehlungen zur HRT

- HRT ist nach wie vor die effektivste Therapie des klimakterischen Syndroms
- HRT verhindert den Knochensubstanzverlust und reduziert Frakturen
- HRT reduziert cardiovasculäre Erkrankungen bei rechtzeitigem Beginn
- Es gibt ein ***window of opportunity*** 5-10 Jahre nach der Menopause
- Die niedrigste effektive Dosis sollte verwendet werden (für eine limitierte Zeit)
- Eine transdermale Gabe ist einer oralen Gabe vorzuziehen
- HRT ist eine individuelle nicht randomisierte Entscheidung zwischen Arzt und symptomatischer Patientin

# Nutzen und Risiken der Hormonsubstitution



# HRT- Algorithmus

**Patientin mit Indikation (Beschwerden)**

**Ausschluss Kontraindikationen  
(Anamnese, Gerinnung)**

**HRT mit E2 transdermal  
ggf. Gestagenzusatz  
(P, Duphaston zyklisch oder kontinuierlich]**

**nein**

**Besserung**

**ja**

**Dosisanpassung  
Orale Therapie  
Tibolon  
Drospirenon**

**Fortführung der Therapie  
Regelmäßige Evaluation  
Versuch E2-Dosisreduktion nach  
3-5 Jahren**

# Was haben wir aus der WHI und anderen neuen Studien gelernt ?

- Die HRT ist sicher effektiv zur Behandlung von Hitzewallungen und anderen Symptomen des klimakterischen Syndroms
- Die HRT ist sicher effektiv zur Prophylaxe der Osteoporose
- Es besteht ein Window of opportunity für die kardiovaskuläre Prävention
- Die HRT mit MPA geht mit einem leicht, aber signifikant erhöhten Risiko für das Mammakarzinom einher
- Die Östrogentherapie senkt das Mammakarzinom-Risiko





**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !**

# HRT in der Postmenopause

## - Neue Substanzen -

### **Alternative hormonelle Substanzen**

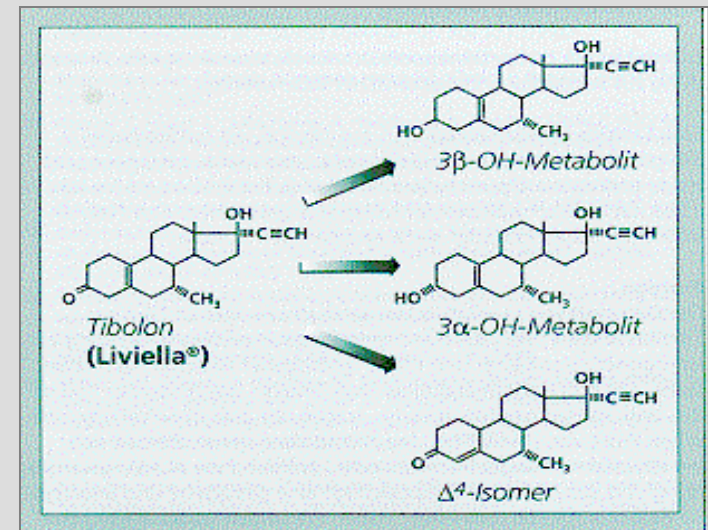
- Tibolon (Livial®)
- SERMs (Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren)
  - Raloxifen (Evista®)
- Testosteron (u.a. Intrinsa®)
- DHEA

### **Alternative nicht-hormonelle Substanzen**

- SSRI / SNRI (Selektive Serotonin / Noradrenalin Reuptake-Hemmer)
- Gabapentin
- alpha adrenerge Agonisten, z.B. Clonidin
- Phytoöstrogene: Isoflavone
- Cimicifuga racemosa (Traubensilberkerze)

# Tibolon zur Hormonersatztherapie

- Reduktion von Hitzewallungen und klimakterischen Beschwerden
- Erhöhung der Knochendichte
- Reduktion von uterinen Blutungen
- Östrogenwirkungen an der Schleimhaut
- Positive Auswirkung auf Libido, Aktivität
- Ovulationshemmung

