

Diplomarbeit

**Schweres klimakterisches Syndrom
Vor- und Nachteile der Hormonersatztherapie**

eingereicht von

Marie-Theres Stögerer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. i. R. Mag. Pharm. Dr. phil Eckhard Beubler

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Mag.rer.nat. PhD. Julia Kargl

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 01.04.2021

Marie-Theres Stögerer eh

Vorwort

Die vorliegende Diplomarbeit beschäftigt sich mit dem Thema des schweren klimakterischen Syndroms und den möglichen Vor- und Nachteilen einer menopausalen Hormonersatztherapie. Die Hormonersatztherapie ist ein sehr kontroversielles Thema, da in den letzten Jahren zahlreiche Arbeiten mit unterschiedlichsten Empfehlungen und Ergebnissen zu potentielltem Nutzen und Risiken veröffentlicht wurden. Trotz allem stellt die Hormonersatztherapie die wichtigste Therapieoption für menopausale Beschwerden dar. Diese Literaturrecherche soll einen Überblick über die Vor- und Nachteile einer menopausalen Hormontherapie nach aktuellem wissenschaftlichem Stand, sowie aktuelle Therapieoptionen und Empfehlungen aufzeigen.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Univ.-Prof. i.R. Mag. Dr. Eckhard Beubler für seine kompetente Betreuung meiner Arbeit bedanken. Auch meiner Zweitbetreuerin Univ.Ass. Mag.rer.nat. Julia Kargl PhD gilt ein herzliches Dankeschön für ihre Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben und mir stets unterstützend zur Seite standen.

Meinem Lebenspartner möchte ich besonders herzlich für seine Geduld und Unterstützung danken. Dafür, dass er mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite steht und mich in meinen Vorhaben unterstützt.

Zum Schluss bedanke ich mich auch noch ganz herzlich bei meinen Freunden, welche mich durch meine Schulzeit und Studium begleitet haben und das hoffentlich auch in Zukunft tun werden.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungen.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Zusammenfassung.....	1
Abstract.....	2
1 Einleitung	3
2 Material und Methoden	5
3 Theoretischer Hintergrund	6
3.1 Anatomie.....	6
3.1.1 Makroskopie	6
3.1.2 Mikroskopie.....	7
3.1.3 Funktionelle Anatomie.....	7
3.2 Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane	8
3.3 Das weibliche Hormonsystem	9
3.3.1 Biosynthese von Östrogenen und Gestagenen.....	9
3.3.2 Wirkung der Sexualhormone Östrogen und Gestagen.....	12
3.3.3 Der weibliche Zyklus.....	16
4 Klimakterium.....	18
4.1 Definitionen	18
4.2 Ätiologie und endokrine Veränderungen.....	19
4.3 Klimakterisches Syndrom.....	20
4.3.1 Vasomotorische Symptome	20
4.3.2 Genitourinäres Syndrom	22
4.3.3 Schlafstörungen.....	23
4.3.4 Depressive Verstimmungen	24
4.4 Therapeutische Interventionen.....	24
4.4.1 Vasomotorische Symptome	24
4.4.2 Genitourinäres Syndrom	26
4.4.3 Schlafstörungen.....	28
4.4.4 Depressive Verstimmungen	29
5 Hormonersatztherapie	31
5.1 Geschichte und Entwicklung	31
5.2 Indikationen für eine MHT	35
5.3 Kontraindikationen	36
5.4 Unerwünschte Wirkungen	37
5.5 Dosierung.....	38
5.6 Therapiedauer	39
5.7 Darreichungsformen	40

5.8	Präparate Österreich.....	42
5.8.1	Östrogenpräparate	42
5.8.2	Gestagenpräparate	43
5.8.3	Sequenzpräparate	44
5.8.4	Kombinationspräparate	44
5.9	Nutzen und Risiken.....	46
5.9.1	Klimakterische Beschwerden.....	46
5.9.2	Osteoporose.....	47
5.9.3	Kardiovaskuläres System.....	48
5.9.4	Karzinome	52
5.9.5	Diabetes mellitus.....	57
5.9.6	Gallenblase und Leber	57
5.9.7	Kognitive Fähigkeiten und Demenz	58
5.9.8	Vorzeitige Menopause und prämatüre Ovarialinsuffizienz	59
6	Therapieempfehlungen.....	61
6.1	Praktische Anwendungsempfehlungen laut Österreichischem Konsensuspapier zur Hormonersatztherapie	61
7	Diskussion	62
8	Literaturverzeichnis.....	66

Abkürzungen

A.	Arteria
AK	Alzheimer-Krankheit
BMI	Body-Mass-Index
CEE	konjugiertes Östrogen
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DM	Diabetes mellitus
EPT	Östrogen-Gestagen-Therapie
ER	Estrogenrezeptor
ET	Östrogentherapie
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GABA	Gamma Amino Buttersäure
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GSM	Genitourinäres Syndrom der Menopause
HDL	High Density Lipoprotein
HERS	Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
HPV	Humanes Papillomavirus
HVL	Hypophysenvorderlappen
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
Lig.	Ligamentum
MHT	Menopausale Hormontherapie
MPA	Medroxyprogesteronacetat
NAMS	North American Menopause Society
PE	Lungenembolie
POI	Prämatüre Ovarialinsuffizienz
R.	Ramus
SERM	Selektiver Estrogenrezeptormodulator
SNRI	Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SWAN	Study of Women's Health Across the Nation
TVT	Tiefe Venenthrombose

V.	Vena
VMS	Vasomotorische Sympome
VTE	Venöse Thromboembolien
WHI	Women´s Health Initiative
WHIMS	Women´s Health Initiative Memory Study
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Biosynthese der Steroidhormone nach Häggström und Richfield (16)..... 9
Abbildung 2: Pathomechanismus der vulvovaginalen Atrophie. Modifiziert nach (21)..... 22

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeit verschiedener klimakterischer Beschwerden bei Frauen im Alter zwischen 45 und 54 Jahren (3).	20
Tabelle 2: Absolutes Risiko und Nutzen der kombinierten MHT laut WHI-Studie. Inzidenz in Ereignissen pro 10.000 Frauen/Jahr (51).....	33
Tabelle 3: Absolute und relative Kontraindikationen der MHT (1,58).....	36
Tabelle 4: Unerwünschte Wirkungen, die bei 5-10% der Frauen unter MHT auftreten (3).	37
Tabelle 5:Empfohlene Dosierungen der Östrogene und Gestagene für die Hormonsubstitution (3).....	38
Tabelle 6: Östrogenpräparate lt. Austriacodex (60,61).	42
Tabelle 7: Gestagenpräparate lt. Austriacodex(60,61).	43
Tabelle 8: Sequenzpräparate lt. Austriacodex (60,61).	44
Tabelle 9: Kombinationspräparate lt. Austriacodex (60,61).	44
Tabelle 10: Sonstige in Österreich zur MHT zugelassene Präparate (60,61).....	45
Tabelle 11: Nachgewiesene, wahrscheinliche und ungeklärte Auswirkungen der Hormontherapie (3).	46

Zusammenfassung

Titel

Schweres klimakterisches Syndrom – Vor- und Nachteile einer Hormonersatztherapie

Hintergrund

Das Klimakterium umfasst die Zeitspanne zwischen dem Ende der fortpflanzungsfähigen Phase der Frau und dem endgültigen Erlöschen der Ovarialfunktion. Die sinkenden Hormonspiegel führen zu den typischen Symptomen des klimakterischen Syndroms. Dazu zählen vasomotorische Symptome, vaginale Trockenheit, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen und sexuelle Probleme. Auch andere Erkrankungen wie Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen können in Folge des Östrogenmangels auftreten. Die Hormonersatztherapie gilt als die wichtigste Therapieoption bei diesen menopausalen Beschwerden. Diese Arbeit soll einen Überblick über die Endokrinologie und Symptome des Klimakteriums, sowie über die Entwicklung und die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten mittels menopausaler Hormontherapie geben.

Methoden

Die vorliegende Diplomarbeit wurde im Rahmen einer Literaturrecherche verfasst. Die Inhalte stammen aus einer systematischen Suche in Fachbüchern sowie medizinischen Fachzeitschriften. Mit Hilfe der Datenbanken „Pubmed“ und „Google Scholar“ wurden wissenschaftliche Publikationen zusammengetragen.

Schlussfolgerung

Die menopausale Hormontherapie stellt die wichtigste Therapiemöglichkeit des klimakterischen Syndroms dar. Seit der erstmaligen Verschreibung einer Hormonersatztherapie gab es zahlreiche Studien zum möglichen Nutzen und deren Risiken. So zeigt eine Hormontherapie bei der Behandlung von klimakterischen Symptomen, Osteoporose, beim kolorektalen Karzinom, sowie bei Diabetes mellitus und der Kognition positive Effekte. Sie wird jedoch auch mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien, cerebrovaskuläre Ereignisse und einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert. Aus diesem Grund sollte eine menopausale Hormontherapie nur symptomorientiert, bei Vorliegen von klimakterischen Beschwerden mit entsprechender Einschränkung der Lebensqualität erfolgen.

Schlüsselwörter

Klimakterisches Syndrom; Menopause; Menopausale Hormontherapie;
Hormonersatztherapie;

Abstract

Titel

Climacteric Syndrome – Advantages and Disadvantages of Hormone Replacement Therapy

Background

The menopause transition is the period between the end of a woman's reproductive phase and the final cessation of ovarian function. The declining hormone levels lead to symptoms that are typical of the climacteric syndrome. These include vasomotor symptoms, vaginal dryness, sleep disturbances, mood disorders and sexual problems. Other conditions such as osteoporosis and cardiovascular disease may also occur as a result of estrogen deficiency. Hormone replacement therapy is considered the main therapeutic option for these menopausal conditions. This thesis will provide an overview of the endocrinology and symptoms of menopause transition, as well as its development and current treatment options using menopausal hormone therapy.

Methods

This diploma thesis was written based on a literature review, including data derived from medical literature as well as medical journals. The literature was obtained with the help of the databases “Pubmed” and “Google Scholar”.

Conclusion

Menopausal hormone therapy is the main therapeutic option for treating the climacteric syndrome. After the initial prescription of hormone replacement therapy, numerous studies on its potential benefits and risk have been published. For example, hormone therapy has been shown to have positive effects in the treatment of menopausal symptoms, osteoporosis, in colorectal cancer, in diabetes mellitus and cognition. However, it is also associated with an increased risk of venous thromboembolism, cerebrovascular events, as well as breast cancer. For this reason, menopausal hormone therapy should only be prescribed symptom-oriented, in the presence of menopausal symptoms with a corresponding reduction in quality of life.

Keywords

Climacteric syndrome; menopause; menopause transition; menopausal hormone therapy; hormone replacement therapy menopause;

1 Einleitung

Das Klimakterium, auch als prämenopausale Übergangsphase bezeichnet, ist die Zeitspanne zwischen dem Ende der fortpflanzungsfähigen Phase der Frau und der Menopause einschließlich der folgenden 12 Monate (1). Die Phase der Menopause ist gekennzeichnet durch das Ausbleiben der Menstruation und dauert bis ein Jahr nach der letzten Periode an. Während dieses Zeitraums kommt es zu unregelmäßigen Zyklen und zum Erlöschen der Ovarialfunktion und typische Symptome des klimakterischen Syndroms können auftreten (1–3).

Die im Klimakterium auftretenden Veränderungen sind mit dem Altern der Ovarien und der Umstellung des endokrinen Systems verbunden. Ursächlich dafür ist eine völlige Erschöpfung des ovariellen Speichers an Primordialfollikeln und hormonbildenden Strukturen. Die Funktion der Eierstöcke lässt nach, wodurch sowohl die Eizellreifung, als auch die Sekretion der Sexualhormone abnimmt. Aufgrund der reduzierten Zahl an funktionsfähigen Follikeln kann nicht mehr ausreichend Östrogen gebildet werden. Zudem sprechen die noch vorhandenen Follikel nicht mehr ausreichend auf Gonadotropine an, dadurch kommt es zur verminderten Bildung von Estradiol und Inhibin in den Granulosazellen des Ovars. Durch die nachlassende Sekretion von Inhibin kann FSH nicht mehr supprimiert werden. FSH steigt kompensatorisch an, jedoch haben die erhöhten Konzentrationen keinen Einfluss auf die Funktionsfähigkeit der verbliebenen Follikel. Die zyklische Estradiol- und Progesteronproduktion lässt bereits in der Prämenopause nach. So kommt, trotz ovulatorischer Zyklen, zu niedrigen Steroidspiegeln und erst in weiterer Folge treten Follikelreifungsstörungen mit verspäteten Ovulationen bzw. Anovulation auf (1,4).

Zahlreiche typische Symptome des klimakterischen Syndroms treten als Folge des Östrogenmangels auf und hierbei zählen vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche, urogenitale Symptome wie vaginale Trockenheit und Harnwegsbeschwerden, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, sexuelle Probleme und andere Beschwerden wie Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen zu den häufigsten. Viele Frauen leiden während des Klimakteriums an einer Reihe dieser Symptome. Das Auftreten der klimakterischen Beschwerden wird von den Betroffenen unterschiedlich wahrgenommen. Während manche Frauen gar keine Beschwerden angeben, klagen in etwa 10% der Frauen im Klimakterium über so deutlich ausgeprägte

Symptome, dass sie sich sogar in ihrer Lebensqualität eingeschränkt fühlen. Daher wird es immer wichtiger, die Beeinträchtigungen durch diese zu verringern und die allgemeine Lebensqualität zu verbessern (4–6).

Die menopausale Hormontherapie (MHT) stellt die wirksamste Behandlung bei den Symptomen des klimakterischen Syndroms und zudem eine Möglichkeit zur Prävention der Osteoporose und damit verbundenen Frakturen dar. Hierbei werden unterschiedliche Östrogene und Gestagene oral, transdermal oder vaginal appliziert. Bei Frauen mit intaktem Uterus muss eine Kombinationstherapie aus Östrogenen und Gestagenen verabreicht werden, um die Entwicklung einer Endometriumhyperplasie beziehungsweise eines Endometriumkarzinoms zu vermeiden (4,7).

Zahlreiche Studien wie zum Beispiel die der Women's Health Initiative (WHI) zeigten jedoch negative Auswirkungen der MHT auf die Gesundheit der Frauen auf. Diese gilt auch als bisher größte randomisierte Studie, wurde 1998 begonnen und sollte den Effekt der MHT auf die häufigsten Beschwerden, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Karzinome und Osteoporose bei menopausalen Frauen untersuchen. Die Ergebnisse zeigten eine erhöhte Inzidenz koronarer Herzkrankheiten (KHK) und Mammakarzinomen bei gleichzeitiger Reduktion von osteoporotischen Frakturen und kolorektalen Karzinomen. Angesichts dieser Ergebnisse schienen die Risiken den Nutzen zu überwiegen, und die Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Die Daten wurden größtenteils in den Medien verbreitet, was Panik unter den MHT-Anwenderinnen auslöste und neue Richtlinien für Ärzte zur Verschreibung von MHT erzwang. Die Botschaft lautete, dass die MHT, ohne Angabe von Art und Weg der Verabreichung mit mehr Risiken als Nutzen verbunden war. Jedoch gibt es seit Veröffentlichung der WHI Studie anhaltende Diskussionen über das Studiendesign und Einschränkungen der Untersuchungen. Neuesten Studien und Publikationen zufolge, überwiegen die Vorteile der MHT gegenüber den möglichen Risiken, solange man die individuellen Beschwerden und Risikofaktoren der Frauen berücksichtigt, die Indikation genau stellt und die Therapieempfehlungen berücksichtigt (2,8).

Die Diskussion über die Vor- und Nachteile der MHT hat in den letzten Jahren viele Fragen aufgeworfen, allerdings müssen diese nach dem derzeitigen Stand noch unbeantwortet bleiben, da Ergebnisse großer Placebo-kontrollierter Studien fehlen (2).

Diese Arbeit soll die Vor- und Nachteile einer MHT nach aktuellem wissenschaftlichem Stand abwägen und eine Empfehlung für oder gegen die Behandlung von Frauen mit Symptomen des schweren klimakterischen Syndroms abgeben. Bis zum Vorliegen eindeutiger Studienergebnisse, sollte der behandelnde Arzt oder die Ärztin die Patientinnen über die aktuellen vorhandenen Therapiemöglichkeiten aufklären und beraten (2).

Die bisherigen Publikationen sollen analysiert und die Vor- und Nachteile ausgearbeitet werden.

Zudem versucht die Arbeit einen kurzen Überblick über alternative Therapiemöglichkeiten zu geben, da aufgrund der von der WHI aufgezeigten möglichen Nebenwirkungen der MHT, das Interesse an nicht-hormonellen Therapiemöglichkeiten stetig steigt.

2 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit basiert auf einer umfassenden, systematischen Literaturrecherche mit dem Ziel, einen strukturierten Überblick über das umfassende Thema der menopausalen Hormonersatztherapie beim schweren klimakterischen Syndrom zu geben. Nach relevanten Quellen aus der deutschen und englischen Literatur wurde in medizinischen Lehrbüchern und Fachzeitschriften gesucht und zu deren Beschaffung vorwiegend die wissenschaftlichen Internetdatenbanken PubMed und Google Scholar verwendet. Für die Recherche wurden folgende Schlagwörter verwendet: menopause; menopause transition; menopausal hormone therapy; hormone replacement therapy menopause.

3 Theoretischer Hintergrund

3.1 Anatomie

3.1.1 Makroskopie

Das Ovar ist die weibliche Keimdrüse und der Hauptproduktionsort der Sexualhormone, der Östrogene, Gestagene und Androgene. Die Größe und das Gewicht des paarig angelegten Organs hängen von Funktionszustand, Zyklus und Alter ab. Bei der geschlechtsreifen Frau sind sie drei bis vier Zentimeter lang, zwei Zentimeter breit, einen Zentimeter dick und haben ein Gewicht von etwa sieben bis vierzehn Gramm (9,10).

Die Ovarien sind abgeplattete, länglich ovale Organe und liegen intraperitoneal in der linken und rechten Fossa ovarica und verlaufen nach kraniokaudal unterhalb der Vasa iliaca. Am vorderen Margo mesovarica und am hinteren Rand, dem Margo liber, treffen die Facies medialis, welche gegen das Beckeninnere gerichtet ist, und die Facies lateralis, die der seitlichen Beckenwand zugewandt ist, aufeinander. Man unterscheidet einen uterusnahen Pol, die Extremitas uterina, der nach medial unten weist und einen tubennahen Pol, die Extremitas tuberia, der nach lateral und oben zeigt (9,10).

Der Eierstock ist durch einen Bandapparat an benachbarten Strukturen befestigt. Das von der Extremitas tubaria kommende Ligamentum (Lig.) suspensorium ovarii, auch als Infundibulum bezeichnet, zieht zur seitlichen Beckenwand, das Lig. ovarii proprium zieht von der Extremitas uterina zum Uterus. Das Lig.latum uteri liegt als Peritoneladuplikatur zwischen dem Uteruskörper und der seitlichen Beckenwand. Das Mesovarium ist Teil des Lig. latum uteri, welches dem Margo mesovaricus angeheftet ist. Am Margo mesovaricus befindet sich auch der Hilus ovarii, die Eintrittsstelle der Gefäße und Nerven (9–11).

Die arterielle Versorgung des Ovars erfolgt durch die Arteria (A.) ovarica aus der A.abdominalis, welche durch das Lig.suspensorium ovarii verläuft, und durch den Ramus (R.) ovaricus uterinae. Der R.ovaricus uterinae entspringt aus der A.uterina und verläuft im Lig.ovarii proprium nach lateral zum Ovar, wo er mit der A.ovarica eine Anastomose bildet. Die Vena (V.) ovarica mündet sowohl in die V.renalis als auch in die V.cava inferior und bildet den venösen Abfluss des Ovars (10).

Der Plexus mesentericus superior, der Plexus renalis und der Plexus hypogastricus inferior sind für die vegetative Innervation des Ovars verantwortlich. Die mehrheitlich sympathischen Fasern innervieren die Gefäße und regulieren somit die Durchblutung der Ovarien (10).

3.1.2 Mikroskopie

3.1.2.1 Ovar

Das Ovar wird vom Peritoneum, welches als Oberflächenepithel bezeichnet wird und einschichtig kubisch ist, überzogen. Darunter liegt eine Bindegewebskapsel, die Tunica albuginea, die das Stroma ovarii bedeckt. Das bindegewebige Stroma hat zwei Anteile: Den Cortex ovarii und das Mark. Der Cortex ovarii, die Rinde, geht in das innen gelegene Mark, die Medulla ovarii über. Die Rinde besteht aus spinozellulärem Bindegewebe, ist ca. ein bis drei Millimeter dick und enthält die Follikel sowie deren Nachfolgestrukturen. Das Mark besteht aus lockerem Bindegewebe, ist sehr gefäßreich und enthält kleine Gruppen von Hiluszellen, endokrin aktiven Zellen, die Androgene sezernieren. Follikel fehlen im Mark (12).

3.1.2.2 Follikel

Die Follikel bestehen aus einer Oozyte und einem Follikelepithel aus Granulosazellen. In späteren Stadien besitzen sie eine aus Stromazellen bestehende Hülle, die Theca. Histologisch können vier verschiedene Follikelstadien unterschieden werden: Der Primordialfollikel entsteht in der ersten Wachstumsperiode und kann einen Durchmesser von bis zu 40µm haben. Er besteht aus einer Oozyte, welche von flachem einschichtigem Follikelepithel umgeben wird. Der Primärfollikel entwickelt sich unter hormonellem Einfluss und kann bis zu 100µm groß werden. Er besteht aus einem einschichtigem kubischen Epithel und zwischen Epithel und Oozyte deutet sich eine Hülle, die Zona pellucida, an. Der Sekundärfollikel hat einen etwa doppelt so großen Durchmesser wie der Primärfollikel und besteht aus mehrschichtigem Epithel. Die zirkulär umgebenden Stromazellen bilden die Theca folliculi. Der Tertiärfollikel misst etwa 25mm und stellt das letzte Stadium dar. Es bildet sich die Follikelhöhle (Antrum folliculare), welche den Liquor follicularis enthält. In der Theca folliculi kann man jetzt zwei Schichten unterscheiden: die Theca interna und Theca externa. Die Oozyte liegt nun wandständig und bildet den Eihügel, den sogenannten Cumulus oophorus. Die Granulosazellen um die Oozyte bilden die Corona radiata, welche die Oozyte auch nach der Ovulation am Weg in die Tube umhüllt (12).

3.1.3 Funktionelle Anatomie

Das Ovar ist der Hauptproduktionsort der weiblichen Keimzellen und der Sexualhormone. Mit Beginn der Pubertät kommt es durch die Hormone der Hypophyse zum Wachstum mehrerer Follikel. Aus den Primärfollikeln entstehen Sekundärfollikel und Tertiärfollikel.

Einer der heranwachsenden Follikel wird zum sprungreifen Graaf-Follikel, während die restlichen Follikel zugrunde gehen (Follikelatresie). Durch einen steilen Anstieg der Konzentration an luteinisierendem Hormon (LH) kommt es zur Ovulation. Follikelwand, Tunica albuginea und Oberflächenepithel zerreißen und die Oozyte wird mit der Follikelflüssigkeit herausgeschwemmt und vom Fimbrientrichter des Eileiters aufgenommen (9,12,13).