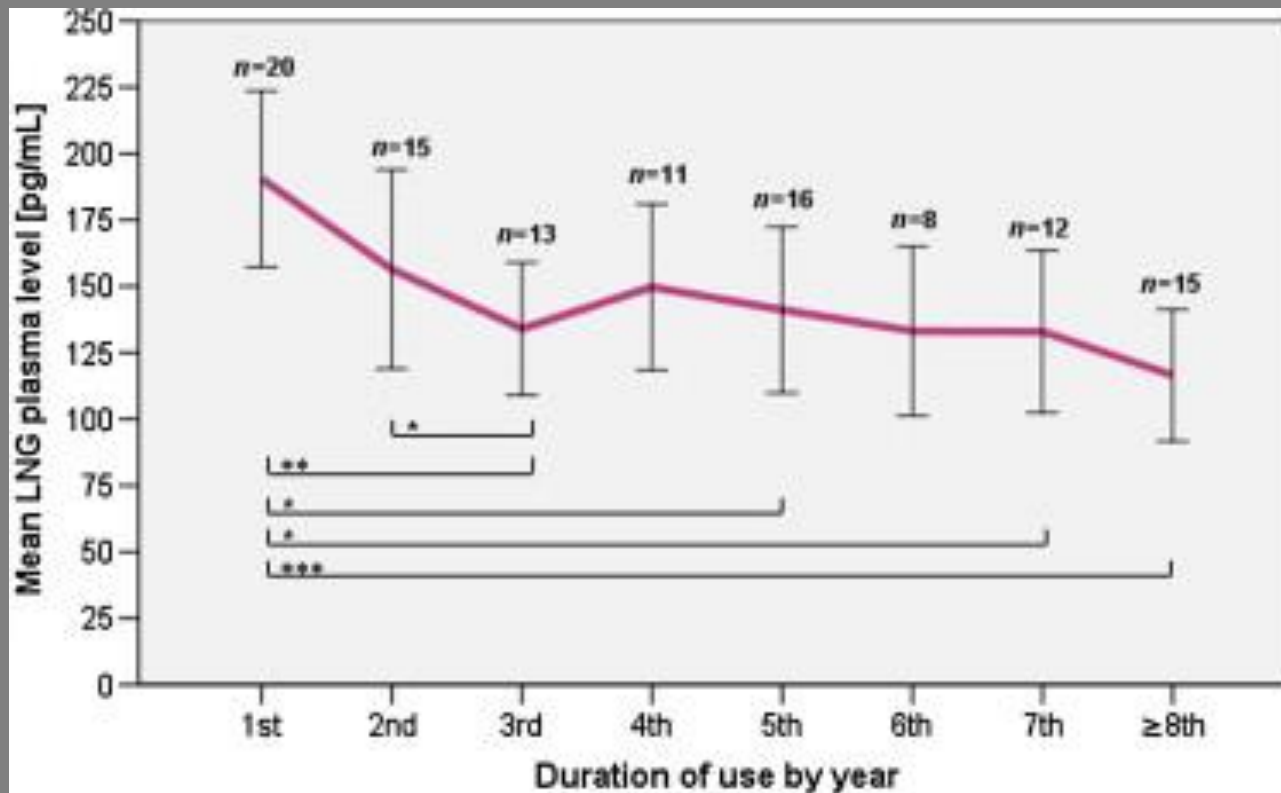


# Tibolon zur Hormonersatztherapie

## Österreichische Konsensus-Empfehlungen

- Bei Unverträglichkeit konventioneller HRT
- Bei erhöhter mammographischer Dichte
- Bei Menorrhagien
- Bei Libidoverlust

# Levonorgestrel-Konzentrationen unter Mirena



Seeber, Ziehr et al. Contraception 2012



# Beendigung der Kontrazeption



Frauenheilkunde

**Table 5** Advice for women on stopping contraception

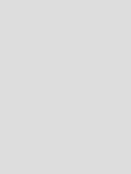
Contraceptive method	Advice on stopping contraception	
	Age <50 years	Age ≥50 years
Non-hormonal	Stop contraception after 2 years of amenorrhoea	Stop contraception after 1 year of amenorrhoea
CHC	Can be continued up to age 50 years <sup>a</sup>	Stop CHC at age 50 years and switch to a non-hormonal or progestogen-only method, then follow appropriate advice
DMPA	Can be continued up to age 50 years <sup>a</sup>	Stop DMPA at age 50 years and choose from options below:  Switch to a non-hormonal method and stop after 2 years of amenorrhoea <b>OR</b> Switch to the POP, implant or LNG-IUS and follow advice below
Implant POP LNG-IUS	Can be continued to age 50 years or longer <sup>a</sup>	Continue method  If amenorrhoeic either check FSH levels and stop method after 1 year if serum FSH is ≥30 IU/L on two occasions 6 weeks apart <b>OR</b> Stop at age 55 years when natural loss of fertility can be assumed for most women  If not amenorrhoeic, consider investigating any abnormal bleeding or changes in bleeding pattern, and continue contraception beyond age 55 years until amenorrhoeic for 1 year

# Zusammenfassung

- 50-80 % aller Frauen zwischen dem 45. und 60 LJ. leiden aufgrund des Sistierens der Östrogensekretion an klimakterischen Beschwerden.
- Folge sind östrogenmangelbedingte Funktionseinschränkungen neben den natürlichen Alterungsprozess.
- Nach ausführlicher Risikoabwägung besteht die Indikation für die Einleitung einer HRT im Vorliegen klimakterischer Beschwerden, eines Klimakterium praecox sowie einer erniedrigten Knochendichte.
- Um von einer Kontrazeption in der Perimenopause abzusehen, ist die Bestimmung der Gonadotropine und Estradiol 2-3x im Abstand von je mindestens 6 Wochen notwendig.



Frauenheilkunde



# HT und Endometriumkarzinomrisiko

	OR	95% CI
<b>Type/duration of therapy</b>		
<b>No Hormone therapy</b>	<b>1,0</b>	<b>Reference</b>
<b>Estrogen alone</b> ≥ 6 years	<b>11</b>	<b>7,7 - 15</b>
<b>Sequential, progestin &lt; 10 d/mo</b> ≥ 6 years	<b>5,9</b>	<b>2,9 - 12</b>
<b>Sequential, progestin 10 – 24 d/mo</b> ≥ 6 years	<b>2,0</b>	<b>1,2 – 3,5</b>
<b>Continuous combined</b> ≥ 6 years	<b>0,77</b>	<b>0,45 – 1,3</b>

*Doherty et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol, 2007;197: 139.e1-7*