Die in der Follikelphase typischen Hormone sind Östrogene. Die Zellen der Theca interna synthetisieren Androgene, welche von den Granuloszellen in Östrogene umgewandelt werden. Aus den verbliebenen Teilen des Follikels und seiner Hülle bildet sich der Gelbkörper, das Corpus luteum. Dieses besteht aus Luteinzellen, welche die Gestagene produzieren, die für die Differenzierung der Gewebe des Reproduktionstraktes und für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft verantwortlich sind (12).

3.2 Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane

Durch Genexpression in somatischen Zellen kommt es zur sexuellen Differenzierung der Gonaden. Maßgeblich für die weibliche Differenzierung ist die fehlende Expression des SRY-Gens, wodurch keine Induktion zur männlichen Differenzierung stattfindet (13).

Unmittelbar nach der sexuellen Differenzierung durchlaufen die Primordialkeimzellen eine Phase mitotischer Teilung und mehrere Millionen Oogonien werden gebildet. Die Oogonien treten in die Prophase der Meiose ein und werden zu primären Oozyten, welche Granulosazellen aus dem Ovargewebe rekrutieren um sich zum Primordialfollikel zu entwickeln. Zum Zeitpunkt der Geburt sind in etwa 2 Millionen Primordialfollikel vorhanden (13).

Bei Mädchen beginnt bereits in der präpubertären Phase die Rekrutierung der Primordialfollikel in degenerierende Primärfollikel, wodurch die Anzahl der Primordialfollikel während der Kindheit kontinuierlich abnimmt. Durch den Anstieg von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) aus dem Hypothalamus kommt es zu einer Erhöhung der Gonadotropine LH und FSH und der Eintritt in die Pubertät wird induziert. Die Hormone bewirken in den Gonaden die Reifung der Eizellen und es kommt zur Differenzierung der Primärfollikel in die hormonell aktiven Sekundär- und Tertiärfollikel. Durch die vermehrte Bildung der Sexualsteroiden kommt es zur Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale (13,14).

Die geschlechtsreife Phase der Frau dauert etwa 35-40 Jahre und es treten etwa 500 Ovulationen im Leben einer Frau auf (11,15). Im Alter von 45 – 55 Jahren kommt es zu

einer zunehmend reduzierten Funktion der Ovarien. Die ovarielle Reserve erlischt, die Sekretion von Östrogenen sinkt und die Menopause beginnt (13).

3.3 Das weibliche Hormonsystem

3.3.1 Biosynthese von Östrogenen und Gestagenen

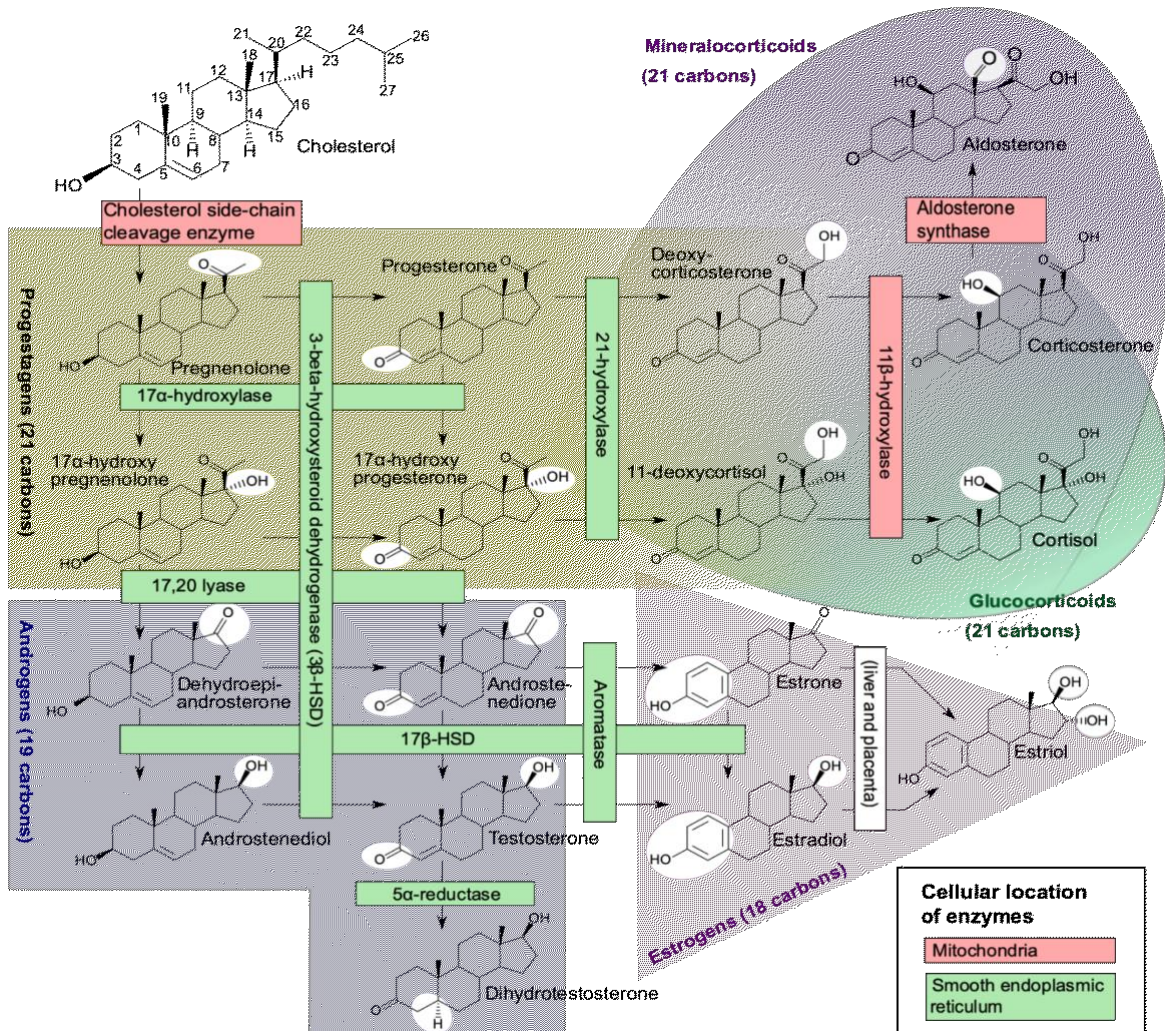


Abbildung 1: Biosynthese der Steroidhormone nach Häggström und Richfield (16)

Die Biosynthese der Östrogene und Gestagene findet hauptsächlich in den Eierstöcken statt. Ausgehend vom Cholesterin, reagiert dieses in den Granulosazellen des Ovars über Pregnenolon zum wichtigsten Vertreter der Gestagene, dem Progesteron. Das Progesteron bleibt in den Granulosazellen das vorläufige Endprodukt, da diese Zellen nur sehr wenige der Enzyme, die für die weitere Reaktion zum Androstendion notwendig sind, besitzen. Das Progesteron diffundiert daher unter LH-Kontrolle in die Theca-interna-Zellen und reagiert dort über 17- α -Hydroxyprogesteron zum Androstendion (17). Androstendion kann in den Granulosazellen entweder zu Östron oder Testosteron

umgewandelt werden. FSH bindet an die Granulosazellen und bewirkt die Enzyminduktion der Aromatase. Aromatase lässt wiederum das Östradiol aus dem Testosteron entstehen und Östron aus dem Androstendion, aus welchem wiederum Östradiol entstehen kann. Dieses zählt jedoch schon zu den Abbauprodukten und hat nur eine geringe biologische Aktivität (4,15,17).

Vor Beginn der Menopause ist das Ovar die Hauptquelle der Östrogene. Bei postmenopausalen Frauen kommt es auch zur Bildung von Androgenen in Binde-, Fett- und Muskelgewebe. Das Enzym Aromatase kommt auch in diesen nicht-endokrinen Organen wie Muskeln, Haut, Leber und Fettgewebe vor. Dadurch kommt es auch in diesen Geweben zu einer Aromatisierung von Androgenen. Durch diese Aromatisierung von Androgenen außerhalb des Ovars kommt es bei adipösen Frauen zu einer verstärkten Umwandlung von Androgenen und somit höheren Östrogenspiegeln (4,15,18).

Progesteron wird vor allem im Corpus luteum und in geringen Maßen auch in der Nebennierenrinde gebildet (15).

3.3.1.1 Regelkreis der Östrogene und Gestagene

Die Produktion und Freisetzung von Geschlechtshormonen wird durch das hypothalamische Dekapeptid GnRH gesteuert. GnRH wird pulsatil ausgeschüttet und stimuliert die Freisetzung der Gonadotropine LH und FSH. Die Sekretion beginnt während der Pubertät und dauert bis zur Menopause an. Die Freisetzung der Gonadotropine erfolgt ebenso periodisch in Schüben und wird durch Aktivin (FSH -stimulierend), Follistatin (bindet Aktivin) und Inhibin (FSH-hemmend) geregelt. Die Gonadotropine LH und FSH bewirken in den Ovarien die Follikelreifung und Bildung der Sexualhormone. Die gebildeten Sexualhormone Östrogen und Gestagen stimulieren gemeinsam mit den Gonadotropinen LH und FSH den Menstruationszyklus (1,17).

3.3.1.2 Östrogene

Die natürlich vorkommenden Östrogene sind Estradiol, Estriol und Estron. Für die Therapie am wichtigsten sind Estradiol, Ethinylestradiol, Estriol und Mestranol (18). Bei den sogenannten konjugierten Östrogenen handelt es sich um sulfatierte oder glukoronisierte Östrogene wie zum Beispiel Estronsulfat, Equilinsulfat oder Estriolglukuronid (1). Sie werden aus dem Harn trächtiger Stuten gewonnen und sind besonders für die orale Östrogentherapie geeignet (19).

Östrogene werden metabolisch eliminiert und sie weisen einen hohen First-pass-Effekt auf, was deren niedrige orale Bioverfügbarkeit erklärt. Durch die Ethinylierung von Estradiol in

Position C-17 entsteht die metabolisch stabile Verbindung Ethinylestradiol, die den First-Pass-Effekt hemmt und somit die orale Bioverfügbarkeit erhöht (18,19). Die wichtigsten Vertreter der Depotpräparate sind das Östradiol-Benzoat und das Östradiol-Valerat. Sie entstehen durch Veresterung der Hydroxylgruppe an der Position C-17 oder C-3 mit Fettsäuren oder Benzoesäure (19).

Die Wirkungen von Östrogenen werden durch zwei Estrogenrezeptoren (ER), ER α und ER β , vermittelt (20). Beides sind östrogenabhängige Transkriptionsfaktoren, wobei ER α ein stärkerer Aktivator der Transkription ist und in mehr Geweben exprimiert wird als ER β (18,19). ER α wird bevorzugt in Endothelzellen, Uterus, Scheide, Brustdrüse, Knochen und Hypothalamus exprimiert, während ER β vor allem im Ovar, in der Prostata, Lunge, Gehirn und im Hoden vorkommt (18,20).

3.3.1.3 Gestagene

Die natürlich vorkommenden Gestagene sind Progesteron und 17 α -Hydroxyprogesteron. Da Progesteron auch einen hohen First-Pass-Effekt aufweist und somit eine niedrige Bioverfügbarkeit, gibt es eine Reihe synthetischer Gestagene für den therapeutischen Einsatz. Sie lassen sich nach ihrer chemischen Struktur unterteilen (18,19).

Progesteronderivate

Ausgangsstoffe sind das Progesteron bzw. 17 α -Hydroxyprogesteron. Durch Modifikation an der Position C-17 durch Einführung einer Doppelbindung sowie Einfügung einer Methylgruppe bzw. eines Chloratoms, kommt es zu einer längeren Wirksamkeit und besseren oralen Bioverfügbarkeit. Zu diesen Derivaten zählen zum Beispiel Cyproteronacetat, Drospirenon, Dydrogesteron und Medroxyprogesteronacetat (19).

19-Nortestosteron-Analoga

Hierzu gehören die Derivate Norethisteron und Dienogest. Sie leiten sich vom Testosteron ab und wirken kaum gestagen. Durch die fehlende C-19 Methyl-Gruppe nehmen die androgenen Eigenschaften ab und die gestagenen Eigenschaften nehmen zu (18,19).

Levonorgestrel-Analoga

Zusätzlich zu der fehlenden C-19 Methyl-Gruppe wird die 13-Methyl-Gruppe von Norethisteron gegen eine 13-Ethyl-Gruppe ersetzt und man erhält Norgestrel. Zu diesen Derivaten zählen das aktive Isomer des Norgestrels, das Levonorgestrel, sowie

Norgestimat, Gestoden und Desogestrel (18,19). Da Desogestrel und Norgestimat selbst unwirksam sind, müssen sie zunächst abgebaut werden, um zu wirken. Desogestrel wird daher zum wirksamen Etonogestrel metabolisiert und Norgestimat zu Norelgestromin (19). Die Wirkungen von Progesteron und den synthetischen Gestagenen werden, ähnlich wie die Östrogene, über zwei Rezeptoren, die Progesteronrezeptoren PR-A und PR-B vermittelt (19). Durch die Bindung von Progesteron an den Rezeptor können durch Transkriptionen verschiedene Gene gefördert oder gehemmt werden (18). So hat PR-A einen inhibitorischen Effekt auf die Progesteronwirkung im Uterus und in den Ovarien, während PR-B die stimulatorischen Effekte des Progesterons, zum Beispiel in der Brustdrüse, vermittelt (19,20).

3.3.2 Wirkung der Sexualhormone Östrogen und Gestagen

Die Sexualhormone weisen zahlreiche verschiedene Wirkungen auf den weiblichen Körper auf. Sie sind für die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich und für die hormonabhängigen Veränderungen der äußeren und inneren Genitale. Deren Zielorgane sind: Uterus, Tuben, Zervix, Vulva, Vagina, Mammae und außerdem Blase und Urethra, da diese entwicklungsgeschichtlich zum Genitale gehören. Zusätzlich haben sie auch zahlreiche systemische Wirkungen (1,4,14).

3.3.2.1 Uterus

Östrogene induzieren eine Hypertrophie und Hyperplasie der Muskelfasern des Uterus. Dadurch kommt es zu einem Größenwachstum, einer Zunahme der Wanddicke und somit zu einem erhöhten kontraktile Potenzial des Myometriums. Im Laufe der Entwicklung erhöht sich das Uterusgewicht auf ca. 50g. Östrogene fördern zudem das Myomwachstum, welches durch Progesteron jedoch wieder gehemmt wird. Progesteron wirkt zudem auf die myometrane kontraktile Aktivität ruhigstellend und bewirkt somit die Relaxation des Uterus (1,4).

Das Endometrium unterliegt zyklusabhängigen Veränderungen, die durch Östrogene und Gestagene gesteuert werden. Die Veränderungen können in 4 Phasen unterteilt werden: Proliferation, Sekretion, Desquamation und Regeneration (1).

In der Proliferationsphase proliferiert das Endometrium. Die zu Beginn spärlich vorhandenen, eng verlaufenden Endometriumdrüsen erweitern und verlängern sich, bis es am Ende der Proliferationsphase zu einer Schlingelung der Drüsenschläuche kommt. Die Spiralarterien proliferieren und die Anzahl der Östrogen-Rezeptoren nimmt stark zu. Progesteron bewirkt in der Sekretionsphase eine sekretorische Umwandlung des

Endometriums. Es kommt zu einer Erweiterung der Drüsenschläuche und Glykogene und Proteine werden sezerniert. Diese dienen im Falle einer Befruchtung der Ernährung der Frucht. Die Gliederung des Endometriums in Spongiosa und Kompakta wird ausgeprägter und die Anzahl der Progesteron-Rezeptoren nimmt zu, während die Östrogen-Rezeptoren abnehmen. Bleibt eine Schwangerschaft aus, bildet sich der Gelbkörper zurück und es kommt zu einem Progesteron-Östrogen-Entzug (1).

Das Endometrium kann durch die Hormone nicht mehr erhalten werden und schrumpft. In der Desquamationsphase werden nun die Kompakta und Spongiosa abgestoßen und es kommt zur Menstruation. Daraufhin folgt die letzte Phase, die Regenerationsphase, in welcher es durch Kontraktion der Spiralarterien zu einer Blutstillung kommt und weiters die Epithelisierung des Endometriums einsetzt (1).

3.3.2.2 Tuben

Östrogene bewirken an der Tube ein vermehrtes Längenwachstum, eine Lumenerweiterung und sie erhöhen den Tonus der glatten Muskulatur im Isthmus tubae uterinae. Sie führen außerdem zur Zilienbildung. Die Differenzierung der zilientragenden Zellen der Tube sind nahe dem Zeitpunkt der Ovulation maximal entwickelt. In der Follikelphase kommt es in der Tubenmuskulatur und den Zilien zu einer Bewegungsbeschleunigung, während diese in der Corpus-luteum Phase durch die vermehrte Progesteronwirkung antagonisiert wird und abnimmt (1,3).

3.3.2.3 Zervix

Unter Östrogeneinfluss kommt es zu einer Proliferation des Zylinderepithels des Zervixkanals und zur vermehrten Bildung von Zervixsekret. Der zellarme, dünnflüssige, fadenziehende Schleim bietet optimale Bedingungen für die Penetration der Spermatozoen zum Zeitpunkt der Ovulation. Unter Östrogeneinwirkung nimmt außerdem die Muttermundweite zu. Progesteron hat wiederum eine antiöstrogene Wirkung, bewirkt somit eine Verengung des Muttermundes und hemmt die Proliferation des Zylinderepithels. Die Menge des Zervixsekrets nimmt ab, es wird trübe und zäh und somit spermienundurchlässig. Somit ist die Spermienpenetration in den Uterus und die Tuben nicht mehr möglich (1,4,15).

3.3.2.4 Vagina

In der Vagina bewirken Östrogene eine Proliferation des Vaginalepithels und eine Schichtenbildung. Vor der Pubertät ist das Scheidenepithel dünn, während es bei der geschlechtsreifen Frau unter Östrogenwirkung und während der Proliferationsphase des

Zyklus verdickt und ausreift. In der Postmenopause kommt es aufgrund der niedrigen Östrogenspiegel wiederum zu einer Verdünnung des Vaginalepithels, was zu einer Atrophie führt, welche Entzündungen und Dyspareunie verursachen kann. Progesteron führt hingegen zu regressiven Veränderungen des Vaginalepithels (1,15,21).

3.3.2.5 Vulva

Östrogene bewirken ein Wachstum der kleinen Labien, eine vermehrte Gefäßversorgung und eine Epithelproliferation der Vulva. Weiters kommt es durch Östrogen zu einer Stimulation der Glandulae vestibulares majores und der Glandulae paraurethrales und einer Hemmung der Talgdrüsensekretion. Östrogen fördert zudem die Verhornung der Epidermis während Progesteron diese hemmt (1).

3.3.2.6 Mammae

Östrogen und Progesteron führen während des Zyklus zu hormonellen Veränderungen im Brustgewebe. Östrogen bewirkt eine vermehrte Durchblutung, Steigerung der Mitoseaktivität sowie eine Zunahme der Menge an extrazellulärer Flüssigkeit. Zudem kommt es auch zu einer vermehrten alveolären Sekretion und einer Zunahme der Brustgröße durch die Wirkung der Östrogene (1).

Progesteron bewirkt einen Rückgang dieser Veränderungen. Östrogene und Gestagene stimulieren die Proliferation der Alveolen und Milchgänge. Durch die Wirkung von Progesteron kommt es zu einer verstärkten Mitoserate am Brustgewebe. Nachdem die Progesteron- bzw. Gestagenwirkung abbricht, kommt es innerhalb von etwa 72 Stunden zur Apoptose (1,4).

3.3.2.7 Blase und Urethra

Da Urethra und Blase entwicklungsgeschichtlich zum Genitale gehören, sind auch sie Zielorgane von Sexualsteroiden. Durch die Wirkung des Östrogens kommt es zu einer Vermehrung und gesteigerten Durchblutung des Urethra- und Blasenepithels. Zudem stärken Östrogene gemeinsam mit Androgenen den Verschlussdruck der Urethra und verbessern die Kraft des Blasendetrusors (1,3,4).

Durch den Abfall der Östrogene im Klimakterium kommt es zu einer verminderten Durchblutung und Abnahme der Epitheldicke des Blasen- und Urethragewebes. Dies kann zum Urethralprolaps, sowie zur Atrophie des Epithels der Urethra und des Blasendreiecks führen. Aufgrund dieser Veränderungen entwickeln sich häufig Pollakisurie, Dysurie und Dranginkontinenz. Zudem kommt es gehäuft zu Harnwegsinfekten (3,4).

3.3.2.8 Systemische Wirkungen

Östrogene und Gestagene weisen neben den Effekten an den spezifischen Zielorganen auch systemische Wirkungen auf (1).

Östrogene bewirken in der Haut eine Proliferation der Epidermis und der Schleimhäute. Zudem induzieren sie die Wassereinlagerung in das Unterhautbindegewebe und steigern damit den Hautturgor (1,4).

Zudem weisen Östrogene und Gestagene eine Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System auf: Östrogene wirken vasodilatierend auf die Arterien und Venen, während Gestagene nur eine Vasodilatation der Venen bewirken. In höheren Konzentrationen kommt es durch die Gestagenwirkung zu einer Kontraktion der Arterien. Östrogene fördern außerdem das Wachstum von Endothelzellen und hemmen die Proliferation glatter Muskelzellen im Gefäßsystem. Über diese Regulation der Gefäße beeinflussen die Steroidhormone die Körpertemperatur. Östrogene verbessern die Durchblutung der Haut, fördern somit die Wärmestrahlung und Wärmeleitung, wodurch es zu einer niedrigeren Kerntemperatur kommt. Progesteron hingegen vermindert die Durchblutung der Haut, die Hauttemperatur wird niedriger und die basale Körpertemperatur erhöht sich. Die Körpertemperatur steigt unter Progesteron um etwa 0,5 bis 0,6°C. Der Körper erreicht somit die optimale Temperatur für eine sich entwickelnde Frucht (1,4).

Die Sexualsteroiden haben zudem einen Einfluss auf das Zentralnervensystem (ZNS): Östrogene haben neben der neuroendokrinen Steuerung des weiblichen Zyklus einen Einfluss auf die Bildung von endogenen Opiaten sowie auf den Katecholamin- und Dopaminstoffwechsel. Wie bereits beschrieben steuern sie außerdem das Temperatur- und Blutdruckverhalten. Östrogene und Gestagene haben außerdem einen Einfluss auf die Stimmungslage. Während Östrogene eher stimmungshhebend wirken, haben Gestagene eine depressive Wirkung und man schreibt ihnen eine Verminderung der Libido zu (4,14).

Die Sexualhormone wirken zudem auf den Lipidstoffwechsel: Östrogene erhöhen die Serumtriglyceridspiegel und das High Density Lipoprotein (HDL) und senken die Konzentration von Low Density Lipoprotein (LDL) und Cholesterin. Gestagene hingegen haben einen gegenteiligen Effekt und bewirken eine erhöhte Aktivität der Proteinlipase und verstärken die Lipideinlagerung. Durch den östrogenabhängigen Anstieg des HDL und Abfall des LDL kann ein antiatherogener Effekt erzielt werden (4).

Weiters wirken Östrogene auf das Gerinnungssystem. Östrogene bewirken eine Zunahme an Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren. Im Gegensatz dazu nehmen die Konzentrationen an gerinnungshemmenden Substanzen (Protein C, Protein S und Antithrombin III) ab, wodurch es zu einer gesteigerten Blutgerinnungsneigung kommt (4).

Weiters beeinflussen die Sexualhormone auch den Knochenstoffwechsel. Östrogene hemmen in der Pubertät, durch einen beschleunigten Verschluss der Epiphysenfugen, das Längenwachstum des Knochens. Zudem weisen Östrogene einen positiven Einfluss auf die Knochenmasse auf, indem sie eine Verringerung der Anzahl und Aktivität der Osteoklasten bewirken, wodurch es zu einer reduzierten Knochenresorption kommt (1,4,17).

3.3.3 Der weibliche Zyklus

Der weibliche Zyklus beginnt mit dem ersten Tag der Regelblutung und dauert durchschnittlich 28 Tage. Der ovarielle Zyklus wird in 2 Phasen eingeteilt, die Follikelphase und die nachfolgende Lutealphase. Die Lutealphase dauert relativ konstant 14 Tage, während die Follikelphase variieren kann. Die Ovulation erfolgt am 14. Zyklustag und stellt den Übergang zwischen den beiden Phasen dar. Der Zyklus entsteht durch das Zusammenwirken der Hormone des Hypothalamus, der Hypophyse und der Ovarien (15,22).

3.3.3.1 Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse

Hypothalamus

Im Hypothalamus wird GnRH gebildet, welches über das hypothalamo-hypophyseale Portalsystem in den Hypophysenvorderlappen (HVL) gelangt und dort die Freisetzung der beiden Gonadotropine FSH und LH stimuliert. GnRH wird pulsatil sezerniert, wobei die Amplitude und Frequenz der Stöße vom Zyklus abhängig sind. Während der Follikelphase erfolgt die Ausschüttung in etwa alle 60-90 Minuten, in der Lutealphase alle 120-180 Minuten (1,14,15,22).

Hypophyse

In den Zellen des HVL werden die Gonadotropine FSH und LH gebildet und in den Blutkreislauf sezerniert. Da die Freisetzung der beiden Hormone durch das pulsatil sezernierte GnRH gesteuert wird, erfolgt auch die Ausschüttung der Gonadotropine stoßartig. Die Synthese und Sekretion der Gonadotropine wird im HVL durch die ovariellen Steroidhormone und durch die gonadalen Peptide Aktivin, Follistatin und

Inhibin gesteuert. Während Aktivin FSH-stimulierend wirkt, wirken Follistatin, welches Aktivin bindet und Inhibin hemmend auf die FSH-Sekretion (1,15,22).

Zu Beginn des Zyklus kommt es bereits zu einem Anstieg der FSH-Konzentration. Diese fällt danach wieder ab, steigt jedoch bis zum Zeitpunkt des Eisprungs wieder an. Die Konzentration des LH steigt während der Follikelphase langsam an. Kurz vor der Ovulation kommt es zu einem steilen Anstieg der LH-Konzentration. Nach dem Eisprung sinken die Hormonspiegel wieder auf ihre Ausgangswerte. FSH und LH vermitteln ihre Wirkung überwiegend an den Ovarien, wo sie die Follikelreifung fördern. LH bewirkt zudem die Ovulation und die Bildung des Corpus luteum (1).

Ovar

In den Ovarien werden vor allem die Sexualsteroiden, sowie die Peptidhormone Aktivin, Inhibin und Follistatin gebildet. Die Thekazellen des Ovars besitzen LH-Rezeptoren, während die Granulosazellen FSH-Rezeptoren haben, welche die Aktivität der Aromatase induzieren. LH bewirkt eine Produktion von Androgenen, welche wiederum zu Östrogenen umgewandelt werden (22).

3.3.3.2 Ovarieller Zyklus

Follikelphase

Das im Hypothalamus gebildete GnRH bewirkt im Hypophysenvorderlappen die Synthese und Ausschüttung der Gonadotropine FSH und LH. Durch den Anstieg der beiden Hormone kommt es zur Rekrutierung von Primordialfollikel, welche in die Follikelreifung eintreten. Die sogenannten Kohortenfollikel produzieren steigende Mengen an Östradiol, wobei die Hormonproduktion hauptsächlich im dominanten Follikel stattfindet. Der dominante Follikel entwickelt sich zum sprungreifen Graaf-Follikel. Dieser bindet hohe Mengen an FSH, wodurch es zu einer vermehrten Östradiolsekretion kommt. Die Östrogene hemmen über eine negative Rückkoppelung und zunehmende Inhibinbildung die GnRH-Sekretion und somit die FSH- und LH-Freisetzung, durch welche die restlichen Follikel atretisch werden (14,22).

Ovulation

Durch die hohen Östradiolkonzentrationen kommt es dazu, dass in der Zyklusmitte aus dem negativen Feedback kurzfristig eine positive Rückkoppelung wird, welche wiederum zu einem starken Anstieg der LH-Konzentration führt. Um dieses positive Feedback zu erreichen, muss die Konzentration des Östradiols für mehr als 48 Stunden über 200pg/ml

liegen. Dieser LH-Peak löst etwa 12 Stunden später die Ovulation aus. Die hohe Konzentration an LH führt zu einer Abnahme der Sensibilität der Thekazellen auf LH, wodurch die Produktion der Östrogene herabgesetzt wird. Dadurch kommt es zur negativen Rückkoppelung im Hypothalamus und zu sinkenden LH- und FSH-Konzentrationen. Die FSH-Rezeptoren auf den Granulosazellen werden weniger, während vermehrt LH-Rezeptoren exprimiert werden. So kommt es letztendlich zur Bildung des Corpus Luteum (1,14,22).

Lutealphase

Nach der Ovulation kommt es zur Ausbildung von Blutgefäßen zwischen den Granulosa- und Thekazellen. Aus diesen bilden sich wiederum kleine und große Lutealzellen, welche die Synthese des Östrogens und Progesterons steuern. Die Konzentration der Sexualsteroiden steigt in der Lutealphase zunächst an, was zusammen mit steigenden Inhibin-Werten, einen Abfall der Gonadotropin-Spiegel bewirkt. Kommt es zu keiner Befruchtung, bleibt die LH-Konzentration niedrig und der Gelbkörper bildet sich zurück. Es kommt somit zum Ende der Lutealphase. Aufgrund der Degeneration des Corpus luteum sinken die Spiegel der Sexualhormone und des Inhibin, wodurch es zu einer Steigerung der GnRH-Sekretion im Hypothalamus kommt. Durch die vermehrte Sekretion von GnRH wächst wiederum eine Gruppe neuer Follikel heran (1,14,22).

4 Klimakterium

4.1 Definitionen

Das *Klimakterium* umfasst bei der Frau den Zeitraum zwischen dem Übergang der Fortpflanzungsphase und der Phase der Erschöpfung der ovariellen Funktion. An dessen Beginn steht das Auftreten unregelmäßiger Zyklen und an dessen Ende die Menopause. Bei den meisten Frauen treten diese Veränderungen zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr auf. Kommt es vor dem 40. Lebensjahr zum Auftreten der Menopause, spricht man vom *Climacterium praecox* (1,3,4).

Zum Zeitpunkt der *Menopause* kommt es zum endgültigen Erlöschen der Ovarialfunktion und zur letzten vom Eierstock gesteuerten Menstruation. Die Menopause dauert von der letzten Regelblutung an 12 Monate, bis zum Beginn der Postmenopause, da der Zeitpunkt der letzten Blutung erst im Nachhinein genau bestimmt werden kann (1,3,4).

Die *Prämenopause* bezeichnet den „Zeitraum von einigen Jahren vor Eintritt der Menopause“ und sie ist gekennzeichnet durch Blutungsstörungen (1). Die Zeit um die

Menopause wird als *Perimenopause* bezeichnet, und die *Postmenopause* beginnt nach 12-monatiger Amenorrhö (1,3,5).

4.2 Ätiologie und endokrine Veränderungen

In der Phase des Klimakteriums kommt es zum allmählichen Erlöschen der Ovarialfunktion. Bereits während der Geschlechtsreife zeigen sich die ersten Veränderungen an den Ovarien. Die Anzahl der Follikel nimmt ab, Gefäße beginnen zu sklerosieren und es kommt insgesamt zu einer Gewichts- und Volumenabnahme. Zum Zeitpunkt der Menopause sind von den rund 300.000 Follikeln, welche während der Menarche existierten, nur mehr ca. 1000 Primordialfollikel vorhanden. Aufgrund der Erschöpfung der ovariellen Reserven kommt es bereits in der Prämenopause zu einer verminderten Bildung von Östrogenen und Inhibin in den Granulosazellen des Follikels, was wiederum zu Veränderungen an der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar Achse führt. Die negative Rückkoppelung entfällt, was die Konzentration der Gonadotropine anhebt und auch die FSH-Spiegel ansteigen lässt, da durch die verminderte Inhibinsekretion das FSH nicht mehr ausreichend gehemmt wird. Die erhöhten FSH-Konzentrationen sind vermutlich der Grund für die Verkürzung der Zykluslänge bei prämenopausalen Frauen, da durch das erhöhte FSH die Follikelreifung beschleunigt wird und es somit zu einer verkürzten Follikelphase kommt. Da die Konzentration von FSH im Gegensatz zu LH stärker ansteigt, kommt es zu einer Verschiebung des LH/FSH-Quotienten. Eine Verschiebung des Quotienten unter 0,7 (Wert bei normalem Zyklus: 1) dient als diagnostisches Merkmal, ob sich eine Frau in der Phase des Klimakteriums befindet (1,3–5,23).

Bereits während der Prämenopause nimmt die zyklische Östradiol- und Progesteronkonzentration ab. Aufgrund der hormonellen Veränderungen und niedrigen Steroidspiegel, kommt es im Verlauf des Klimakteriums zu Follikelreifungsstörungen mit verspäteten Ovulationen, Corpus-luteum-Insuffizienz und Anovulationen, welche sich durch unregelmäßige Zyklen und Zusatz- und Dauerblutungen äußern können. Aufgrund der fehlenden Feedback-Hemmung steigen die Gonadotropinspiegel nach der Menopause weiter an, bis sie nach 2-3 Jahren den Gipfel erreichen und danach wieder etwas rückläufig werden (1,3,4).

Testosteron und Androstendion werden weiterhin in den Hilus- und Stromazellen des Ovars und der Nebennierenrinde produziert. Östrogene werden nach der Menopause hauptsächlich extragonadal, durch Aromatisierung von Androstendion zu Östron, gebildet (1).

4.3 Klimakterisches Syndrom

Etwa 70% der Frauen in der Peri- und Postmenopause leiden unter den Symptomen des klimakterischen Syndroms. Die endokrinen Veränderungen, insbesondere die rasch abnehmende Östrogenkonzentration aufgrund eines Östrogenmangels bzw. Östrogenentzugs, können vegetative und psychische Symptome hervorrufen. Zu den Leitsymptomen des klimakterischen Syndroms zählen Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Schlafstörungen. Ebenso können weitere Symptome wie Blutungsstörungen, Nervosität, depressive Verstimmung, Leistungsabfall, vulvovaginale Atrophie, Osteoporose und Gelenk- und Muskelschmerzen auftreten. Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 1) soll die Häufigkeit der klimakterischen Beschwerden bei Frauen im Alter zwischen 45 und 54 Jahren darstellen (1,3,5).

Tabelle 1: Häufigkeit verschiedener klimakterischer Beschwerden bei Frauen im Alter zwischen 45 und 54 Jahren (3).

Beschwerden	Häufigkeit (%)
Nervosität, Reizbarkeit	90
Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Leistungsabfall	80
Hitzewallungen/Schweißausbrüche	70
Depressive Verstimmung, Weinkrämpfe	70
Kopfschmerzen	70
Vergesslichkeit, Konzentrationsschwäche	65
Gewichtszunahme	60
Schlafstörungen	50
Gelenk- und Muskelschmerzen	50
Obstipation	40
Herzbeschwerden	40
Libidoverlust	30
Parästhesien	25
Schwindel	20

4.3.1 Vasomotorische Symptome

Zu den vasomotorischen Symptomen (VMS) zählen Hitzewallungen und Schweißausbrüche. VMS sind die häufigsten Symptome des klimakterischen Syndroms und sie sind häufig mit verminderter Schlafqualität, Reizbarkeit,

Konzentrationsschwierigkeiten, verminderter Lebensqualität und einem schlechteren Gesundheitszustand assoziiert (24–26).

Etwa 70% aller Frauen leiden während der Menopause unter VMS, wobei circa 25% stark davon betroffen sind. Die Symptome können innerhalb von 2-5 Jahren abklingen, bei 25% dauern sie sogar länger als 5 Jahre. Studien zufolge liegt die durchschnittliche Dauer von VMS jedoch bei etwa 7 Jahren (27).

Unter VMS versteht man ein plötzlich auftretendes Hitzegefühl, ausgehend vom Gesicht, Hals und oberer Brust, begleitet von starkem Schwitzen, Hautrötungen und Herzklopfen. Der Hitzewallung geht oft ein Druckgefühl im Kopf, Unwohlsein und Missempfindungen wie Kribbeln voraus. Die Dauer einer Hitzewallung liegt bei etwa 1-5 Minuten und die durchschnittliche Häufigkeit schwankt zwischen 4-5 Episoden und bei Frauen mit starken Beschwerden bis zu 20 Episoden pro Tag (1,3,24,25,27).

Zu den Risikofaktoren für das Auftreten von vasomotorischen Beschwerden während der Menopause zählen unter anderem ein erhöhter BMI. Auch bei Raucherinnen besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass Hitzewallungen auftreten und bei Frauen, die unter prämenstruellen Symptomen und psychischen Erkrankungen, wie Depression, leiden, kommt es häufiger zum Auftreten von VMS (24).

Die vasomotorischen Symptome werden durch das Wärmezentrum ausgelöst. Aufgrund einer Verengung der thermoregulatorischen Zone, kommt es zu einer plötzlichen, vorübergehenden peripheren Vasodilatation der dermalen Blutgefäße mit gleichzeitigem Erröten und einem messbaren Anstieg der Hauttemperatur. Als thermoneutrale Zone wird der Bereich zwischen oberer (Schwitzen) und unterer (Zittern) Temperaturschwelle bezeichnet. Innerhalb dieser Grenzwerte kommt es zu keiner thermoregulatorischen Reaktion (1,25,27,28).

Die genaue Pathophysiologie der VMS konnte noch nicht geklärt werden. Es zeigte sich jedoch, dass Östrogene daran beteiligt sind, da eine Östrogen Therapie Hitzewallungen verhindern kann. Der Östrogenmangel allein erklärt jedoch nicht das Auftreten von VMS, da sich keine Unterschiede in den Östrogenspiegeln zwischen Frauen mit und ohne Hitzewallungen zeigten. Zusätzlich reduziert Clonidin (α_2 -Adrenorezeptor Agonist) die Frequenz der VMS, verändert aber nicht die Östrogenspiegel und präpubertäre Mädchen weisen ebenso niedrige Östrogenspiegel auf, leiden jedoch nicht unter Hitzewallungen. Ein Östrogenentzug ist daher notwendig, aber nicht ausreichend, um das Auftreten von Hitzewallungen zu erklären. Norepinephrin spielt eine wichtige Rolle bei der Thermoregulation, die teilweise über α_2 -adrenerge Rezeptoren wirkt. Laut

Untersuchungen verengt eine erhöhte Norepinephrinkonzentration im Gehirn die Breite der thermoneutralen Zone. Umgekehrt senkt Clonidin die Norepinephrin-Freisetzung und vergrößert somit die thermoneutrale Zone. Durch eine Erhöhung des oberen Temperaturgrenzwertes für das Schwitzen, kann eine Östrogengabe das Auftreten von Hitzewallungen verbessern, wobei hier der genaue Mechanismus noch nicht bekannt ist. Diese Tatsachen legen nahe, dass ein erhöhter Norepinephrinspiegel in Verbindung mit einem Östrogenmangel die Ursachen für das Auftreten von VMS sind (1,25,29).

4.3.2 Genitourinäres Syndrom

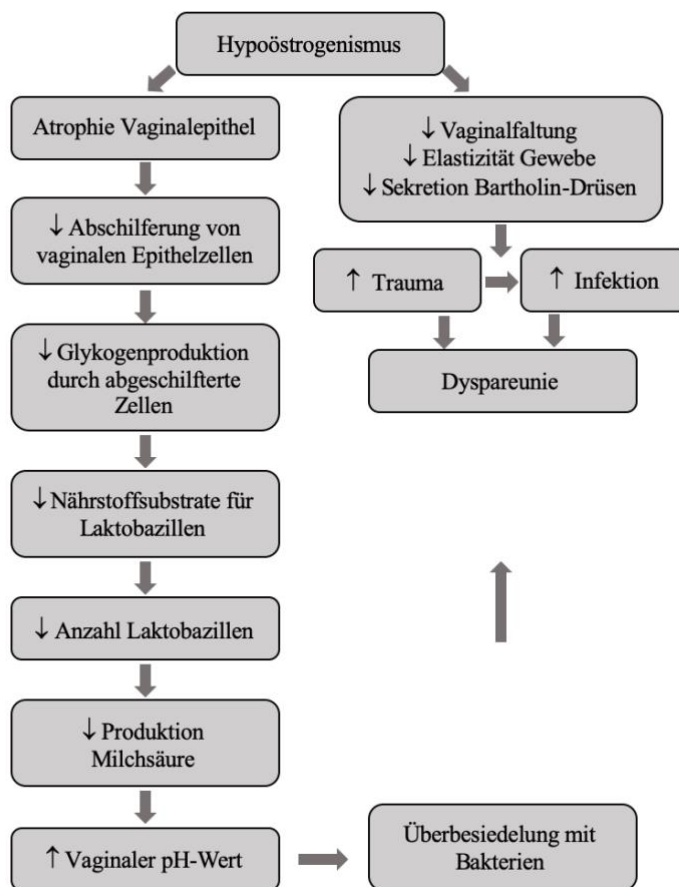


Abbildung 2: Pathomechanismus der vulvovaginalen Atrophie. Modifiziert nach (21)

Das genitourinäre Syndrom der Menopause (GSM) ist eine der häufigsten Beschwerden von menopausalen Frauen. Der Begriff GSM umfasst die Zustände der vulvovaginalen Atrophie (VVA), atrophische Vaginitis oder urogenitale Atrophie. GSM ist eine chronische, fortschreitende Erkrankung und bezeichnet die mit dem hypoöstrogenen Zustand zusammenhängenden Symptome und Veränderungen an den Schamlippen, dem Introitus, der Klitoris, der Vagina, der Harnröhre und der Harnblase. Der Östrogenmangel führt zu hormonellen und anatomischen Veränderungen im Urogenitaltrakt, wobei vaginale

Trockenheit, Dyspareunie, und verminderte Lubrikation die häufigsten und störendsten Symptome sind (21,30).

Infolge des Hypoöstrogenismus atrophiert das Vaginalepithel und das angrenzende Stroma. Das führt wiederum zu einer verminderten Vaskularisierung der Vaginalwand und Elastizitätsverlust des Gewebes. Zudem nimmt die Sekretionsaktivität der Bartholin-Drüsen ab, was eine Traumatisierung der Vaginalschleimhaut und die damit verbundenen Schmerzen verursachen kann. Durch die Verminderung der Glykogenkonzentration kommt es zu Veränderungen des vaginalen Mikrobioms (weniger Laktobazillen, verminderte Produktion von Milchsäure) und zu einem Anstieg des vaginalen pH-Wertes. Das führt zu einem gestörten Gleichgewicht des vaginalen Milieus und Infektionen mit *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, Staphylokokken und Streptokokken, Kolibakterien oder Gonokokken werden begünstigt (Abbildung 2) (3,4,21,30).

Im unteren Harntrakt bewirkt der Östrogenmangel eine eingeschränkte Kapazität und Kontraktionsfähigkeit der Blase und des Harnröhrenschließmuskels und er beeinflusst die Funktionalität der Beckenbodenmuskulatur (30).

4.3.3 **Schlafstörungen**

Die Menopause ist nicht nur durch das Auftreten von VMS und GSM gekennzeichnet, sondern sie weist auch Veränderungen des Schlafverhaltens auf. Laut „Study of Women’s Health Across the Nation“ (SWAN) leiden zwischen 16% und 42% der prämenopausalen Frauen, zwischen 39% und 47% der perimenopausalen Frauen und zwischen 35% und 60% der postmenopausalen Frauen an Schlafstörungen (31).

Schlafstörungen bei menopausalen Frauen können auf verschiedene Faktoren zurückgeführt werden: normale physiologische Veränderungen des Alters, Stress, psychische Symptome, wie Depression und Angstzustände, chronische Gesundheitsprobleme, weniger körperliche Aktivität und Rauchen. Schlafstörungen erhöhen zudem das Risiko für kardiovaskuläre oder psychiatrische Erkrankungen (6,31).

Die Qualität des Schlafes nimmt mit dem Alter ab, jedoch hat der Übergang in die Menopause einen zusätzlichen Effekt auf die Schlafqualität. Frauen klagen über Schwierigkeiten beim Einschlafen, vermehrte nächtliche Wachphasen und generell eine Verschlechterung der Schlafqualität. Ursächlich für das Auftreten der Schlafstörungen ist vermutlich der östrogenmangelbedingte Abfall des Noradrenalins und Serotonins im ZNS (3).

Auch klimakterische Beschwerden wie vasomotorische Symptome können die Schlafqualität, beeinträchtigen. Hitzewallungen in der ersten Nachthälfte sind vermehrt mit nächtlichem Erwachen assoziiert als solche in der zweiten Hälfte (6,31).

4.3.4 Depressive Verstimmungen

Frauen haben während des Klimakteriums ein höheres Risiko, depressive Verstimmungen, Stress und Angst zu entwickeln. Es wird angenommen, dass Östrogene bei der Entwicklung von depressiven Stimmungen eine Rolle spielen. Der genaue Zusammenhang zwischen Estradiol und Auslösung einer perimenopausalen Depression ist jedoch noch nicht vollständig erklärt. Eine Besserung durch eine Östrogensubstitution lässt jedoch auf einen kausalen Zusammenhang mit einem Östrogenmangel schließen. Ursächlich für das Auftreten von Stimmungsänderungen könnte die Abnahme der Serotoninaktivität im ZNS aufgrund eines Östrogenentzugs sein, da Serotonin einen positiven Einfluss auf die Stimmung hat. Andere unabhängige Faktoren für die Entwicklung einer depressiven Verstimmung können schlechter Schlaf, stressige oder negative Lebensereignisse, fehlende Beschäftigung, niedriges Bildungsniveau, vasomotorische Symptome, Fettleibigkeit oder Rauchen sein. Zudem haben Frauen mit einer Vorgeschichte von schweren prämenstruellen Stimmungsänderungen ein höheres Risiko für das Auftreten von depressiven Verstimmungen im Klimakterium (3,4,32–34).

4.4 Therapeutische Interventionen

4.4.1 Vasomotorische Symptome

Laut Leitlinienprogramm der Deutschen – (DGGG), Österreichischen (OEGGG) – und Schweizerischen (SGGG) Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sollte Frauen mit VMS eine MHT angeboten werden, nachdem sie über den Nutzen und die möglichen Risiken aufgeklärt wurden (35).

Für menopausale Frauen stellt die Östrogentherapie (ET) bzw. die Östrogen-Gestagen-Therapie (EPT) die wirksamste Behandlung vasomotorischer Symptome dar. Eine MHT kann die Frequenz der Hitzewallungen um 75% reduzieren (28,35).

Die MHT wird als First-Line-Therapie bei mittelschweren bis schweren VMS empfohlen, sofern die Frau jünger als 60 Jahre ist und keine Kontraindikationen für eine MHT (Insult in der Vorgeschichte, VTE, KHK, ungeklärte vaginale Blutungen, Brustkrebs, Gallenblasenerkrankungen) vorliegen. Die Applikationsart der MHT sollte für jede Patientin individuell gewählt werden. Da transdermale Formulierungen ein geringeres Risiko für VTE, cerebrovaskuläre Ereignisse und vaginale Blutungen aufweisen, können

diese als erste Therapieoption verwendet werden. Zu den möglichen unerwünschten Wirkungen zählen Uterusblutungen, Brustspannen, Ödeme, Übelkeit, Gelenkschmerzen und psychische Symptome. Zudem steigt das Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) und cerebrovaskuläre Ereignisse. In Kombination mit Gestagenen besteht zusätzlich ein erhöhtes Brustkrebsrisiko (27,35–38).

Neben der MHT gibt es noch nicht-hormonelle Behandlungsoptionen für die Therapie von VMS. Zu den nicht-hormonellen Therapieoptionen zählen Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Clonidin (α 2-Adrenorezeptor Agonist) und Gabapentin (Antiepileptikum). Diese sollen jedoch nicht routinemäßig als Mittel der ersten Wahl gegen VMS verwendet werden (27,35).

SSRIs und SNRIs sind die wirksamsten Medikamente für VMS nach einer Hormontherapie. Je nach Studie können SSRIs und SNRIs die Häufigkeit und den Schweregrad von vasomotorischen Symptomen bei menopausalen Frauen um 10% bis 64% reduzieren. Zu den SSRIs zählen die Präparate Paroxetin und Escitalopram, zu den SNRIs Venlafaxin und Desvenlafaxin (38,39).

Gabapentin ist ein Antiepileptikum, das bei diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie eingesetzt wird. Es stellt eine weitere nicht-hormonelle Therapieoption für die Behandlung von VMS dar. Gabapentin kann die Häufigkeit und den Schweregrad von VMS verbessern. Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie zeigen, dass 900mg Gabapentin am Tag zu einer 46%igen Reduktion der VMS führen kann. Zugleich stellt es insbesondere für Frauen, die an nächtlichem Schwitzen und daraus resultierenden Schlafstörungen leiden, eine gute Therapieoption dar, weil Schläfrigkeit eine unerwünschte Nebenwirkung ist und es einen zusätzlichen Nutzen auf die Aufrechterhaltung des Schlafzyklus bietet. Sowohl der Wirkmechanismus der SSRIs/SNRIs, als auch der von Gabapentin bei der Linderung von VMS ist noch nicht vollständig geklärt. (6,38,40,41).

Clonidin ist ein α 2-Adrenorezeptor Agonist und er kann durch eine Verringerung der peripheren Gefäßreaktivität die VMS lindern. Clonidin senkt den hypothalamischen Norepinephrinspiegel und hebt damit die Schwitzschwelle bei symptomatischen postmenopausalen Frauen an. Es verbessert somit die Symptome durch Verbreiterung der thermoneutralen Zone. Aufgrund der zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen

(Hypotonie, Schwindel, Schläfrigkeit Kopfschmerzen, Mundtrockenheit) wird Clonidin allerdings nur selten angewendet (6,25,40).

Eine weitere nicht-hormonelle Behandlungsmöglichkeit stellt die Therapie mittels Phytoöstrogenen dar. Phytoöstrogene sind eine Gruppe von Phytochemikalien und sie können, aufgrund ihrer ähnlichen chemischen Struktur zu Östradiol, eine Alternative zur MHT darstellen. Zu den vier Hauptgruppen der Phytoöstrogene zählen Isoflavone, Lignane, Coumestane und Stilbene. Phytoöstrogene binden an ER und besitzen sowohl estrogenagonistische als auch estrogenantagonistische Eigenschaften. Zu den Isoflavonen gehören die Biochemikalien Genistein, Daidzein, Glycitein, Biochanin A und Formononetin. Genistein und Daidzein sind in hohen Mengen in Sojabohnen und Sojaprodukten sowie in Rotklee, Kudzu und Erdnuss enthalten. Die Datenlage zum potenziellen Nutzen von Phytoöstrogenen bei klimakterischen Beschwerden ist derzeit jedoch noch nicht eindeutig geklärt, sodass es keine eindeutige Therapieempfehlung für Phytoöstrogenen gibt (40,42).

Abgesehen von der MHT und den nicht-hormonellen Therapieoptionen gibt es noch andere, nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten der VMS. Dazu zählen Lifestyleänderungen, wie die Vermeidung von Auslösern wie Rauchen und Alkohol, scharfe Speisen und Koffein. Weitere Maßnahmen, die sich oft als hilfreich erweisen, ist das Anziehen von hitze- und schweißfreundlicher Kleidung in Schichten, eine kühle Umgebungstemperatur, sportliche Betätigung und der Konsum von kühlen Getränken. Außerdem kann eine Gewichtsabnahme, als Teil einer gesunden Ernährungsumstellung dazu beitragen, die VMS bei postmenopausalen Frauen zu lindern. Alternativ können auch noch andere nicht-medikamentöse Behandlungen, wie zum Beispiel Akupunktur, Tiefenentspannung oder kognitive Verhaltenstherapie als Therapie von VMS eingesetzt werden (35,38,43).

4.4.2 **Genitourinäres Syndrom**

Das primäre Ziel der Behandlung des GSM sollte die Linderung der Symptome sein. Zu den verschiedenen Behandlungsoptionen gehören neben der systemischen oder lokalen Hormontherapie auch nicht-hormonelle Therapiemöglichkeiten (30).

Die First-Line-Therapie für Frauen mit leichten bis mittelschweren Symptomen des GSM stellt die Verwendung von nicht-hormonellen vaginalen Gleitmitteln und Feuchtigkeitscremes dar (30).

Gleitmittel sind Produkte auf Wasser-, Silikon- oder Ölbasis und werden vor dem Geschlechtsverkehr auf die Vulva und Vagina aufgetragen. Sie wirken sofort und bieten eine vorübergehende Linderung von vaginaler Trockenheit und Dyspareunie. Daher sind sie insbesondere für Frauen geeignet, deren Symptome nur oder hauptsächlich während des Geschlechtsverkehrs auftreten. Gleitmittel auf Wasserbasis haben den Vorteil, dass sie weniger genitale Nebenwirkungen gegenüber solcher auf Silikonbasis aufweisen (30,44). Vaginale Feuchtigkeitscremes haben eine längerfristige Wirkung (2-3 Tage) bei der Linderung der symptomatischen vulvovaginalen Atrophie und werden regelmäßig, je nach Ausmaß der Symptome, von täglich bis einmal alle 2-3 Tage, angewendet. Sie rehydrieren die Vaginalschleimhaut, indem sie den Flüssigkeitsgehalt des Endothels verändern und senken den pH-Wert, dadurch bleiben die vaginale Feuchtigkeit und der Säuregehalt erhalten. Vaginale Feuchtigkeitscremes bieten den Vorteil, dass sie nicht nur die Symptome während des Geschlechtsverkehrs verbessern, sondern auch bei Frauen, die tägliche Beschwerden haben, eine Linderung bewirken (21,44).

Andere nicht-hormonelle Behandlungsansätze stellen komplementäre Therapien mittels oralem Vitamin D, vaginalem Vitamin E und Probiotika dar. Auch die Verwendung von Phytoöstrogenen, insbesondere Equol, böte eine wirksame Alternative, jedoch können diese Behandlungsoptionen ob der unzureichenden Forschung und begrenzten Datenlage noch nicht empfohlen werden (30).

In schwereren Fällen von GSM gilt die MHT mit Östrogenen als Goldstandard. Der Einsatz einer ET ist eine Option für die Behandlung von mittelschweren bis schweren GSM-Symptomen, die mit nicht-hormonellen Methoden nicht gelindert werden können. Bei der ET können Produkte auf verschiedene Wege verabreicht werden. Es können sowohl systemische als auch lokale Östrogenpräparate für die Behandlung der symptomatischen vulvovaginalen Atrophie verwendet werden, wobei die lokale vaginale Applikation gegenüber der systemischen Therapie vorzuziehen ist. Die lokale Hormontherapie umfasst Präparate mit Östradiol, sowie Östriol. Östrogenhaltige Präparate zur topischen Anwendung sind in Form einer Creme, Tabletten und eines vaginalen östrogenfreisetzenden Rings erhältlich. Sie sollten immer in möglichst niedrigen Dosierungen verabreicht werden. Niedrig dosierte vaginale Östrogenpräparate sind effektiv und im Allgemeinen sicher für die Behandlung der vulvovaginalen Atrophie und sie werden gegenüber einer systemischen Therapie bevorzugt, wenn die Östrogentherapie ausschließlich für die Symptome der vulvovaginalen Atrophie indiziert ist. Eine

systemische MHT wird bei einer Kombination von Symptomen des GSM mit anderen Symptomen des klimakterischen Syndroms, wie VMS, verschrieben (21,26,30).

Studien zufolge kann die systemische MHT die Symptome des GSM in 75%, und eine lokale Therapie in 80% bis 90% der Fälle verbessern (21).

Laut Leitlinienprogramm der DGGG, SGGG und OEGGG soll Frauen mit symptomatischem GSM „die Anwendung von Befeuchtungs-, Gleitmitteln alleine oder zusammen mit einer vaginalen ET angeboten werden“ (35). Die Therapie kann solange wie erforderlich angewendet werden und bei ausbleibender Besserung sollte eine Dosisanpassung erwogen werden (35).

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit der GSM-Symptome stellt die intravaginale Therapie mit Dehydroepiandrosteron (DHEA) dar. Studien zeigen, dass DHEA die Östrogenspiegel im Blut erhöhen kann, wodurch es zu einer Verbesserung der sexuellen Erregung und zu einem positiven Effekt auf die Symptome von leichter bis schwerer Dyspareunie kommen kann (21,30).

Eine weitere verfügbare Therapieoption ist Ospemifen, ein oraler selektiver Estrogenrezeptormodulator (SERM). Es wird hauptsächlich zur oralen Behandlung von mäßiger bis schwerer Dyspareunie im Zusammenhang mit GSM eingesetzt und wird bei Frauen, die aufgrund von Kontraindikationen nicht mit konventionellen Therapieoptionen behandelt werden können, verschrieben (30,45).

4.4.3 **Schlafstörungen**

Die kognitive Verhaltenstherapie stellt bei Schlafstörungen die First-line-Therapie für chronische Schlaflosigkeit dar. Die kognitive Verhaltenstherapie ist eine Psychotherapie und beinhaltet in der Regel Verhaltensstrategien (Schlafrestriktion, Stimuluskontrolltherapie, Entspannungstechniken), kognitive Therapie und Aufklärung zur Schlafhygiene. Die Aufklärung zur Schlafhygiene sollte die Begrenzung des Mittagsschlafs, die Sicherstellung einer ausreichenden Exposition gegenüber natürlichem Licht sowie eine regelmäßige entspannende Schlafroutine beinhalten. Zudem sollten Stimulantien wie Koffein oder Nikotin kurz vor dem Schlafengehen vermieden werden. Auch andere Lifestyle-Faktoren wie vermehrte körperliche Betätigung, sowie die Vermeidung von Stimulanzien wie Koffein oder Nikotin kurz vor dem Schlafgehen sollten vermieden werden (31,46).

Die MHT hat sich als schlaffördernd und hilfreich bei chronischen Schlafstörungen erwiesen. Sie kann vorteilhafte Auswirkungen auf den Schlaf haben, indem es zu weniger nächtlichem Erwachen, verringerter Wachzeit und einem verbesserten REM-Schlaf kommt. Da Schlafstörungen häufig mit VMS assoziiert sind, kann eine ET die Schlafqualität dadurch verbessern, indem es zu weniger nächtlichem Erwachen aufgrund von VMS kommt. Zudem wirkt orales Progesteron leicht sedierend und kann somit die Wachphasen reduzieren, ohne die kognitiven Funktionen während des Tages zu beeinträchtigen (26,31,46).

Zu den nicht-hormonellen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten zählen Benzodiazepine, Antidepressiva, Antipsychotika und Melatonin. Zu den Wirkungsmechanismen von Antidepressiva bei Schlaflosigkeit gehört die Blockierung wachfördernder Neurotransmitter, wie Acetylcholin, Histamin, Noradrenalin, Serotonin und Dopamin, um den Schlaf zu verbessern. Antidepressiva wie Trazodon und Nefazodon können bei der Therapie von Schlafstörungen und depressionsbedingter Schlaflosigkeit eine vorteilhafte Wirkung zeigen (31,46).

Hypnotisch wirkende Medikamente sollten nur bei akuten Schlafproblemen eingesetzt werden, da sie starke Nebenwirkungen aufzeigen, zur Sucht führen können und damit verbundene Entzugserscheinungen hervorrufen können. Diese Therapien wirken vorwiegend auf die Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Rezeptoren und üben ihre Wirkung auf die Benzodiazepin-Stelle der Rezeptoren aus, wodurch die Wirkung von GABA auf die Neurotransmission gehemmt wird (31,46).

Das Hormon Melatonin spielt eine zentrale Rolle bei der Regulierung des zirkadianen Schlaf-/Wachzyklus. Da die endogene Sekretion mit dem Alter abnimmt, kann eine Melatoningabe zu einer Verbesserung der Schlafstörungen führen (31,46).

4.4.4 **Depressive Verstimmungen**

Die First-line Therapie depressiver Episoden stellen Psychotherapie, Antidepressiva oder eine Kombination beider dar. Die Behandlung sollte auf die Präferenz der Patientin und den Schweregrad der Symptome abgestimmt werden (33).

Es stehen mehrere Formen der Psychotherapie für postmenopausale Frauen zur Verfügung. Dazu zählen unter anderem die kognitive Verhaltenstherapie, die interpersonelle Therapie und die psychodynamische Psychotherapie (33).

Bei der Behandlung von Depressionen sind Antidepressiva, wie Fluoxetin, Citalopram, Escitalopram, Sertralin und Paroxetin Mittel der ersten Wahl. Nach Beginn der Therapie kann es 6-8 Wochen dauern, bis die Wirkung vollständig eintritt. Um eine bessere

Wirksamkeit zu erreichen, wird die Dosierung oft titriert verabreicht, wobei etwa einmal monatlich eine Erhöhung erfolgt. Unerwünschte Nebenwirkungen können gastrointestinale Störungen, Nervosität oder Kopfschmerzen sein und auch sexuelle Störungen werden beschrieben (33,47).

Es gibt Hinweise, dass eine MHT bei depressiven Verstimmungen in der Perimenopause eine potentielle antidepressive Wirkung, ähnlich der von klassischen Antidepressiva, aufweisen kann. Ergebnisse aus Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass eine ET in den Wechseljahren entweder einen neutralen oder positiven Effekt auf die Stimmung hat. Es wurde jedoch beobachtet, dass die positiven Effekte von Estradiol nur dann auftreten, wenn die ET unmittelbar nach dem Ende der ovariellen Aktivität verabreicht wird. Die ET ist also als Behandlung von depressiven Verstimmungen bei postmenopausalen Frauen unwirksam (32).

Trotz des möglichen antidepressiven Effekts von Estradiol, wird eine ET jedoch nicht als alleinige Therapie bei Depression empfohlen, sondern nur bei gleichzeitig anderen vorhandenen menopausalen Symptomen, wie VMS. Antidepressiva bleiben die First-line-Therapie für Patientinnen mit depressiven Verstimmungen (32).

5 Hormonersatztherapie

5.1 Geschichte und Entwicklung

Die Geschichte der MHT begann bereits in den Jahren 1940 bis 1970. Die mit der Menopause assoziierten klinischen Symptome wurden als Hormonmangelsyndrom identifiziert, das neben Hitzewallungen und Vaginalatrophie auch andere chronische Erkrankungen wie Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, Alzheimer umfasste. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts ließ die „Food and Drug Administration“ (FDA) erstmals ein nicht-synthetisches Östrogenprodukt, Premarin, zur Behandlung von Hitzewallungen zu. Premarin wurde aus dem Urin trächtiger Stuten gewonnen und wurde vermarktet, um das Östrogen einer Frau oral zu ersetzen (8,48,49).

Ein 1966 veröffentlichtes Buch von Robert Wilson („Feminine Forever“) förderte den Einsatz der Östrogentherapie und beschrieb sie als eine Möglichkeit, die Wechseljahre zu eliminieren und eine Frau „für immer weiblich“ zu machen. Wilson bezeichnete Östrogen als „eine der größten biologischen Revolutionen in der Geschichte der Zivilisation“ wodurch sich der Umsatz von Premarin zwischen 1967 und 1975 verdreifachte. Viele Jahre lang war die Hormontherapie die First-Line Therapie für Frauen, die unter menopausalen Symptomen litten. Sie wurde zunächst zur kurzfristigen Behandlung der Symptome verschrieben, nachdem sie aber besser erforscht wurde, verwendete man sie auch über längere Zeit, mit dem Ziel Frauen jung zu halten (8,48–50).

In den 1970er Jahren erfolgte ein starker Rückgang in der Anwendung der ET, nachdem Berichte über ein 4-14fach erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome mit der ET in Verbindung gebracht wurden. In den 1980er Jahren entdeckten Forscher jedoch, dass eine Verringerung der Östrogendosis und Zugabe von Progesteron zur ET das Risiko für Endometriumkarzinome signifikant senken könnte. Die EPT wurde Frauen mit intaktem Uterus empfohlen und löste eine erneute Begeisterung für die MHT-Behandlung aus. Zunächst wurde die MHT von der FDA nur zur Behandlung von Hitzewallungen zugelassen. In den folgenden Jahren entdeckte man auch die schützende Wirkung der ET gegen Osteoporose und koronare Herzkrankheiten (8,48,49).

Die wichtigste Studie zur potentiellen schützenden Wirkung einer ET gegen koronare Erkrankungen, war die „Nurses' Health Study“, eine prospektive Beobachtungsstudie, mit 121.700 Frauen im Alter von 30 bis 55 Jahren, die eine Hormontherapie einnahmen. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sowie des Risikos für tödliche Ereignisse, insbesondere bei Frauen mit

koronaren Risikofaktoren. Diese Erkenntnisse der günstigen Auswirkung für menopausale Frauen führten dazu, dass die Hormontherapie vermehrt in der Krankheitsprävention zum Einsatz kam und zahlreiche neue Hormonpräparate entwickelt wurden (48,49,51,52).

Zu Beginn des 21. Jahrhunderts wurden zwei große prospektive, randomisierte Studien zur Wirkung der Hormontherapie veröffentlicht, woraufhin die Beliebtheit dieser einen neuerlichen Einbruch erfuhr. Ziel dieser beiden Studien war es, die angeblichen positiven Effekte der systematischen Gabe einer Hormonersatztherapie an postmenopausalen Frauen zu beweisen beziehungsweise zu widerlegen (49,51).

Die erste Studie, die „Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study“ (HERS), war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie zur Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen. In diese Studie wurde 2736 postmenopausale Frauen eingeschlossen und entweder mit dem Medikament oder einem Placebo behandelt. Ziel der Studie war die Untersuchung, ob eine tägliche Behandlung mit 0,625mg konjugiertem Östrogen (CEE) und 2,5mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen mit einer bereits bestehenden koronaren Herzkrankheit, reduzieren kann. Im ersten Jahr der Behandlung zeigte sich ein Anstieg der kardiovaskulären Ereignisse innerhalb der Hormongruppe, während im zweiten Jahr und in den folgenden Jahren eine positive Entwicklung durch die Behandlung beobachtet werden konnte. Nach vier Jahren Nachbeobachtung wurde kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden (8,49).

Die zweite große klinische Studie zur Hormontherapie war die so genannte „Women's Health Initiative“ (WHI), die bisher größte randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie. Sie sollte den Effekt der MHT auf die häufigsten Todesursachen und Beschwerden, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs und Osteoporose, bei postmenopausalen Frauen untersuchen. (8,48,49).

Tabelle 2 fasst absolutes Risiko und Nutzen der kombinierten MHT laut WHI-Studie zusammen.

Tabelle 2: Absolutes Risiko und Nutzen der kombinierten MHT laut WHI-Studie. Inzidenz in Ereignissen pro 10.000 Frauen/Jahr (51).

	MHT	Placebo	
Kardiovaskuläre Ereignisse	37	30	+7
Brustkrebs	38	30	+8
Cerebrovaskuläre Ereignisse	29	21	+8
Tiefe Beinvenenthrombosen	34	16	+18
Endometriumkarzinome	5	6	-1
Kolorektale Karzinome	10	16	-6
Hüftfrakturen	10	15	-5
Wirbelkörperfrakturen	9	15	-6

(51).

Zwischen 1993 und 1998 wurden 161.809 postmenopausale Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren randomisiert. Der erste Teil der Studie umfasste 16.608 Frauen mit intaktem Uterus. Die Teilnehmerinnen wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt. Die Hormongruppe wurde täglich mit 0,625 mg CEE in Kombination mit 2,5mg MPA behandelt, während die Kontrollgruppe ein Placebo erhielt. Dieser Teil der Studie wurde Anfang 2002, nach 5 Jahren Beobachtungszeitraum, abgebrochen, da es zu einem Anstieg des Risikos für Brustkrebs, kardiovaskuläre Ereignisse, Schlaganfälle und Lungenembolien kam. Es zeigten sich jedoch auch Vorteile bei den Teilnehmerinnen, die eine Kombinationstherapie erhielten. Zu diesen zählten ein geringeres Risiko für Darmkrebs und eine geringere Inzidenz von Frakturen (siehe Tabelle 2). Die Daten wurden in den Medien verbreitet, was Panik unter den MHT-Anwenderinnen auslöste, wodurch neue Richtlinien zur Verschreibung einer MHT notwendig wurden (8,36,48,49).

Der zweite Teil der WHI-Studie umfasste 10.789 Frauen nach Hysterektomie. In diesem Teil wurde der Behandlungsgruppe nur 0,625mg Östrogen verabreicht, während die Kontrollgruppe wiederum ein Placebo erhielt. Auch dieser Teil der Studie wurde frühzeitig nach 6,8 Jahren Beobachtungszeit eingestellt. In dieser Gruppe zeigte sich kein Einfluss von Östrogenen auf die Inzidenz von koronarer Herzkrankheit, es kam jedoch zu einem erhöhten Schlaganfallrisiko bei den Teilnehmerinnen dieses Teil der Studie. Zudem wurde bei Frauen, die nur Östrogene einnahmen, ein niedrigeres Risiko für Brustkrebs beobachtet. Das bestätigt, dass das Brustkrebsrisiko hauptsächlich auf eine Kombinationstherapie mit Östrogenen und Gestagenen zurückzuführen ist. Es ist jedoch nicht sicher, ob diese Wirkung auf alle Arten von Gestagenen zutreffend ist, da es

Hinweise gibt, dass natürliches Progesteron bzw. damit verwandte Gestagene weniger schädliche Wirkung auf das Brustgewebe aufweisen (48,49,53).

Viele Experten äußerten jedoch ein Problem bei der Verallgemeinerung der Ergebnisse der WHI-Studie, weshalb die Meinungen zu dieser sehr kontrovers sind. Einer der Kritikpunkte ist, dass das durchschnittliche Alter der Teilnehmerinnen 63 Jahre betrug, was signifikant höher ist als das normale Durchschnittsalter, in dem eine Frau in die Menopause kommt und mit einer Hormonersatztherapie beginnt. Die Mehrheit der Frauen beginnt eine Hormontherapie zum Zeitpunkt der Wechseljahre, also im durchschnittlichen Alter von 52 Jahren. Daher stellt sich die Frage, wie sich die Ergebnisse bei Frauen in diesem Alter verändern könnten. Zudem steigt mit zunehmendem Alter der Frauen das natürliche Risiko eines Myokardinfarkts oder thromboembolischer Ereignisse, wodurch es schwierig ist, die zugrundeliegende Ursache für das in der WHI-Studie beobachtete erhöhte Risiko zu bestimmen. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass das verwendete Hormonpräparat entweder oral 0,625mg CEE alleine oder in Kombination mit 2,5mg MPA war, was die Fähigkeit einschränkt, Schlussfolgerungen bezüglich anderer Präparate, unterschiedlicher Verabreichungsarten oder unterschiedlichen Dosen zu ziehen (48,49,51).

Die Geschichte der MHT über die Jahre zeigt einen Trend mit zwei Spitzen: einen ersten Anstieg in den 1960er Jahren und einen zweiten in den Jahren vor Veröffentlichung der Daten der WHI-Studie. Nach Veröffentlichung der WHI-Studie kam es in vielen Ländern zu einem starken Rückgang der MHT-Anwendung (8).

Heute wird die Hormonersatztherapie bei Frauen zur Behandlung von menopausalen Symptomen eingesetzt, die die Lebensqualität beeinträchtigen. Laut „North American Menopause Society“ ist die Hormontherapie immer noch die wirksamste Behandlung von VMS und GSM, sowie bei der Prävention von Osteoporose und osteoporotischen Frakturen. Die Risiken hängen von der Art der Verabreichung, der Dosis, der Dauer der Anwendung und dem Zeitpunkt des Beginns der Therapie ab (26,48,51).

5.2 Indikationen für eine MHT

Die MHT stellt für Frauen, die an mäßigen bis schwere klimakterische Symptome leiden, die effizienteste Therapie dar und ist für Folgendes indiziert: (2). Eine MHT ist für Folgendes indiziert:

- Bei Frauen mit einer vorzeitigen/frühen Menopause (prämatüre Ovarialinsuffizienz) und ohne Kontraindikationen „zumindest bis zum durchschnittlichen Alter der natürlichen Menopause“ (2).
- Bei der Behandlung mäßiger bis schwerer klimakterischer Beschwerden wie VMS, GSM und psychischen Symptomen.
- Zur Prävention der Osteoporose und damit verbundenen osteoporotischen Frakturen (2,54,55).

Frauen mit intaktem Uterus, die mittels systemischer oder transdermaler Östrogentherapie therapiert werden, sollten zusätzlich mit Gestagen behandelt werden, um den Schutz des Endometriums zu gewährleisten. Eine uneingeschränkte systemische Wirkung von Östrogenen auf das Endometrium erhöht das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinom, weshalb der Zusatz von Gestagenen zur endometrialen Protektion notwendig ist. Bei einer lokalen Östrogengabe in einer niedrigen Dosierung, beispielsweise bei der vaginalen Atrophie, ist Gestagen nicht zwingend erforderlich (26,56,57).

5.3 Kontraindikationen

Tabelle 3: Absolute und relative Kontraindikationen der MHT (1,58).

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Ungeklärte vaginale Blutungen • Akute tiefe Venenthrombose (TVT) oder Lungenembolie (PE) • St.p. TVT oder PE • Akuter oder St.p. arterielle thromboembolische Erkrankung (Insult, Myokardinfarkt) • Bekannte Thrombophilie-Erkrankung • Bekannte Leberfunktionsstörung oder Lebererkrankung • Mammakarzinom • Endometriumkarzinom • Östrogen- oder Progesteronabhängige Neoplasien • Bekannte/vermutete Schwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertriglyceridämie • Gallenblasenerkrankungen • Hypoparathyreoidismus • Hohes Risiko für Herzerkrankungen (einschließlich arterielle Hypertonie) • Mittleres bis hohes Risiko für ein Mammakarzinom • Endometriose • Uterusmyome • Meningeom • Asthma • Diabetes mellitus • Migräne • Systemischer Lupus erythematoses • Epilepsie • Porphyrrie • Hepatische Hämangiome • Längere Immobilisation

Mammakarzinome und Endometriumkarzinome stellen absolute Kontraindikationen für eine MHT dar, da es durch eine MHT zu einer deutlichen Erhöhung des Karzinomrisikos kommt. Eine weitere absolute Kontraindikation sind akute thromboembolische Erkrankungen. Eine Therapie mit Östrogenen und Gestagenen erhöht das Risiko für VTEs, sie sollte daher bei Auftreten einer tiefen Venenthrombose abgesetzt werden. Daher ist bei kardiovaskulären Erkrankungen und längerer Immobilisation beispielsweise infolge eines Traumas oder einer Operation, bei einer MHT aufgrund des erhöhten Thromboserisikos besondere Vorsicht geboten. Östrogene können die Leberfunktion beeinträchtigen, einen starken Anstieg der Triglyceride bewirken und es können sich unter Einnahme einer MHT benigne Lebertumoren entwickeln, weshalb eine MHT bei Lebererkrankungen und Fettstoffwechselstörungen ebenso kontraindiziert ist. Gallenwegserkrankungen und Diabetes mellitus zählen ebenso zu relativen Kontraindikationen. Eine MHT kann die Insulinsensitivität verändern und damit auch die notwendige Dosis an Antidiabetika.

Endometriose und Uterusmyome sind östrogenabhängig, weshalb diese beiden Erkrankungen eine relative Kontraindikation darstellen. Eine Endometriose kann unter einer MHT symptomatisch werden, weswegen bei entsprechender Indikation die Östrogendosis möglichst geringgehalten werden sollte und eine Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie angewendet werden sollte. Das gleiche gilt für Uterusmyome, da es unter einer niedrig dosierten Östrogen-Gestagen-Therapie zu keiner Vergrößerung der Myome kommt (1,3,4,58). Weitere absolute und relative Kontraindikationen werden in Tabelle 5 zusammengefasst.

5.4 Unerwünschte Wirkungen

Tabelle 4: Unerwünschte Wirkungen, die bei 5-10% der Frauen unter MHT auftreten (3).

Östrogen	Gestagen
<ul style="list-style-type: none"> • Mastalgie • Rasche Gewichtszunahme • Ödeme • Kopfschmerzen • Wadenkrämpfe, schwere Beine • Gastrointestinale Beschwerden • Übelkeit • Reizbarkeit • Hyperpigmentierung • Mukorrhö • Mastopathie • Cholestase 	<ul style="list-style-type: none"> • Mastalgie • Langsame Gewichtszunahme • Ödeme • Müdigkeit • Schwere Beine • Abdominale Krämpfe • Schmierblutungen • Dysmenorrhö • Depressive Verstimmung • Seborrhöe, Hirsutismus • Trockene Scheide, Dyspareunie

Nebenwirkungen wie Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen usw. treten oftmals zu Beginn einer MHT auf und entstehen oftmals aufgrund einer zu hohen Dosierung. Eine häufige Nebenwirkung stellt die Gewichtszunahme dar. Östrogene bewirken eine Rehydrierung, wodurch es zu einer Gewichtszunahme kommt. Gestagene wiederum steigern den Appetit, weshalb sie ebenso eine Rolle bei der Gewichtszunahme spielen. Während des einnahmefreien Intervalls kommt es oft, aufgrund der Vasokonstriktion, die in Folge des Östrogenabfalls auftritt, zu Kopfschmerzen (3).

Eine weitere unerwünschte Nebenwirkung können Blutungsstörungen darstellen. Leichte irreguläre Blutungen sind keine Seltenheit unter einer zyklischen oder kontinuierlichen

kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapie. Blutungen können zyklisch, also in den Einnahmepausen und als Zusatzblutungen in Form von Spottings, Durchbruchblutungen oder vorzeitigen Abbruchblutungen auftreten. Unerwünschte Blutungen sind bei 75% der Patientinnen der Grund, warum sie innerhalb von 3 Jahren die MHT beenden. Abnormale Blutungen sollten immer abgeklärt werden, da es sich um Myome, Hyperplasien oder sogar Neoplasien handeln könnte. Bevor eine weiterführende Diagnostik durchgeführt wird, sollte jedoch überprüft werden, ob es möglicherweise zu Einnahmefehlern bei der MHT gekommen ist (1,3).

5.5 Dosierung

Tabelle 5:Empfohlene Dosierungen der Östrogene und Gestagene für die Hormonsubstitution (3)

Östrogene	Gestagene
<p>Oral</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,5 – 1 mg Estradiol • 0,5 – 1mg Estradiolvalerat • 0,3-0,625mg konjugierte Östrogene • 1 – 4mg Estriol <p>Transdermal</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,025-0,05mg Estradiol (Pflaster) • 0,5 – 1mg Estradiol (Gel) <p>Intranasal</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 – 300mg Estradiol <p>Vaginal</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,5mg Estriol • 0,025mg Estradiol <p>Intramuskulär</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4mg Estradiolvalerat 	<p>Oral</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200-300mg Progesteron • 2mg Chlormadinonacetat • 1mg Cyproteronacetat • 5 – 10mg Medroxyprogesteronacetat • 5mg Medrogeston • 10 – 20mg Dydrogesteron • 0,7 – 1mg Norethiseronacetat • 0,075mg Levonorgestrel <p>Transdermal</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,25mg Norethisteronacetat

Das therapeutische Ziel der Hormontherapie sollte die niedrigste effektive Östrogendosis sein, die mit den Behandlungszielen, dem Nutzen und den Risiken für die Patientin vereinbar ist (1).

Um den unerwünschten Wirkungen der systemischen Östrogentherapie auf den Uterus entgegenzuwirken, muss eine angemessene Gestagendosis dem Östrogen hinzugefügt werden. Die Dosierung der MHT sollte immer individuell angepasst werden und sowohl von den Risikofaktoren, als auch vom Stadium des Klimakteriums und Dauer des Östrogenmangels abhängig sein (3,56).

Die effektiven Dosen, die typischerweise bei einer systemischen Östrogentherapie verwendet werden, liegen täglich zwischen 0,5-1mg oralem mikronisierten Estradiol, 0,5-1mg oralem Estradiolvalerat beziehungsweise 0,3-0,625mg oralen konjugierten Östrogenen. Bei der transdermalen Applikation werden Dosierungen zwischen 0,025-0,05mg Estradiol (Pflaster) und 0,5-1mg Estradiol (Gel) verwendet (1).

Niedrig dosierte Östrogene müssen oftmals länger eingenommen werden, um eine maximale Wirkung bei der Therapie von VMS zu erreichen. Niedrigere MHT-Dosen können ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil als Standarddosen aufweisen und haben im Allgemeinen weniger unerwünschte Wirkungen (56).

Die Gestagendosis ist von der Potenz des Gestagens abhängig und variiert je nach Östrogendosis. Typischerweise beginnt man mit der niedrigsten effektiven Dosis von etwa 1,5mg Medroxyprogesteronacetat, 0,1mg Norethisteronacetat, 0,5mg Drospirenon, 10mg Dydrogesteron oder 100mg mikronisiertem Progesteron (3,56).

5.6 Therapiedauer

Die Entscheidung über die Dauer der MHT sollte in Abhängigkeit von den persönlichen Präferenzen der Patientinnen, den potenziellen Vorteilen und Risiken und der Entscheidung, ob eine MHT aus präventiven Gründen oder zur Verbesserung der Lebensqualität und Minderung der Symptome begonnen wird, getroffen werden. Prinzipiell sollte solange therapiert werden, wie klinische Symptome bestehen und kein Grund zum Absetzen der MHT gegeben ist. Kriterien für das Absetzen einer MHT sind allergische Reaktionen, die Verstärkung einer Migräne, Übelkeit, Ikterus, Gallenbeschwerden, eine tiefe Venenthrombose, bevorstehende endokrine Untersuchungen oder bevorstehende Operationen, sowie unklare uterine Blutungen (1,26).

Frauen mit POI, früher natürlicher oder induzierter Menopause oder mit operativer Menopause vor dem 45. Lebensjahr und die sonst geeignete Kandidatinnen für eine MHT sind, wird ein früher Beginn der MHT empfohlen. Die Therapie sollte mindestens bis zum

mittleren Alter der Menopause (etwa 52 Jahre) dauern. Diese Empfehlung basiert auf Beobachtungsstudien zur potenziellen Prävention von Risiken im Zusammenhang mit einem frühen Östrogenmangel in Bezug auf KHK, Osteoporose, sexuelle Dysfunktion, vulvovaginaler Atrophie und verringerter kognitiver Fähigkeiten. Bei der Entscheidung über die Therapiedauer der MHT sollte das persönliche und familiäre Risiko der Frau für Brustkrebs, KHK, VTE und Schlaganfall evaluiert und auch die „Timing Hypothese“ bei der Diskussion über die Therapiedauer berücksichtigt werden. Ein Beginn der MHT bei Frauen zwischen 50 und 60 Jahren (sogenanntes „Window of Opportunity“) verringert das Risiko für Herzkrankheiten und die Gesamtmortalität, während eine Behandlung mehr als 10 Jahre nach Einsetzen der Menopause oder bei Frauen ab 60 Jahren mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist. Indikation für eine verlängerte Einnahmedauer ist die Prävention von Osteoporose und damit verbundene osteoporotische Frakturen (2,26).

Zu Beginn einer MHT sollten alle sechs bis acht Wochen engmaschige Kontrollen durchgeführt werden und die Indikation und das Risikoprofil jährlich vom Facharzt evaluiert werden. Bei Besserung oder Sistieren der Beschwerden sollte ein Absetzen der MHT nach etwa drei bis fünf Jahren diskutiert werden, wobei das Absetzen möglichst ausschleichend erfolgen soll. Die Entscheidung, ob eine systemische MHT bei Frauen über 60 Jahren fortgesetzt wird, sollte nach angemessener Bewertung der medizinischen Risiken und Beratung über potenzielle Vor- und Nachteile der MHT unter laufender Überwachung getroffen werden (2,26).

5.7 Darreichungsformen

Zur Behandlung klimakterischer Beschwerden können orale, sowie nicht-orale Verabreichungswege verwendet werden. Zu den nicht-oralen Applikationsformen zählen transdermale, intranasale und intrauterine Systeme sowie die lokale Applikation und die intramuskulären Injektionen. Nicht-orale Verabreichungswege bieten möglicherweise Vorteile, da sie den hepatischen First-Pass-Effekt umgehen und somit eine höhere Bioverfügbarkeit aufweisen können.

Oral verabreichte Hormone durchlaufen den First-Pass-Mechanismus und werden zunächst in der Leber metabolisiert, wodurch es zu einer verstärkten Elimination von LDL und gleichzeitig zu einer Erhöhung des HDL-Spiegels kommt, sodass ein antiatherogener Effekt erzielt werden kann (1).

Gleichzeitig kommt es durch den First-Pass-Effekt an der Leber zu Veränderungen. Oral verabreichte Hormone beeinflussen die Gerinnungskaskade, was die Thromboseneigung erhöht. Außerdem kommt es zum Anstieg der Plasmatriglyceride (Gefäßschäden) und des Renin-Angiotensin-Systems (Hypertonie) (1,26,27).

Die transdermale Verabreichung wird bei Unverträglichkeit der oralen Behandlung, bei Veränderung der Leberfunktion, bei Hypertriglyceridämie, bei Diabetes mellitus und bei einem Risiko für thromboembolische Erkrankungen bevorzugt. Die transdermale Applikation einer MHT ist in ihrer Wirksamkeit gleichwertig wie orale Verabreichungsformen. Die Applikation mittels Pflaster oder Gelen über die Haut kann sogar von großem Vorteil sein. Transdermale Systeme umgehen den First-Pass-Effekt der Leber, wodurch es zu keiner unerwünschten Stimulierung hepatischer Gerinnungsfaktoren, des Renin-Angiotensin-Systems und Anstieg der Triglyceride kommt. Daher sind transdermale Applikationsformen insbesondere bei Patientinnen mit Leber-, Gallenblasen- oder Herzgefäßerkrankungen indiziert. Zudem führt eine transdermale Applikation zu einer gleichmäßigen Abgabe der Hormone, wodurch es zu keinen Hormonspitzen, wie bei einer oralen Verabreichung, kommt. Auf der Grundlage von Beobachtungsstudien wurde die transdermale Östrogentherapie zudem nicht mit einem erhöhten Risiko für VTE oder Schlaganfälle in Verbindung gebracht und gilt deshalb bei Frauen mit bestimmten Risikofaktoren wie Adipositas als sicherer (1,59).

Nachteile der transdermalen Systeme sind, dass es möglicherweise zu einer Allergie gegen den Klebstoff des Pflasters kommt und sie bei Hauterkrankungen nicht eingesetzt werden können. Ein weiterer Nachteil sind mögliche Probleme bei der Anwendung der Pflaster. Resorptionsstörungen durch starkes Schwitzen oder wiederholtes Abgehen und Ankleben der Pflaster können, infolge niedriger Hormonspiegel, zu neuerlichen Beschwerden führen (1).

Bei der nasalen Applikation kommt es zu einer raschen Aufnahme des Estradiols über die Nasenschleimhaut und bereits nach etwa 10-30 Minuten ist der maximale Serumspiegel erreicht. Auch bei dieser Art der Verabreichung kann der First-Pass-Effekt umgangen werden. Respiratorische Infekte oder Allergien können die Resorption jedoch beeinträchtigen. Weiters kann die nasale Applikation eine Reizung der Nasenschleimhäute bewirken (1).

Die intramuskuläre Injektion wird von vielen Patientinnen bevorzugt, da sie eine hohe Wirksamkeit aufweist und die Frauen nicht täglich Tabletten einnehmen müssen. Die Injektion bietet eine lange Wirksamkeit von etwa 2-3 Wochen und sie bewirkt hohe Hormonspiegel, die langsam abfallen. Eine seltene Komplikation der intramuskulären Applikation können Spritzenabszesse darstellen (1).

Die lokale Applikation umfasst sowohl estradiolhaltige Präparate als auch Estriol. Die lokale Östrogentherapie findet hauptsächlich bei der vulvovaginalen Atrophie ihre Anwendung. Die lokale Verabreichung ermöglicht eine Vermeidung des hepatischen Metabolismus, sodass es nahezu zu keiner systemischen Wirkung kommt und die Nebenwirkungen minimiert werden können. Zudem hat es keinerlei Auswirkung auf das Endometrium, sodass eine Zugabe von Progesteron zur Vorbeugung einer Endometriumhyperplasie nicht notwendig ist. Präparate zur lokalen Anwendung sind in Form von vaginalen Cremes, Tabletten oder Ringen erhältlich (1,21,26).

5.8 Präparate Österreich

5.8.1 Östrogenpräparate

Tabelle 6: Östrogenpräparate lt. Austriacodex (60,61).

Präparat	Einheiten	Östrogengehalt
Oral		
Estrofem Filmtbl.	28	1mg/2mg Estradiol
Ovestin Tabletten	28	1mg Estriol
Progynova mite Dragees	20	1mg Estradiolvalerat
Lokal		
Ovestin Creme		0,5mg Estriol
Ovestin Ovula		0,5mg Estriol
Linoladiol Estradiol Emulsion		0,2mg Estradiol
Transdermal		
Estrogel Gel		0,75mg Estradiol
Climara transdermales Pflaster	1x wöchentlich	50µg Estradiol/24h
Estradot transdermales Pflaster	2x wöchentlich	37,5µg/50µg/75µg Estradiol/24h

Eine alleinige Östrogentherapie ohne Gestagenzusatz ist bei hysterektomierten Frauen indiziert. Zur Östrogenmonotherapie, als auch zur Kombinationstherapie sind in Österreich Präparate mit den Wirkstoffen Estradiol, Estriol und Estradiolvalerat zugelassen. Die Wirkstoffe stehen in verschiedenen Dosierungen und Applikationsformen zur Verfügung. Zur oralen Einnahme sind Tabletten mit je 1mg oder 2mg Estradiol, 1mg Estriol oder 1mg Estradiolvalerat erhältlich. Zur lokalen Behandlung von Östrogenmangelsymptomen stehen Cremes oder Ovula mit 0,5mg Estriol oder 0,2mg Estradiol zur Verfügung. Für die transdermale Applikation sind Pflaster mit Estradiol in verschiedenen Dosierungen zugelassen, sowie Estrogel Gel mit 0,75mg Estradiol (1,60,61).

5.8.2 Gestagenpräparate

Tabelle 7: Gestagenpräparate lt. Austriacodex(60,61).

Präparat	Einheiten	Gestagengehalt
Oral		
Arefam Weichkapseln		200mg Progesteron
Duphaston Filmtbl.		10mg Dydrogesteron
Utrogestan Kapseln		100mg Progesteron
Orgametril Tbl.		5mg Lynestrenol
Lokal		
Mirena Intrauterinpessar	Alle 5 Jahre	20µg Levonorgestrel/24h
Levosert Intrauterinpessar	Alle 6 Jahre	20µg Levonorgestrel/24h
Cyclogest Vaginalsupp.		400mg Progesteron

Im Klimakterium kommt es infolge einer zunehmenden Corpus-luteum-Insuffizienz bzw. anovulatorischen Zyklen und einem damit verbundenen ungehinderten Östrogeneinfluss zu einem erhöhten Risiko einer Endometriumhyperplasie. Eine zyklische Gestagengabe senkt das Risiko und verbessert zudem die Zykluskontrolle. Zusätzlich ist bei Frauen mit intaktem Uterus, die eine Östrogentherapie erhalten, eine zusätzliche Gestagengabe zur endometrialen Protektion notwendig (1).

Zur oralen Gestagenmonotherapie stehen in Österreich aktuell Präparate mit 200mg oder 100mg Progesteron, 10mg Dydrogesteron und 5mg Lynestrenol zur Verfügung. Für die lokale Anwendung sind zwei Intrauterinpessar mit Levonorgestrel, sowie Vaginalsuppositorien mit 400mg Progesteron erhältlich. Für eine Kombinationstherapie mit Östrogenen sind zudem Norethisteronacetat, Drospirenon, Cyproteronacetat, Dydrogesteron und Dienogest zugelassen (1,3,60,61).

5.8.3 Sequenzpräparate

Tabelle 8: Sequenzpräparate lt. Austriacodex (60,61).

Präparat	Zyklus	Östrogengehalt	Gestagengehalt
Oral			
Femoston Filmtbl.	28	14x2mg Estradiol 14x2mg Estradiol	14x10mg Dydrogesteron
Femoston mite Filmtbl.	28	14x2mg Estradiol 14x2mg Estradiol	14x10mg Dydrogesteron
Trisequens	28	12x2mg Estradiol 10x2mg Estradiol 6x1mg Estradiol	1mg Norethisteronacetat

Sequenzpräparaten sind Präparate mit einer entweder gleichbleibenden oder wechselnden kontinuierlichen Östrogendosis, zu welcher sequentiell Gestagene zugegeben werden. Bei Frauen, die regelmäßige zyklische Blutungen akzeptieren, können Sequenzpräparate bis nach dem 65. Lebensjahr verordnet werden. Die Blutungen werden im Laufe der Zeit meist deutlich schwächer oder sistieren (1,3,60,61).

5.8.4 Kombinationspräparate

Tabelle 9: Kombinationspräparate lt. Austriacodex (60,61).

Präparat	Einheiten	Östrogengehalt	Gestagengehalt
Oral			
Activelle Filmtbl.	28	0,5mg/1mg Estradiol	0,1mg/0,5mg Norethisteronacetat
Femoston conti Filmtbl.	28	0,5mg/1mg Estradiol	2,5mg/5mg Dydrogesteron
Kliogest Filmtbl.	28	2mg Estradiol	1mg Norethisteronacetat
Velbienne Filmtbl.	28	1mg Estradiolvläerät	2mg Dienogest
Transdermal			
Estalis transderm.Pflaster	2x wöchentlich	50µg Estradiol/24h	250µg Norethisteronacetat/24h

Bei der Kombinationstherapie werden die Östrogen- und Gestagenpräparate kontinuierlich, also ohne Unterbrechung, und in gleichbleibenden Dosierungen eingenommen. Eine

Kombinationstherapie ist bei postmenopausalen Frauen, die eine langfristige Amenorrhöe wünschen, indiziert. Das Gestagen bewirkt durch seinen antiproliferativen Effekt eine Aufhebung der proliferativen Wirkung der Östrogene am Endometrium. Anfangs kann es bei der Kombinationstherapie zu unregelmäßigen Durchbruchblutungen kommen, nach einiger Zeit wird jedoch das Endometrium atrophisch und eine Amenorrhö tritt ein (1,3,60,61).

5.8.4.1 Tibolon

Tabelle 10: Sonstige in Österreich zur MHT zugelassene Präparate (60,61).

Präparat	Einheiten	Wirkstoff
Oral		
Liviel Tabletten	28/84	2,5mg Tibolon
Tilorin Tabletten	28/84	2,5mg Tibolon

Eine weitere in Österreich zugelassene Therapieoption stellen Präparate mit 2,5mg Tibolon dar. Tibolon ist ein synthetisch hergestelltes Medikament, dessen Metaboliten ähnliche Eigenschaften wie Östrogene, Androgene und Progesteron aufweisen. Studien zeigen, dass die Wirksamkeit von Tibolon, bezogen auf VMS, mit der einer MHT vergleichbar ist. Zudem kommt es unter einer Tibolontherapie seltener zu Uterusblutungen im Vergleich zu einer MHT. Allerdings kann es eine Therapie mit Tibolon ähnlichen Veränderungen im Brust- und Endometriumgewebe wie eine MHT bewirken. Studien weisen darauf hin, dass Tibolon das Risiko für Brustkrebs und eine Endometriumhyperplasie erhöhen kann. Es gibt keine Hinweise, dass sich Tibolon in Bezug auf die langfristige Sicherheit von einer MHT unterscheidet, weshalb sie nicht sicherer ist als eine konventionelle MHT mit Östrogenen und Gestagenen (62,63).

5.9 Nutzen und Risiken

Tabelle 11: Nachgewiesene, wahrscheinliche und ungeklärte Auswirkungen der Hormontherapie (3).

Vor- und Nachteile der Hormonsubstitution	Wirkung
Günstige Wirkungen nachgewiesen: Klimakterisches Syndrom Urogenitalsyndrom Osteoporose Kolonkarzinom	Rasche Besserung bei 70-80% Rasche Besserung Zunahme der Knochendichte um 2-5% jährlich, Abnahme des Frakturrisikos um 25-50% Abnahme des Risikos um 20-30%
Auswirkungen nicht geklärt: Kardiovaskuläre Erkrankungen Kognitive Störungen, M.Alzheimer	Bei frühzeitiger Anwendung günstiger Effekt Nicht geklärt
Ungünstige Wirkungen wahrscheinlich: Mammakarzinom Gallenblasenerkrankungen	Erhöhung des relativen Risikos um 35% Erhöhung des relativen Risikos um 40%
Ungünstige Wirkungen nachgewiesen: Endometriumkarzinom Venöse thromboembolische Erkrankungen	Erhöhung des relativen Risikos bei langfristiger Östrogenmonotherapie auf das 10-fache, keine Risikozunahme bei Kombination mit Gestagenen Erhöhung des relativen Risikos auf das 2- bis 3-fache

5.9.1 Klimakterische Beschwerden

Östrogene, in der Kombination mit Gestagenen, stellen die wirksamste Behandlung für menopausenbedingte Beschwerden, wie VMS und deren mögliche Folgen, dar. Zu den Folgen zählen Konzentrationsschwierigkeiten, Reizbarkeit, verminderte Schlafqualität und eine damit verbundene verminderte Lebensqualität. Eine MHT ist der Goldstandard für die Linderung von VMS. Im Vergleich zu Placebo können Östrogene alleine oder in Kombination mit Gestagenen, die Häufigkeit von VMS um 75% pro Woche reduzieren. Auch die Schwere der Symptome kann durch eine MHT signifikant verringert werden

(6,26,56).

Zudem ist eine Östrogentherapie die wirksamste Behandlung von mittelschweren bis schweren Symptomen von GSM. Niedrig dosierte vaginale Östrogenpräparate gelten als sehr effektiv und sicher für die Therapie. Dazu zählen Cremes, Tabletten und Vaginalringe, die entweder Östradiol oder CEE enthalten. Eine zusätzliche Progesterontherapie ist bei einer lokalen Östrogentherapie nicht notwendig. Eine vaginale ET kann eine Harninkontinenz verbessern und zu einer Reduktion des Risikos von rezidivierenden Harnwegsinfekten führen (3,26,35,56). Laut Leitlinienprogramm der DGGG, SGGG und OEGGG sollte bei rezidivierenden Zystitiden „bei postmenopausalen Frauen vor Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention eine vaginale ET durchgeführt werden“ (35).

Eine Hormontherapie kann sich außerdem positiv auf Schlafstörungen bei menopausalen Frauen auswirken. Durch einen möglichen Effekt des Progesterons als GABA-Agonist, wirkt orales Progesteron leicht sedierend, ohne die kognitiven Funktionen am Tag zu beeinträchtigen (26,33).

Die klimakterischen Beschwerden menopausaler Frauen führen oft auch zu einer verminderten Lebensqualität. Frauen, die stark symptomatisch sind, zeigen in klinischen Studien eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität unter MHT. Der Wunsch nach einer höheren Lebensqualität veranlasst Frauen dazu, ein größeres Risiko in Kauf zu nehmen, um eine Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen (26,64).

Wie bereits in Kapitel 3.3.4 erwähnt, nimmt man an, dass ein Östrogenmangel bei der Entwicklung von depressiven Verstimmungen eine Rolle spielt. Durch die Östrogenwirkung nimmt die Serotoninaktivität zu, die Serotonin-Rezeptoren werden stimuliert und es kommt zu einer Hemmung des Serotoninabbaus. Aufgrund dieser Mechanismen wirken Östrogene aktivierend, euphorisierend sowie antidepressiv (1).

Nur einige Studien deuten darauf hin, dass eine MHT die Stimmung verbessern kann, andere wiederum nicht. Die Evidenz ist jedoch unzureichend, um den Einsatz einer MHT bei der Behandlung von depressiven Verstimmungen zu unterstützen (1,3,26,65).

5.9.2 Osteoporose

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch Verlust der Knochenmasse, Knochenstruktur und einem daraus resultierenden erhöhten Risiko für Knochenbrüche charakterisiert wird (1).

Risikofaktoren für Knochenbrüche sind sowohl ein erhöhter Knochenumsatz als auch eine niedrige Knochenmineraldichte. Zu den typischen Folgen der Osteoporose zählen Wirbelkörper-, Oberschenkel- und Rippenfrakturen (1,4,8).

Der östrogenabhängige Knochenabbau bei postmenopausalen Frauen lässt sich durch eine Hormontherapie verhindern. Sie ist in der Lage, den Knochenumbau zu reduzieren, die osteoklastenbedingte Knochenresorption zu hemmen und somit die Knochenmineraldichte zu erhöhen (8,26).

Die WHI war die erste randomisierte Studie, die eine Wirksamkeit der Hormontherapie auf das Risiko von Hüft- und Wirbelkörperfrakturen zeigte. Sowohl eine alleinige Östrogen- als auch eine Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie kann die Inzidenz von Hüftfrakturen um 34% reduzieren. Zudem zeigte sich bei Frauen, die eine Therapie mit Östrogen plus Gestagen erhielten, eine positive Wirkung auf die Knochenmineraldichte. Die der Hüfte stieg im ersten Jahr der Behandlung um durchschnittlich 1,7%, bis zum dritten Jahr um 3,7%. Verglichen mit der Placebogruppe, bei der es zu einem Verlust von 0,44% im ersten Jahr und einer Verbesserung von 0,14% im dritten Jahr kam (8,26,66).

Für menopausale Frauen, die zusätzlich an VMS leiden, jünger als 60 Jahre sind oder sich innerhalb von 10 Jahren nach Beginn der Menopause befinden, ist eine MHT, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, die wirksamste und wahrscheinlich am besten geeignete knochenaktive Therapie (2). Da die MHT jedoch mögliche Nebenwirkungen mit sich bringt und andere Mittel zur Osteoporoseprävention zur Verfügung stehen, sollte die MHT bei Frauen ohne zusätzliche klimakterische Symptome wie VMS, nicht Mittel der ersten Wahl sein (2,66,67).

5.9.3 Kardiovaskuläres System

5.9.3.1 Koronare Herzkrankheit

Die Mehrheit kardiovaskulärer Ereignisse tritt bei postmenopausalen Frauen auf. Mehrere Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass Patientinnen, die eine Hormontherapie einnehmen, ein vermindertes Risiko an kardiovaskulären Ereignissen haben. Auch geschlechtsspezifische Unterschiede in der klinischen Präsentation myokardialer Symptome weisen darauf hin, dass weibliche Sexualhormone, insbesondere Östrogene, eine kardioprotektive Wirkung aufweisen. Angina pectoris und Infarkte treten bei Männern etwa ein Jahrzehnt früher auf als bei Frauen. Die schützende Wirkung der weiblichen Sexualhormone wird darauf zurückgeführt, dass die kardialen Ereignisse erst nach Erlöschen der Ovarialfunktion und dem damit einhergehenden Östrogenmangel auftreten.

Östrogene haben eine positive Auswirkung auf die Serumlipidkonzentration und wirken direkt auf das Gefäßsystem, einschließlich der endothelabhängigen Vasodilatation und der Hemmung der Reaktion auf Gefäßverletzungen. Östrogen hemmt zudem nachweislich die Adhäsion von Monozyten an das vaskuläre Endothel und verhindert somit die Entwicklung einer Atherosklerose (68–70).

Die Mehrzahl der Beobachtungsstudien aus der Zeit vor Veröffentlichung der WHI-Studie zeigten bei symptomatischen Frauen unter Behandlung mittels Hormontherapie einen positiven Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Zu den Prä-WHI-Daten gehörten 16 prospektive Kohortenstudien, welche die Beziehung zwischen einer Östrogentherapie und kardiovaskulären Ereignissen untersuchten (71).

Im Gegensatz zu den Studien vor der WHI zeigten die Ergebnisse der WHI-Studie andere Ergebnisse. Die Interventionsphase der Studie wurde aufgrund eines signifikant erhöhten Risikos für koronare Herzerkrankungen (KHK), Schlaganfälle und venöse Thromboembolien, sowohl bei einer alleinigen Östrogentherapie als auch bei einer Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie, vorzeitig abgebrochen. Von einer Zunahme der kardiovaskulären Ereignisse wurde auch in der Nachbeobachtungsphase berichtet. Ähnliche Ergebnisse zeigte die HER-Study. Bei Patientinnen mit bekannter KHK, die CEE + MPA erhielten, konnte keine Verringerung der KHK nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der WHI-Studie ergaben keinen kardioprotektiven Schutz (70,71).

Ein möglicher Faktor für die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien könnte das Studiendesign der WHI Studie sein. Wie bereits in Kapitel 4.1 erläutert, betrug das Durchschnittsalter der Teilnehmerinnen der WHI-Studie 63 Jahre, was deutlich älter ist als das durchschnittliche Alter von Frauen zu Beginn der Menopause. Zudem zeigten viele Probandinnen keine vasomotorischen Symptome und viele hatten bei Studieneintritt kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. hatten bereits kardiovaskuläre Ereignisse in der Vergangenheit. Im Gegensatz dazu wurden in den meisten Beobachtungsstudien, die einen positiven Effekt der MHT zeigten, junge, symptomatische Teilnehmerinnen aufgenommen, die näher am Beginn der Wechseljahre standen. Auch die in der Studie verwendeten Hormondosen werden derzeit als hoch angesehen. Die Kohorte der WHI Studie war daher nicht repräsentativ für jüngere symptomatische Frauen in den Beobachtungsstudien. Eine zweite Bewertung der Ergebnisse der WHI-Studie, gereiht nach Alter, ergaben eine signifikante Verringerung von Myokardinfarkten und der Gesamtmortalität bei Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren, die mit CEE behandelt wurden (1).

Frauen zwischen 70 und 79 Jahren wiesen im Vergleich ein erhöhtes Risiko auf. Bezogen auf die absoluten Ereignisse pro 10000 Personenjahre hatten Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren, welche CEE einnahmen, um 11 weniger Myokardinfarkte, 11 weniger Fälle von KHK und um 12 weniger Todesfälle als Frauen gleichen Alters, die Placebo erhielten. Diese signifikanten Verminderungen der Ereignisse zeigten sich weder bei Frauen im Alter zwischen 60 und 69 Jahren, die einen neutralen Effekt aufwiesen, noch bei Frauen im Alter von 70 bis 79 Jahren, die einen Trend zu einem erhöhten Risiko für diese Ereignisse aufwiesen. Für CEE + MPA zeigte sich ein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt im Laufe der Zeit seit der Menopause (1,70–72).

Diese Daten unterstützen die „Timing-Hypothese“ der MHT, bei der die mit der Hormontherapie verbundenen Risiken mit dem Zeitpunkt des Beginns der Menopause zusammenhängen. Die Subanalysen der WHI-Ergebnisse nach Altersgruppen sowie neuere randomisierte Kontrollstudien, wie die „Kronos Early Estrogen and Prevention Study“ und die „Early Versus Late Intervention Trial“ zeigen, dass die Risiken einer Hormonersatztherapie bei Frauen, die jünger als 60 Jahre sind oder innerhalb von 10 Jahren nach Beginn der Menopause mit der Therapie beginnen, geringer sind, als bei älteren Frauen und solchen, die weiter vom Beginn der Menopause entfernt sind. Diese Studien unterstützen die Sicherheit von MHT bei gesunden Frauen zu Beginn der Wechseljahre und haben die jüngsten Guidelines, darunter auch die Stellungnahme der „North American Menopause Society“ (NAMS) zur Hormontherapie beeinflusst (26,70,71).

Laut NAMS sollten bei gesunden symptomatischen Frauen, die jünger als 60 Jahre sind oder sich innerhalb von 10 Jahren nach Beginn der Wechseljahre befinden, die günstigeren Auswirkungen der Hormontherapie auf kardiovaskuläre Ereignisse und die Gesamtmortalität gegen mögliche seltene Erhöhungen des Brustkrebs-, VTE- und Schlaganfallrisikos abgewogen werden. Zur primären oder sekundären Prävention der koronaren Herzkrankheit sollte eine Hormontherapie nicht eingesetzt werden (26).

Laut Leitlinienprogramm der DGGG, SGGG und OEGGG sollen Frauen „darüber informiert werden, dass eine EPT das kardiovaskuläre Risiko nicht bzw. nur geringfügig erhöht und eine ET das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht oder verringert“ (35).

5.9.3.2 Venöse Thromboembolien

Venöse Thromboembolien (VTE) umfassen tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (PE), die durch Bedingungen ausgelöst werden, die den Blutfluss verlangsamen. Zu den Risikofaktoren für VTE zählen unter anderem zunehmendes Alter,

Operationen, Traumata, Immobilisation, Malignität, Schwangerschaft, Hormoneinnahme, Adipositas und Rauchen (27).

Eine orale Hormontherapie sowohl mit Östrogenen alleine als auch eine Kombinationstherapie mit Östrogenen und Gestagenen, erhöht das Risiko für VTE. Ergebnisse der WHI-Studie ergaben 18 zusätzliche VTEs pro 10.000 Frauen pro Jahr bei Teilnehmerinnen, die CEE + MPA erhielten und 7 zusätzliche Ereignisse pro 10.000 Frauen pro Jahr bei einer alleinigen CEE Therapie. Das Risiko ist im ersten Jahr der Behandlung am höchsten. Zudem ist das Risiko dosisabhängig, substanzspezifisch und es variiert mit der Art der Applikation. Das Risiko für VTEs ist für alle oralen MHT-Formulierungen erhöht, einschließlich kombinierter und reiner Östrogenpräparate. Konjugierte Östrogene sind jedoch mit einem höheren Risiko assoziiert als Estradiol. CEE in Kombination mit MPA zeigte das höchste Risiko, während Estradiol kombiniert mit Dydrogestron das niedrigste Risiko aufwies (1,26,56,73–75).

Eine transdermale Hormontherapie, sowie reduzierte Dosen einer oralen MHT weisen einen geringeren Einfluss auf das VTE-Risiko, im Gegensatz zu einer üblichen oralen Applikation auf. Das Leitlinienprogramm der DGGG, SGGG und OEGGG empfiehlt, Frauen darüber zu informieren, „dass das Thromboembolierisiko unter oraler ET und EPT erhöht ist und höher“ als bei einer transdermalen Applikation (35).

Die Daten der WHI-Studie zeigten, dass das Risiko bei Frauen, die jünger als 60 Jahre waren, ein geringeres Risiko für VTE hatten, als ältere. Außerdem zeigte sich, dass Frauen mit einer VTE in der Vorgeschichte, Frauen, die eine Faktor-V-Leiden-Mutation besitzen und adipöse Frauen ein erhöhtes VTE Risiko bei der Anwendung einer MHT auf (26,56,73).

5.9.3.3 Cerebrovaskuläre Ereignisse

Neben VTE zählen cerebrovaskuläre Ereignisse zu den bedeutendsten negativen Auswirkungen einer MHT (76).

Die Ergebnisse der WHI-Studie zeigten ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall unter Einnahme einer MHT. Genauer gesagt erhöhte sich das absolute Risiko um 8 Insulte pro 10.000 Frauen pro Anwendungsjahr bei einer kombinierten Therapie mittels CEE + MPA. Bei der alleinigen ET wurden sogar 11 zusätzliche Fälle beobachtet. Neuere Analysen der WHI-Daten ergaben jedoch, dass eine MHT bei jüngeren Frauen (< 60 Jahre) keinen signifikanten Einfluss auf das Schlaganfallrisiko hat. Frauen, die jünger als 60 Jahre waren und/oder innerhalb von 10 Jahren nach Beginn der Menopause mit einer MHT begannen, wiesen ein absolutes Risiko von 5 pro 10.000 Personenjahre auf. Die

Ergebnisse der HERS zeigten ebenso keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer MHT und dem Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse. Orale Östrogene erhöhen das Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse signifikant, während transdermale Östrogene mit keinem erhöhten Risiko assoziiert waren. Aus Beobachtungsstudien ergab sich, dass niedrigere Dosen von oral oder transdermal verabreichtem Östrogen ein geringeres Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse haben und das Schlaganfallrisiko nicht erhöhen. Ebensolche legen daher nahe, dass im Vergleich zu einer oralen MHT mit einer Standarddosis sowohl eine niedrig dosierte orale als auch eine niedrig dosierte transdermale Therapie weniger Einfluss auf das Schlaganfallrisiko haben (26,56,76,77).

5.9.4 Karzinome

Frauen, welche mittels MHT therapiert werden, haben ein um 9% erhöhtes Risiko an einer Krebserkrankung zu erkranken. Das Risiko für ein invasives Mamma-, Endometrium- und Ovarialkarzinom ist besonders erhöht, während das Risiko für gastrointestinale Tumore gesenkt wird. Das Risiko hängt jedoch vom MHT-Typ, der Art der Formulierung und dem Therapieschema ab (78).

5.9.4.1 Brustkrebs

Brustkrebs zählt zu den häufigsten diagnostizierten Krebserkrankungen und ist die häufigste karzinom-assoziierte Todesursache bei Frauen. Neben der positiven Familienanamnese gelten das weibliche Geschlecht und das Alter als die größten Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs. Ergebnisse aus Beobachtungsstudien ergaben zudem, dass Sexualsteroiden, insbesondere Östrogen/Gestagen-Kombinationen, einen weiteren potenziellen Risikofaktor darstellen. Stillen und körperliche Aktivität hingegen gelten als schützend (27,79).

Metaanalysen ergaben, dass eine aktuelle und kürzlich erfolgte Anwendung einer MHT in der Menopause das Risiko für Brustkrebs erhöht (79).

Die Ergebnisse der WHI-Studie deuteten auf einen Anstieg der Brustkrebsfälle bei MHT-Anwenderinnen hin. Genauer fand die Studie heraus, dass bei postmenopausalen Frauen im Alter von 50-90 Jahren, die mit EPT behandelt wurde, das absolute Risiko für Brustkrebs um 8 Frauen pro 10.000 Frauen pro Anwendungsjahr höher war als bei Frauen, die keine HRT-Behandlung erhielten. Die Erhöhung des Risikos zeigte sich ab einer Behandlungsdauer von 5 oder mehr Jahren. Eine im Jahr 2013 veröffentlichte Langzeit Follow-Up Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von 13 Jahren ergab eine signifikante Erhöhung des Brustkrebsrisikos bei Frauen, die mit CEE+MPA behandelt wurden. Nach

Absetzen der Therapie wurde jedoch eine Verringerung dieses von Jahr zu Jahr beobachtet. Das Risiko ist bei Frauen, die aktuell mittels MHT therapiert werden größer als bei früheren Anwenderinnen, aber es besteht noch mehr als ein Jahrzehnt nach Beendigung der Therapie (27,72,79,80).

Ergebnisse der WHI-Studie zeigten zudem ein erhöhtes Risiko der brustkrebspezifischen Mortalität, diese konnte während Nachbeobachtungsphase jedoch nicht mehr bestätigt werden (35).

Die Gefahr an Brustkrebs zu erkranken wird auch durch die Dauer der Behandlung beeinflusst. Das erhöhte Risiko wird ab einer Anwendungsdauer von fünf Jahren oder länger beobachtet, sinkt jedoch auch wieder signifikant nach Beendigung der Therapie. Auch die Zeitspanne zwischen Beginn der Menopause und Start einer Hormontherapie beeinflusst das Mammakarzinomrisiko. Frauen, welche innerhalb eines Jahres nach Beginn der Menopause mit einer MHT beginnen, weisen ein erhöhtes Risiko auf, an Brustkrebs zu erkranken (80).

Neben der Therapiedauer und dem Zeitpunkt der Einleitung der Therapie, hängt das Risiko auch von der Art der Östrogene oder Gestagene, sowie von den unterschiedlichen Formulierungen, Dosen und den Patientencharakteristika ab (26). Bei kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapien ist die Östrogenkomponente in der Regel Estradiol, während die Gestagenkomponente variiert. Großen epidemiologischen Studien zufolge könnten natürliches Progesteron und Dydrogesteron ein günstigeres Risikoprofil aufweisen als andere Gestagene. Insbesondere Gestagene, welche strukturell dem Testosteron ähneln, zeigen eine schädlichere Wirkung auf das Brustgewebe. Auch bei der Applikationsform konnten Unterschiede zwischen einer kontinuierlichen und sequentiellen Gabe von Gestagenen beobachtet werden. Die Gefahr für eine Brustkrebserkrankung ist bei einer täglichen Einnahme höher als bei einer sequentiellen Gabe. Zwischen den wichtigsten Östrogenvertretern oder dadurch, ob die Östrogene oral oder transdermal verabreicht werden, gibt es keine unterschiedlichen Auswirkungen auf das Risikoprofil (79–81).

Vor der Einleitung einer MHT müssen auch andere Faktoren wie der BMI, kardiovaskuläre Erkrankungen und Lifestyle-Faktoren, wie Rauchen, körperliche Aktivität und Alkoholkonsum, berücksichtigt werden (26).

Hysterektomierte Frauen, die nur mit CEE alleine therapiert wurden, zeigten im Gegensatz zur CEE+MPA Kohorte, eine geringere Inzidenz an invasivem Brustkrebs auf als jene,

denen ein Placebo verabreicht wurde. Die Einnahme von CEE über einen mittleren Zeitraum von 7,2 Jahren war mit einer 21%igen Reduktion des Brustkrebsrisikos verbunden. Diese Verringerung der Inzidenz setzte sich auch nach Beendigung der Therapie fort. Nach 18 Jahren kumulativer Nachbeobachtung der WHI CEE-Kohorte war die Brustkrebsmortalität statistisch signifikant um 45% reduziert. Auch andere Studien zeigten eine signifikante Reduktion der Brustkrebsinzidenz, insbesondere beim infiltrierenden duktalem Karzinom unter Therapie mit CEE im Vergleich zu Placebo. Diese Verminderung zeigte sich jedoch hauptsächlich bei Patientinnen, die weder eine familiäre Vorgeschichte noch vorherige gutartige Veränderungen der Brust hatten (53,80,82,83).

Laut Leitlinienprogramm der DGGG, SGGG und OEGGG sollen Frauen, die mittels MHT behandelt werden sollen, eine Aufklärung darüber erhalten, dass eine MHT zu einer „geringen bzw. keiner Erhöhung des Brustkrebsrisikos führen kann“ (35). Die Risikoerhöhung ist zwar nur gering, sollte jedoch bei der Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigt werden. Die Patientinnen sollten zudem darüber aufgeklärt werden, dass die mögliche Erhöhung des Risikos von der Zusammensetzung der MHT und der Dauer der Behandlung abhängt und sich nach Absetzen der Therapie wieder reduziert (35).

5.9.4.2 Endometriumkarzinom

Das Endometriumkarzinom ist eine maligne Erkrankung, die vom Epithel des Uterus ausgeht. Mit einer Lebenszeitinzidenz von etwa 4% ist es die häufigste Malignität des weiblichen Beckens. Das mittlere Alter betroffener Frauen liegt bei 69 Jahren. Charakteristisch für das Endometriumkarzinom ist, dass es hormonabhängig ist. Das endometrioides Adenokarzinom macht 85% bis 90% aller Endometriumkarzinome aus und es entsteht typischerweise durch langfristige Exposition des Endometriums gegenüber ungehemmtem Östrogen. Daher wird bei Frauen mit intaktem Uterus, die bei einer MHT verwendete Östrogenkomponente mit einem Gestagen kombiniert, um den endometrialen Schutz zu gewährleisten. Die ausgleichende Wirkung des Gestagens auf die endometriale Stimulation ist von der Art und Dosierung des Gestagens, sowie von der Dauer der MHT abhängig. In der WHI-Studie konnte eine Reduktion des Endometriumkarzinom-Risikos durch die Einnahme von CEE + MPA in einem kontinuierlichen, kombinierten Schema über einen Zeitraum von 5 Jahren, im Vergleich zu einem zyklischen Therapieschema beobachtet werden. Diese Reduktion des Risikos wurde während einer Nachbeobachtungszeit von 13 Jahren signifikant. Bei einer sequentiellen Gabe eines synthetischen Gestagens in Kombination mit Estradiol zeigte sich in einigen Studien eine

erhöhte Möglichkeit für ein Endometriumkarzinom. Zudem beobachtete man, dass die Verwendung von natürlichem Progesteron ebenso das Endometriumkarzinom-Risiko erhöht (80,84,85).

Zusammenfassend deuten die Beobachtungen darauf hin, dass eine MHT das Endometriumkarzinom-Risiko auf unterschiedliche Weise beeinflusst. Es kommt sowohl auf die Art des Gestagens als auch auf das Therapieschema der MHT an. Eine alleinige Östrogentherapie erhöht die Gefahr ein Endometriumkarzinom zu entwickeln. Eine kontinuierliche Kombinationstherapie bietet einen größeren Schutz des Endometriums als eine sequentielle Therapie. Insbesondere eine kontinuierliche Kombinationstherapie mit synthetischen Gestagenen reduziert das Endometriumkarzinom-Risiko, während eine sequentielle MHT mit synthetischen Gestagenen und sowohl eine sequentielle als auch kontinuierliche Therapie mit natürlichen Gestagenen das Risiko erhöht (84,86).

5.9.4.3 Ovarialkarzinom

Der Einfluss von Östrogenen auf die Entwicklung eines epithelialen Ovarialkarzinoms ist nach wie vor umstritten. Die Ergebnisse der WHI-Studie zeigten keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von CEE + MPA und einem erhöhten Ovarialkarzinomrisiko während einer mittleren Beobachtungszeit von 5,6 Jahren und auch nicht während einer Nachbeobachtungszeit von 13 Jahren. Andere Studien, wie die „Million Women Study“ haben auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko hingewiesen. Es zeigte sich ein Anstieg der Ovarialkarzinom-Inzidenz bei Frauen, die über einen längeren Zeitraum mit einer MHT therapiert wurden. Das Risiko variierte nicht wesentlich mit der Art der MHT oder der Applikationsart. Es zeigte sich jedoch ein Unterschied im histologischen Typ der Ovarialkarzinome. Die Gefahr ein seröses Karzinom zu entwickeln ist größer als die für muköse, endometrioide oder klarzellige Tumoren (80,87).

Eine durchgeführte Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien ergab eine signifikante Erhöhung des Ovarialkarzinomrisikos bei Frauen unter laufender MHT, selbst bei jenen, die seit weniger als fünf Jahren eine Therapie erhielten. Bei ehemaligen Anwenderinnen einer MHT nahm die Inzidenz ab, je länger die Therapie nicht mehr angewendet wurde. Die erhöhte Gefahr blieb jedoch auch nach Absetzen der Therapie noch etwa ein Jahrzehnt bestehen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen, die eine reine Östrogentherapie erhielten und zwischen jenen, die mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden (88).

Das Leitlinienprogramm der DGGG, SGGG und OEGGG empfiehlt eine Aufklärung der Patientinnen, dass eine MHT das Ovarialkarzinomrisiko „bereits bei Anwendungszeiten

von unter 5 Jahren“ erhöhen kann, sich jedoch „nach Absetzen der Therapie wieder reduziert“ (35).

5.9.4.4 Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom ist mit geschätzten 528.000 Neuerkrankungen die vierthäufigste Krebserkrankung bei Frauen weltweit und mit geschätzten 266.000 Todesfällen im Jahr 2012 die vierthäufigste Krebstodesursache bei Frauen. Das humane Papillomavirus (HPV) ist eine der am häufigsten auftretenden sexuell übertragbaren Infektionen weltweit. Es ist bewiesen, dass eine persistierende Infektion mit High-Risk-HPV-Genotypen die Ursache für das Zervixkarzinom ist (89).

Bisher gibt es nur wenige Studien, die die Ausbildung eines Zervixkarzinoms unter MHT bewerten. In einer großen Studie mit 308.036 Frauen, die „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“ Studie, konnte jedoch beobachtet werden, dass es bei peri- und postmenopausalen Frauen, die eine MHT erhielten, zu einer Verringerung des Zervixkarzinom-Risikos kam und dass dieser Effekt bei längerer Anwendungsdauer stärker wurde. Die Mechanismen, die diese potenzielle Verbindung erklären könnten, sind jedoch derzeit noch unbekannt und müssen weiter erforscht werden (80,89).

5.9.4.5 Kolorektales Karzinom

Das Kolorektale Karzinom ist das zweithäufigste diagnostizierte Karzinom bei Frauen. Beobachtungsstudien deuten drauf hin, dass eine MHT mit einem verminderten Risiko für kolorektale Karzinome einhergeht, insbesondere, wenn die Behandlung früh in den Wechseljahren begonnen wird. Die Ergebnisse der WHI-Studie zeigten, dass Frauen, die eine Therapie mit CEE + MPA erhielten, ein um 38% niedrigeres Darmkrebsrisiko hatten, als Frauen, die Placebo erhielten. Zwischen Frauen, die mit CEE allein therapiert wurden und jenen, die Placebo einnahmen, konnte kein Unterschied in der Inzidenz festgestellt werden, so dass der protektive Effekt den Gestagenen zugeschrieben wurde. Eine landesweite norwegische Kohortenstudie führte zu ähnlichen Ergebnissen: Unter laufender MHT kam es zu einer 12%igen Reduktion der Inzidenz an kolorektalen Karzinomen. Darüber hinaus zeigte sich, dass das Risiko mit steigenden Dosen oraler Östrogene abnahm, was darauf hindeutet, dass Östrogene das Risiko eines kolorektalen Karzinoms verringern, während Gestagene keine Wirkung haben. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass der Östrogenrezeptor ER β die DNA-Reparatur reguliert, die Apoptose steigert und die Zellproliferation reduziert und dass die Aktivierung von ER β folglich das Auftreten von Tumoren reduziert und die Progression hemmen kann (80,90,91).

5.9.5 **Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus (DM) Typ 2 stellt ein zunehmendes Gesundheitsproblem bei Menschen mittleren Alters und älteren Menschen dar. Große, randomisierte Studien weisen darauf hin, dass eine MHT günstige Auswirkungen auf die Glukosehomöostase und die Körperzusammensetzung hat und die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes bei Frauen verzögern kann (92,93).

Ergebnisse der WHI-Studie zeigten, dass Frauen, die eine kontinuierliche Therapie mit CEE + MPA erhielten, ein statistisch signifikant um 19% geringeres Risiko für DM Typ 2 aufwiesen. Das bedeutet 16 weniger Fälle pro 10.000 Personenjahre. In der CEE-Kohorte gab es einen Rückgang der Neudiagnosen von Typ-2-DM um 14%, 21 weniger Fälle pro 10.000 Personenjahre (26).

Die meisten Studien legen nahe, dass eine MHT die abdominale Fettablagerung verringert und dass dies zur antidiabetischen Wirkung von MHT beiträgt. In der WHI- und HER-Studie war jedoch die Diabetesprävention bei Frauen, die mit einer MHT therapiert wurden, unabhängig von der Verringerung des BMI und des Taillenumfangs. Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass Östrogene die Glukosehomöostase verbessern, indem sie direkt auf ERs in Leber und Skelettmuskel wirken und so die Insulinsensitivität verbessern, oder auf ERs in Pankreasinseln und dadurch die Insulinsekretion verbessern (93).

Eine MHT hat auch einen nachweislichen positiven Effekt bei postmenopausalen Frauen, die an DM Typ 2 erkrankt sind, da sie eine Verringerung des HbA1c bewirken können. Obwohl die zugrundeliegende Physiologie noch nicht vollständig geklärt ist, lässt sich aus Beobachtungen schließen, dass eine MHT mit Östrogenen das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 bei postmenopausalen Frauen wirksam reduzieren kann (93).

5.9.6 **Gallenblase und Leber**

Frauen, die orale Östrogene einnehmen, leiden häufiger an Cholelithiasis und Cholezystitis, vermutlich aufgrund des hepatischen First-Pass-Effekts nach oraler Einnahme. Östrogene erhöhen die biliäre Cholesterinsekretion und Cholesterinstättigung, fördern die Ausfällung von Cholesterin in der Galle und reduzieren die Gallenblasenmotilität. Ergebnisse der WHI-Studie zeigten eine signifikante Erhöhung des Risikos für Gallenblasenerkrankungen bei Frauen unter einer MHT. In der Gruppe der Frauen, die CEE + MPA erhielten, zeigten sich 47 zusätzliche Fälle pro 10.000 Frauen pro

Jahr und 58 zusätzliche Fälle pro 10.000 Frauen pro Jahr in der CEE-Gruppe. Im Gegensatz zur oralen Einnahme weist eine transdermale Applikation ein geringeres Risiko für Gallenblasenerkrankungen auf. Durch die transdermale Anwendungsform kann der hepatische First-Pass-Effekt umgangen werden, wodurch es zu keiner Beteiligung der Leber und Gallenblase kommt (26,52,85,94).

5.9.7 Kognitive Fähigkeiten und Demenz

Die Alzheimer-Krankheit (AK) ist die häufigste Form der Demenz und tritt häufiger bei Frauen auf als bei Männern. Der Grund dafür könnte entweder die höhere Lebenserwartung von Frauen oder ein Rückgang an Sexualhormonen während der Menopause sein. Neuroprotektive Effekte von Östrogenen wurden bei Tierversuchen beobachtet, klinische Daten über den Zusammenhang zwischen einer Hormontherapie und der Krankheit sind jedoch nach wie nicht eindeutig geklärt. Trotz mehrerer Beobachtungsstudien, die den protektiven Effekt der Hormontherapie auf die AK untermauern, konnte eine nachfolgende plazebokontrollierte Studie, die „Women´s Health Initiative Memory Study“ (WHIMS), diesen Nutzen nicht bestätigen. Sie zeigte sogar eine Verdoppelung des Risikos für eine Demenzerkrankung unter einer CEE + MPA Therapie 23 Fälle pro 10.000 Frauen, wenn sie bei Frauen im Alter von über 65 Jahren eingeleitet wurde. Bei einer alleinigen CEE Therapie war das Risiko einer Demenz nicht signifikant erhöht (26,95,96).

Eine im Jahr 2008 veröffentlichte Metaanalyse klinischer Studien, die eine MHT bei postmenopausalen Frauen über 60 Jahre untersuchten, kam zu dem Schluss, dass eine MHT nicht vor einem Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit schützt. Epidemiologische Studien haben darauf hingewiesen, dass Östrogene nur dann neuroprotektiv wirken, wenn sie kurz nach Beginn der Menopause, ähnlich der kardiovaskulären „Timing Hypothese“, eingesetzt werden. Sie schlagen vor, dass eine MHT in der frühen Postmenopause mit einem geringeren Demenzrisiko verbunden ist, während eine spätere Anwendung diese Auswirkung nicht zeigt. Andere Studien bestätigen diese Theorie jedoch nicht (32).

Da es keine definitiven Ergebnisse gibt, ob eine MHT einen Rückgang der kognitiven Funktionen verhindern kann, wird diese in keinem Alter empfohlen. Eine Östrogentherapie kann jedoch positive kognitive Vorteile haben, wenn sie unmittelbar nach einer frühen chirurgischen Menopause eingeleitet wird (26).

5.9.8 Vorzeitige Menopause und prämatüre Ovarialinsuffizienz

Die prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) ist definiert als Verlust der Ovarialfunktion vor dem 40. Lebensjahr mit Oligo-/Amenorrhoe und Erhöhung der Konzentration an FSH. Die POI betrifft etwa 1% der Frauen vor dem 40. Lebensjahr, bei 0,1% tritt sie bereits in einem Alter unter 30 Jahren auf. Der vorzeitige Verlust von Primordialfollikeln führt zu einer signifikanten Reduktion der Produktion von Sexualhormonen in den Eierstöcken. Viele der mit POI verbundenen gesundheitlichen Komplikationen stehen in direktem Zusammenhang mit dem ovariellen Hormonmangel, insbesondere dem Östrogenmangel. Frauen mit POI können unter Hitzewallungen, nächtlichen Schweißausbrüchen, Schlaflosigkeit, Depression, vaginaler Trockenheit, Dyspareunie und verminderter Libido leiden. Zu den Langzeitfolgen zählen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lipidstörungen, Osteoporose, urogenitale Symptome, psychische Probleme sowie sexuelle und kognitive Funktionsstörungen. Das Ziel der MHT bei Patientinnen mit POI ist die Wiederherstellung normaler Serum-Östrogenkonzentrationen je nach Alter. Die MHT sollte zum Zeitpunkt der Diagnose des POI begonnen werden und bis zum durchschnittlichen Alter von Frauen in der Menopause fortgesetzt werden (97,98).

Eine der Langzeitfolgen von POI ist der Verlust von Knochenmineraldichte und ein damit einhergehendes erhöhtes Frakturrisiko. Bei Patientinnen mit POI ist eine signifikante Reduktion der Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule und im Oberschenkelknochen festzustellen. Eine Hormontherapie kann die Knochenmineraldichte wiederherstellen und das Frakturrisiko reduzieren. Der Hauptgrund für eine erhöhte Frühsterblichkeitsrate bei POI sind kardiovaskuläre Erkrankungen, die durch eine vaskuläre endotheliale Dysfunktion, ein ungünstiges Lipidprofil und Stoffwechselstörungen verursacht werden. Es hat sich gezeigt, dass eine Hormontherapie die Endothelfunktion bei Frauen mit POI innerhalb von sechs Monaten nach Beginn der Behandlung wiederherstellen kann. Daher wird eine Östrogentherapie bei Frauen mit POI empfohlen, um mögliche unerwünschte kardiovaskuläre Erkrankungen zu verhindern. POI ist auch mit einem höheren Risiko für neurologische Funktionsstörungen, kognitive Beeinträchtigungen und Demenz verbunden. Es scheint, dass die MHT, insbesondere mit Östrogenen, Stimmungsstörungen einschließlich depressiver Symptome vermindern kann. Frauen mit POI leiden auch häufiger an einem genitourinären Syndrom und sexuellen Funktionsstörungen. Die wirksamste Behandlung des genitourinären Syndroms ist die

Östrogentherapie. Am effektivsten ist eine Lokalthherapie mit vaginalem Östradiol, konjugiertem Östrogen oder Östriol (97,98).

Die Ergebnisse von Studien zur Bewertung der Sicherheit einer MHT in der Population postmenopausaler Frauen können nicht einfach auf junge Frauen mit POI übertragen werden. Es gibt keine Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko im Zusammenhang mit einer Östrogentherapie bei Frauen mit POI im Vergleich zu gesunden Frauen, die keine Behandlung erhalten. Das Risiko für VTEs hängt sowohl von der Östrogenformulierung als auch von der Art des Gestagens ab. Eine MHT ist für die Gesundheit und Lebensqualität von Frauen mit POI oder vorzeitiger Menopause von großer Bedeutung. Die Therapie sollte die normale ovarielle Steroidhormonproduktion imitieren und ausreichend Östrogenspiegel liefern, um die menopausalen Symptome zu reduzieren, die Knochendichte zu erhalten und um die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen und Demenz zu verhindern. Um das Endometrium zu schützen, muss der Therapie eine zyklische Gestagenkomponente zugesetzt sein, welche regelmäßige Entzugsblutungen induziert. Sofern keine Kontraindikationen bestehen, sollte die Hormontherapie bis zum Alter der natürlichen Menopause fortgesetzt werden, um vor den negativen Auswirkungen zu schützen. Nach Eintritt in die natürliche Menopause kann die Dosis je nach den spezifischen Risiken und Bedürfnissen der Frau angepasst oder abgesetzt werden (97–99).

6 Therapieempfehlungen

6.1 *Praktische Anwendungsempfehlungen laut Österreichischem Konsensuspapier zur Hormonersatztherapie*

- Eine MHT-Verordnung sollte ausschließlich symptomorientiert, bei Vorliegen von klimakterischen Beschwerden mit entsprechender Einschränkung der Lebensqualität und je nach „Schweregrad der vorherrschenden Beschwerdesymptomatik“, erfolgen (2).
- Eine MHT sollte im „Window of Opportunity“ vor dem 60. Lebensjahr bzw. „innerhalb von zehn Jahren nach der Menopause begonnen werden, damit die Vorteile der MHT die damit verbundenen Risiken“ überwiegen (2).
- Es sollte ein „individuelles Risikoprofil mithilfe der Eigen- und Familienanamnese bezüglich cerebrovaskulärer Ereignisse, familiäres Mamma- und Ovarialkarzinomrisiko sowie Gallenblasenerkrankungen“ erfasst werden (2).
- Eine genaue „Aufklärung über Nutzen und Risiken einer MHT und über notwendige Begleitmaßnahmen wie Gewichtsreduktion, Nikotinabstinenz und regelmäßige Bewegung“ sollte erfolgen (2).
- Die Patientinnen sollten über den möglichen zusätzlichen Nutzen der MHT bezüglich der Prävention einer Osteoporose, eines kolorektalen Karzinoms und kardiovaskulärer Erkrankungen hingewiesen werden (2).
- Der „Beginn der MHT sollte mit möglichst niedriger Dosierung“ erfolgen und bei „Überprüfung der Wirksamkeit sollte gegebenenfalls eine Dosissteigerung bzw. -reduzierung“ empfohlen werden. „Je nach Befindlichkeit der Patientin sollte ein Absetzversuch der MHT (bei hoher Dosierung Ausschleichphase) versucht werden, um die MHT auf die individuell notwendige Mindestanwendungsdauer zu beschränken“ (2).
- Vor Erstverordnung einer MHT sollte eine „Mammographie, mit besonderem Augenmerk auf die Brustdichte“ sowie „genaue gynäkologische Kontrollen mit PAP-Abstrich und vaginalem Ultraschall inkl. Dokumentation der Endometriumdicke“ durchgeführt werden. Zudem sind weitere „jährliche gynäkologische Untersuchungen (gegebenenfalls inklusive vaginalem Ultraschall)“ und die Überprüfung der Indikationen empfohlen (2).

7 Diskussion

Im Vorfeld dieser Arbeit stellte sich die Frage, welche Vor- und Nachteile eine MHT bei der Therapie des schweren klimakterischen Syndroms mit sich bringt. Seit der ersten Anwendung der MHT gab es zahlreiche Studien und Publikationen über Nutzen und Risiken der Behandlung. Die Diskussion über diese Ergebnisse hat in den letzten Jahren viele Fragen aufgeworfen, ob eine MHT bei der Linderung menopausaler Symptome indiziert ist oder ob die möglichen Risiken überwiegen.

Wie in Kapitel 3.3 erwähnt, leiden etwa 70% der Frauen im Klimakterium an klimakterischen Beschwerden. Vor allem die typischen Symptome des klimakterischen Syndroms wie VMS, vulvovaginale Atrophie, urogenitale Symptome, Schlafstörungen und depressive Verstimmungen mindern die Lebensqualität menopausaler Frauen.

Laut NAMS stellt eine MHT die wirksamste Behandlung von VMS und deren Folgen, wie Konzentrationsschwierigkeiten, Reizbarkeit und die damit verbundene verminderte Lebensqualität, dar. Bei Frauen, die an einer symptomatischen vulvoaginalen Atrophie und urogenitalen Symptomen leiden, ist die vaginale niedrig dosierte Östrogentherapie Mittel der Wahl. Zu den Symptomen des klimakterischen Syndroms zählen auch Schlafstörungen und depressive Verstimmungen. Eine MHT zeigt eine mögliche positive Auswirkung auf diese Symptome (26).

Wie in Kapitel 4.8.2 erwähnt, stellt die MHT auch bei der Behandlung und Prävention einer Osteoporose und osteoporotischen Frakturen eine wirksame und sinnvolle Therapieoption dar. Östrogene in Kombination mit Gestagenen zeigen eine positive Wirkung auf die Knochenmineraldichte und sie können nachweislich die Inzidenz von osteoporotischen Frakturen vermindern (26,67).

Zudem zeigt eine MHT auch positive Effekte auf das kardiovaskuläre System. Wie im Kapitel 4.8.3 erläutert, wirken Östrogene kardioprotektiv und weisen durch direkte Wirkung auf das Gefäßsystem und eine positive Wirkung auf die Serumlipidkonzentrationen einen antiatherogenen Effekt auf. Eine Östrogentherapie bewirkt nachweislich eine Verringerung von KHK und der Gesamtmortalität bei menopausalen Frauen, sofern die „Timing Hypothese“ berücksichtigt wird. Die „Timing Hypothese“ besagt, dass ein Beginn der MHT bei Frauen zwischen 50 und 60 Jahren und weniger als 10 Jahre nach Beginn der Menopause, das Risiko für Herzkrankheiten und die

Gesamtmortalität verringert, während eine Behandlung mehr als 10 Jahre nach Einsetzen der Menopause oder bei Frauen ab 60 Jahren mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist (2,26,68).

Im Gegensatz zu den Vorteilen einer MHT auf die KHK, zeigt die Therapie mittels Hormonen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer VTE und cerebrovaskulärer Ereignisse (1).

Das Risiko ist jedoch abhängig von der verabreichten Dosis und Applikationsform. Eine niedrig dosierte orale Therapie oder eine transdermale Therapie gehen mit einem geringeren Risiko einher als eine orale Standardtherapie. Außerdem seien auch hier die „Timing Hypothese“ und das Vorliegen von Risikofaktoren bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen (26,73,76,77).

Die mögliche Assoziation zwischen einer MHT und dem Auftreten von Krebserkrankungen, stellt ein kontroversielles Thema bei der Therapieentscheidung dar. Wie Kapitel 4.8.4 erläutert weisen Frauen, die eine MHT erhalten, ein erhöhtes Risiko für Karzinome auf. Das Risiko für ein Mamma-, Endometrium- und Ovarialkarzinom ist erhöht, während das Risiko für gastrointestinale Tumore gesenkt wird. Auch hier hängt das Risiko vom Typ der MHT, der Art der Formulierung und dem Therapieschema ab. Frauen, die eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie erhalten, zeigen ein erhöhtes Risiko für ein invasives Mammakarzinom auf. Insbesondere ein Therapiebeginn innerhalb eines Jahres nach Beginn der Menopause, sowie eine Anwendungsdauer länger als fünf Jahre, gehen mit einem erhöhten Risiko einher. Dieses ist jedoch auch von der Formulierung und des Therapieschemas abhängig. Eine Therapie mit natürlichem Progesteron oder Dydrogesteron ist weniger gefährlich als eine Therapie mit Präparaten, die strukturell dem Testosteron ähneln. Zudem ergibt eine kontinuierliche Therapie ein schlechteres Risikoprofil auf als eine sequentielle Gabe. Im Gegensatz zu einer Kombinationstherapie bietet eine alleinige Östrogentherapie kein erhöhtes Risiko, eine Östrogentherapie kann das Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen sogar verringern. Um einen endometrialen Schutz gewährleisten zu können, ist bei Frauen mit intaktem Uterus eine Zugabe von Gestagen bei einer MHT notwendig. Eine kontinuierliche Kombinationstherapie führt zu einer Reduktion des Endometriumkarzinom-Risikos, während eine sequentielle Gabe eine erhöhte Gefahr zeigt. Eine alleinige Östrogentherapie bewirkt eine Zunahme des Risikos für ein Endometriumkarzinom, da der endometriale Schutz der Gestagene wegfällt. Der

Einfluss einer MHT auf die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms ist nach wie vor umstritten. Wie in Kapitel 4.8.4.3 beschrieben, kommt es laut Beobachtungsstudien möglicherweise zu einer Zunahme des Ovarialkarzinom-Risikos durch eine MHT. Im Gegensatz dazu, zeigen Beobachtungsstudien, dass eine MHT das Risiko für kolorektale Karzinome bereits nach kurzer Einnahmedauer verringern kann. Studien zufolge kann auch eine Verringerung des Zervixkarzinom-Risikos unter einer MHT beobachtet werden (2,26,78,80).

Nach Mauvais-Jarvis et al. weist eine MHT günstige Auswirkungen auf die Glukosehomöostase und die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes auf. Zudem hat sie einen nachweislich positiven Effekt bei postmenopausalen Frauen mit einem vorbekannten Diabetes mellitus Typ 2, da sie eine Verringerung des Langzeitzuckers bewirken kann (1,93).

Wie im Kapitel 4.8.6 beschrieben, zeigt sich im Gegensatz dazu, bei der Entwicklung von Gallenblasenerkrankungen eine negative Auswirkung der oralen MHT. Eine transdermale Applikation zeigt jedoch ein geringeres Risiko, da der First-Pass-Effekt der Leber umgangen werden kann (94).

Ein weiterer Vorteil einer MHT ist der mögliche günstige Nutzen auf die Kognition und die Entwicklung einer AK bei postmenopausalen Frauen. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass Östrogene neuroprotektiv wirken können, wenn sie kurz nach Beginn der Menopause eingesetzt werden. Es gibt jedoch keine definitiven Ergebnisse, weshalb die MHT zur Prävention einer AK derzeit nicht empfohlen wird (2,26,95).

Kapitel 4.8.8 zeigt, dass Frauen, die an einer POI leiden, eine MHT empfohlen wird, um mögliche durch den frühzeitigen Östrogenmangel verursachte Erkrankungen zu verhindern. Ziel der MHT bei Patientinnen mit POI ist die Wiederherstellung der normalen Serum-Östrogenkonzentrationen und damit die Reduzierung von menopausalen Symptomen (97–99).

Wie in den Kapiteln 4.8 beschrieben, bringt die MHT sowohl Vor- und Nachteile bei der Behandlung menopausaler Frauen mit sich. Trotz kontroverser Diskussionen und möglicher Risiken, stellt laut österreichischem Konsensuspapier und der NAMS die MHT die wirksamste Behandlung bei Symptomen des klimakterischen Syndroms und der

Prävention der Osteoporose dar. Daher ist der Einsatz einer MHT in speziellen Situationen, trotz der möglichen Nebenwirkungen, Mittel der Wahl, um Frauen eine Symptomlinderung und damit eine verbesserte Lebensqualität zu bieten. Voraussetzung für eine MHT ist die Einhaltung der aktuellen Therapieempfehlungen und vor Beginn einer MHT sind unbedingt und individuell der geeignete MHT-Typ, die passende Dosierung, Formulierung, Verabreichungsweg sowie Anwendungsdauer festzulegen. Außerdem muss die Verordnung einer MHT ausschließlich symptomorientiert bei Vorliegen klimakterischer Beschwerden mit entsprechender Einschränkung der Lebensqualität erfolgen. Zu Beginn einer MHT sollte zudem das „Window of Opportunity“ berücksichtigt werden, damit die Vorteile der MHT gegenüber den Risiken überwiegen. Es ist wichtig, dass der Gesundheitszustand sowie die Wirksamkeit der MHT regelmäßig evaluiert wird und je nach Ergebnis die Therapie angepasst oder abgesetzt wird (2,26).

Einer der wohl wichtigsten Punkte stellt zudem die Aufklärung der Patientinnen dar. Die Patientinnen sollten über die Vor- und Nachteile einer MHT, sowie über mögliche Therapiealternativen und notwendige Begleitmaßnahmen aufgeklärt sein. Eine Evaluierung des individuellen Risikoprofils bezüglich eigener oder familiärer Karzinome oder anderer Erkrankungen sollte erfasst werden, um der Patientin ein möglichst niedriges Risikoprofil ermöglichen zu können (2,26).

Bei Einhaltung aller aktuellen Therapieempfehlungen überwiegen die Vorteile einer MHT die Nachteile bei Frauen mit schwerem klimakterischem Syndrom. Letztendlich sollte jedoch jede Patientin selbst die Frage beantworten, ob die Vorteile einer MHT gegenüber den Risiken überwiegen.

8 Literaturverzeichnis

1. Göretzlehner G, Herausgeber. Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie. 6., komplett überarbeitete Aufl. Berlin ; Boston: De Gruyter; 2012. 396 S.
2. Egarter C, Walch K, Huber JC, Boschitsch E, Elnekheli M, Linemayr-Wagner C, u. a. Österreichisches Konsensuspapier Hormonersatztherapie. April 2016;
3. Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, Herausgeber. Die Gynäkologie: mit 197 Tabellen. 2., vollst. überarb. u. aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer Medizin; 2006. 930 S.
4. Leidenberger F, Strowitzki T, Ortman O, Herausgeber. Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. 5. Aufl. Berlin: Springer; 2014. 691 S.
5. Weyerstahl T, Stauber M. Gynäkologie und Geburtshilfe. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013. 732 S. (Duale Reihe).
6. Al-Safi ZA, Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. Fertil Steril. April 2014;101(4):905–15.
7. Nelson HD. Menopause. Lancet Lond Engl. 1. März 2008;371(9614):760–70.
8. Cagnacci A, Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. Med Kaunas Lith. 18. September 2019;55(9).
9. Waldeyer A, Anderhuber F, Herausgeber. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band ; [44 Tabellen]. 19., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Berlin: de Gruyter; 2012. 1176 S. (De Gruyter Studium).
10. Aumüller G, Aust G, Engele J. Duale Reihe Anatomie. Stuttgart: Thieme; 2017.
11. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A, Breckwoldt M, Gätje R, Martius G, Herausgeber. Gynäkologie und Geburtshilfe: 361 Abbildungen 117 Tabellen. 5., aktualisierte und überarbeitete Auflage. Stuttgart ;New York: Georg Thieme Verlag; 2008. 543 S.
12. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019. 752 S.
13. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, Herausgeber. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie: mit Online-Repetitorium. Sonderausgabe der 31. Auflage. Berlin: Springer; 2017. 979 S.
14. Behrends JC, Bischofsberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, u. a. Physiologie. 2., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2012. 830 S. (Duale Reihe).
15. Gätje R, Eberle C, Scholz C, Lübke M, Solbach C, Muschel K, u. a. Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 2., aktualisierte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2015. 533 S.
16. Häggström M, Richfield D. Diagram of the pathways of human steroidogenesis. WikiJournal Med [Internet]. 2014 [zitiert 16. Februar 2020];1(1). Verfügbar unter: https://en.wikiversity.org/wiki/WikiJournal_of_Medicine/Diagram_of_the_pathways_of_human_steroidogenesis
17. Horn F, Moc I, Ziegler P, Berghold S. Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium. 7., korrigierte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2019. 704 S.
18. Bönisch H, Graefe K-H, Lutz W, Herausgeber. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016. 836 S. (Reihe, DUALE REIHE).
19. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmakologie & Toxikologie: von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie: mit 129 Tabellen. Heidelberg: Springer Medizin; 2012. 863 S. (Springer-Lehrbuch).
20. Aktories K, Forth W, Herausgeber. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11., überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013. 1187 S.
21. Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal

- vaginal atrophy. *Int J Womens Health*. 2018;10:387–95.
22. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Georg Thieme Verlag KG. *Physiologie*. 2019.
 23. Hale GE, Robertson DM, Burger HG. The perimenopausal woman: endocrinology and management. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Juli 2014;142:121–31.
 24. Avis NE, Crawford SL, Green R. Vasomotor Symptoms Across the Menopause Transition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Dezember 2018;45(4):629–40.
 25. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Juli 2014;142:115–20.
 26. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause N Y N*. 2017;24(7):728–53.
 27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline. Menopause Full Guideline, Methods, evidence, and recommendations [Internet]. 2015 Nov. Report No.: 1.5. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261>
 28. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 18. Oktober 2004;(4):CD002978.
 29. Delamater L, Santoro N. Management of the Perimenopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(3):419–32.
 30. Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, Zacharakis D, Athanasiou S. The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus* [Internet]. 8. April 2020 [zitiert 23. Jänner 2021]; Verfügbar unter: <https://www.cureus.com/articles/29859-the-genitourinary-syndrome-of-menopause-an-overview-of-the-recent-data>
 31. Caretto M, Giannini A, Simoncini T. An integrated approach to diagnosing and managing sleep disorders in menopausal women. *Maturitas*. Oktober 2019;128:1–3.
 32. Gava, Orsili, Alvisi, Mancini, Seracchioli, Meriggiola. Cognition, Mood and Sleep in Menopausal Transition: The Role of Menopause Hormone Therapy. *Medicina (Mex)*. 1. Oktober 2019;55(10):668.
 33. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. September 2015;44(3):497–515.
 34. Bromberger JT, Epperson CN. Depression During and After the Perimenopause. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Dezember 2018;45(4):663–78.
 35. Guideline of the DGGG, SGGG, OEGGG. Peri- and Postmenopause - Diagnosis and Interventions. S3 Level AWMF Regist No 015-062 [Internet]. Jänner 2020;(1.1). Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>
 36. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, u. a. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 17. Juli 2002;288(3):321–33.
 37. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, u. a. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 20. Februar 2007;115(7):840–5.
 38. Bansal R, Aggarwal N. Menopausal Hot Flashes: A Concise Review. *J -Life Health*. März 2019;10(1):6–13.
 39. Stubbs C, Mattingly L, Crawford SA, Wickersham EA, Brockhaus JL, McCarthy LH. Do SSRIs and SNRIs reduce the frequency and/or severity of hot flashes in menopausal women. *J Okla State Med Assoc*. Mai 2017;110(5):272–4.
 40. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015

- position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. November 2015;22(11):1155–74.
41. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, u. a. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 3. September 2005;366(9488):818–24.
 42. Moreira AC, Silva AM, Santos MS, Sardão VA. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown. *J Steroid Biochem Mol Biol*. September 2014;143:61–71.
 43. Kroenke CH, Caan BJ, Stefanick ML, Anderson G, Brzyski R, Johnson KC, u. a. Effects of a dietary intervention and weight change on vasomotor symptoms in the Women’s Health Initiative: Menopause *J North Am Menopause Soc*. September 2012;19(9):980–8.
 44. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 3. März 2016;19(2):151–61.
 45. Reid RL, Black D, Derzko C, Portman D. Ospemifene: A Novel Oral Therapy for Vulvovaginal Atrophy of Menopause. *J Obstet Gynaecol Can*. März 2020;42(3):301–3.
 46. Ameratunga D, Goldin J, Hickey M. Sleep disturbance in menopause: Menopause and sleep. *Intern Med J*. Juli 2012;42(7):742–7.
 47. Vivian-Taylor J, Hickey M. Menopause and depression: is there a link? *Maturitas*. Oktober 2014;79(2):142–6.
 48. Kohn GE, Rodriguez KM, Hotaling J, Pastuszak AW. The History of Estrogen Therapy. *Sex Med Rev*. 2019;7(3):416–21.
 49. Alexander IM. The history of hormone therapy use and recent controversy related to heart disease and breast cancer arising from prevention trial outcomes. *J Midwifery Womens Health*. Dezember 2012;57(6):547–57.
 50. Canderelli R, Leccesse LA, Miller NL, Unruh Davidson J. Benefits of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *J Am Acad Nurse Pract*. Dezember 2007;19(12):635–41.
 51. Dhont M. Treatment of the menopause: the swinging pendulum. *Facts Views Vis ObGyn*. 2010;2(3):173–6.
 52. Birkhäuser M, Hadji P, Imthurn B, Mueck AO, Neulen J, Thaler C, u. a. 10 Jahre Women’s Health Initiative (WHI): Was haben wir gelernt? *J Für Gynäkol Endokrinol*. 2013;7(4):6–19.
 53. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SAA, Black H, u. a. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 14. April 2004;291(14):1701–12.
 54. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, u. a. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric J Int Menopause Soc*. April 2008;11(2):108–23.
 55. Rabe T, Mueck AO, Hadji P, Geithövel F, von Holst T. Hormonersatztherapie: Nutzen und Risiken. *Gynäkol*. März 2005;38(3):243–54.
 56. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause N Y N*. März 2012;19(3):257–71.
 57. Mueck A, Seeger H. Medikamentöse Therapiemöglichkeiten in der Menopause. *Gynäkol Endokrinol*. 2011;9:151–7.
 58. Williams BR, Cho JS. Hormone Replacement. *Prim Care Clin Off Pract*. September 2017;44(3):481–98.
 59. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol*.

April 2017;13(4):220–31.

60. Herausgeber und Redaktion von Speculum. Hormonersatztherapie (HRT) und kardiovaskuläre Folgen. Speculum-Z Für Gynäkol Geburtshilfe. 2019;37(1):13–6.
61. Apoverlag. Austria-Codex 2020 Fachinformation. Apoverlag; 2020.
62. Umland EM, Falconieri L. Treatment options for vasomotor symptoms in menopause: focus on desvenlafaxine. *Int J Womens Health*. 2012;4:305–19.
63. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, u. a. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 12. Oktober 2016;10:CD008536.
64. Utian WH, Woods NF. Impact of hormone therapy on quality of life after menopause: Menopause. Oktober 2013;20(10):1098–105.
65. Birkhäuser M. Depression, menopause and estrogens: is there a correlation? *Maturitas*. 15. April 2002;41 Suppl 1:S3-8.
66. Cauley JA. Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density The Women’s Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 1. Oktober 2003;290(13):1729.
67. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 2019;104(5):1595–622.
68. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone Replacement Therapy and the Cardiovascular System. *J Am Coll Cardiol*. Mai 2006;47(9):1741–53.
69. Naftolin F, Friedenthal J, Nachtigall R, Nachtigall L. Cardiovascular health and the menopausal woman: the role of estrogen and when to begin and end hormone treatment. *F1000Research*. 3. September 2019;8:1576.
70. Villa, Amar, Shachor, Cipolla, Ingravalle, Scambia. Cardiovascular Risk/Benefit Profile of MHT. *Medicina (Mex)*. 6. September 2019;55(9):571.
71. Chester RC, Kling JM, Manson JE. What the Women’s Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin Cardiol*. Februar 2018;41(2):247–52.
72. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Hormontherapie im Klimakterium. 2003;1.
73. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 9. Jänner 2019;k4810.
74. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, u. a. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Idiopathic Venous Thromboembolism: Results From the E3N Cohort Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Februar 2010;30(2):340–5.
75. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, u. a. Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women: Impact of the Route of Estrogen Administration and Progestogens: The ESTHER Study. *Circulation*. 20. Februar 2007;115(7):840–5.
76. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, Oger E, Singh-Manoux A, Tubert-Bitter P, u. a. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke: Impact of the Route of Estrogen Administration and Type of Progestogen. *Stroke*. Juli 2016;47(7):1734–41.
77. Henderson VW, Lobo RA. Hormone therapy and the risk of stroke: perspectives 10 years after the Women’s Health Initiative trials. *Climacteric*. Juni 2012;15(3):229–34.
78. Simin J, Tamimi R, Lagergren J, Adami H-O, Brusselaers N. Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? *Eur J Cancer*. Oktober 2017;84:60–8.
79. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet*. September 2019;394(10204):1159–68.

80. D'Alonzo M, Bounous VE, Villa M, Biglia N. Current Evidence of the Oncological Benefit-Risk Profile of Hormone Replacement Therapy. *Medicina (Mex)*. 7. September 2019;55(9):573.
81. Lambrinouadaki I. Progestogens in postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer. *Maturitas*. April 2014;77(4):311–7.
82. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, u. a. 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. *Lancet Oncol*. Mai 2012;13(5):476–86.
83. Hodis HN, Sarrel PM. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the evidence from randomized trials? *Climacteric*. 2. November 2018;21(6):521–8.
84. Tempfer CB, Hilal Z, Kern P, Juhasz-Boess I, Rezniczek GA. Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Cancers*. 6. August 2020;12(8):2195.
85. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, u. a. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2. Oktober 2013;310(13):1353.
86. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas*. September 2016;91:25–35.
87. Beral V, Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet Lond Engl*. 19. Mai 2007;369(9574):1703–10.
88. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, u. a. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet Lond Engl*. 9. Mai 2015;385(9980):1835–42.
89. Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjosé S, Bosch FX, Pawlita M, u. a. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. Burk RD, Herausgeber. *PLOS ONE*. 25. Jänner 2016;11(1):e0147029.
90. Botteri E, Støer NC, Sakshaug S, Graff-Iversen S, Vangen S, Hofvind S, u. a. Menopausal hormone therapy and colorectal cancer: a linkage between nationwide registries in Norway. *BMJ Open*. 15. November 2017;7(11):e017639.
91. Williams C, DiLeo A, Niv Y, Gustafsson J-Å. Estrogen receptor beta as target for colorectal cancer prevention. *Cancer Lett*. März 2016;372(1):48–56.
92. for the Women's Health Initiative Investigators, Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, u. a. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. Juli 2004;47(7):1175–87.
93. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocr Rev*. 01 2017;38(3):173–88.
94. Cirillo DJ. Effect of Estrogen Therapy on Gallbladder Disease. *JAMA*. 19. Jänner 2005;293(3):330.
95. Intiaz B, Tuppurainen M, Rikkonen T, Kivipelto M, Soininen H, Kröger H, u. a. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: A prospective cohort study. *Neurology*. 14. März 2017;88(11):1062–8.
96. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O, u. a. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ*. 6. März 2019;364:l665.

97. Machura P, Grymowicz M, Rudnicka E, Pięta W, Calik-Ksepka A, Skórska J, u. a. Premature ovarian insufficiency – hormone replacement therapy and management of long-term consequences. *Menopausal Rev.* 2018;17(3):135–8.
98. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril.* Dezember 2016;106(7):1588–99.
99. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric.* 4. Juli 2015;18(4):483–91.