

## 29. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ November 2002

*Empfehlungen zur Substitution mit Estrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause*

M. Birkhäuser, W. Braendle, P.J. Keller, L. Kiesel, H. Kuhl, J. Neulen

Sexualhormone haben nicht nur eine essenzielle Bedeutung für die Fortpflanzung, sondern auch für den Stoffwechsel, das Herz-Kreislauf-System und das körperliche und seelische Wohlbefinden. Nach Ausfall der Ovarialfunktion kann es daher als Folge des Estrogendefizits zu Störungen im Bereich des vegetativen und zentralen Nervensystems, der allgemeinen Befindlichkeit und zu Stoffwechselveränderungen mit möglichen Folgeerkrankungen kommen (z.B. Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, Morbus Alzheimer). Deshalb ist bei Estrogenmangelsymptomen eine Hormonsubstitution aus therapeutischen Gründen indiziert; eine langfristige Substitution kann bei individueller Indikation in Erwägung gezogen werden. In einem ärztlichen Gespräch sollte jede Frau ausführlich über die Auswirkungen eines Estrogenmangels und die Möglichkeiten und Risiken einer Hormontherapie (HT) aufgeklärt werden. Unsachgemäße Darstellungen in den Medien führen immer wieder zur Verunsicherung und zu Bedenken gegenüber der Anwendung von Sexualhormonen.

1.

Vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen und Herzrasen lassen sich durch eine sachgerechte Estrogen-Substitution beheben. Gleichzeitig können auch andere Symptome (z.B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung) gebessert werden. Gestagene können die Wirkung der Estrogene organabhängig verstärken oder abschwächen.

2.

Estrogene fördern die Durchblutung und Rehydratisierung, steigern Bildung und Umsatz von Kollagen und haben dadurch eine günstige Wirkung auf Muskeln und Gelenke. Darüber hinaus haben sie vorteilhafte Auswirkungen auf Haut und Schleimhäute (Mund, Nase, Augen). Sie wirken Androgenisierungserscheinungen (Akne, Seborrhoe, Hirsutismus, Haarausfall) entgegen. Mit der erwünschten Rehydratisierung des Gewebes kann eine leichte Gewichtszunahme verbunden sein. Der altersabhängige Anstieg des Körpergewichts wird dadurch nicht verstärkt.

3.

Atrophische Veränderungen im Urogenitaltrakt und deren Folgeerscheinungen (z.B. vulvovaginale Beschwerden, Dyspareunie, Kolpitis, Urethrozystitis) werden durch eine Estrogen-therapie gebessert. Funktionelle Blasenstörungen können günstig beeinflusst werden.

4.

Pflanzenextrakte können ebenso wie Plazebo-Präparate leichtere klimakterische Beschwerden bessern. Einige der Extrakte enthalten in nicht geringen Mengen estrogenwirksame Substanzen (Phytoestrogene), deren Effekte im Einzelnen nicht ausreichend untersucht sind. Weder Organ- noch Pflanzenextrakte können die Substitution mit Estrogenen und Gestagenen ersetzen. Psychophar-

maka haben ihre eigene Indikation; sie sind primär nicht zur Behandlung von Beschwerden geeignet, die auf einen Estrogenmangel zurückzuführen sind.

5.

Eine sachgerechte Substitution (auch in niedriger Dosis) verhindert den durch ein Estrogendefizit bedingten Knochenmasseverlust und senkt die Frakturrate. Einige Gestagene (z.B. Norethisteron) können hierbei die Wirkung der Estrogene verstärken. Durch diese osteoprotektive Wirkung wird das Erreichen der Frakturschwelle entsprechend verzögert. Körperliche Aktivität und ausreichende Kalziumzufuhr sind entscheidende Voraussetzungen für einen normalen Knochenstoffwechsel. Bei manifester Osteoporose ist zusätzlich eine spezifische Behandlung erforderlich (z.B. mit Bisphosphonaten).

6.

Durch ihren Einfluss auf die Gefäßwand und den Fettstoffwechsel wirken Estrogene bei frühzeitigem Therapiebeginn der Atherosklerose-Entwicklung entgegen. Estrogene haben durch ihre endothelprotektiven und vasodilatatorischen Effekte günstige Auswirkungen auf das arterielle System. Inwieweit die verschiedenen Gestagene diese Wirkungen beeinflussen, ist weitgehend ungeklärt. Bei bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Angina pectoris, Atherosklerose oder vorangegangenen Herzinfarkt) kann eine neu begon-

nene HT einen ungünstigen Einfluss haben. Die HT ist nach den derzeit vorliegenden Daten zur sekundären Prävention nicht geeignet. Treten bei solchen Patientinnen ausgeprägte klimakterische Symptome auf, so ist eine HT bei entsprechender interner Behandlung (z.B. mit Statinen) möglich.

## 7.

Die vorliegenden epidemiologischen Daten weisen auf eine geringfügige Erhöhung des relativen Risikos venöser thromboembolischer Erkrankungen unter der HT hin. Bei einer 50-jährigen Frau steigt das absolute Risiko um einen Fall pro 1.000 Frauen/Jahr an. Es ist vor allem zu Beginn der Therapie erhöht. Sind in der Eigen- und/oder Familienanamnese Hinweise auf eine Thrombophilie gegeben, so ist zu beachten, dass die Hormonsubstitution das Risiko einer Thrombose erheblich steigern kann. Bei sachgerechter Thromboseprophylaxe besteht keine Notwendigkeit, vor Operationen die HT abzusetzen.

## 8.

Eine längerfristige, alleinige Estrogeneinwirkung auf das Endometrium ist mit dem Risiko einer Hyperplasie bzw. eines Karzinoms verbunden. In der Prämenopause sind – bei fehlender oder unzureichender Corpus-luteum-Funktion – sporadisch erhöhte Estrogenspiegel vorhanden. Hier empfiehlt sich eine zyklische Gestagensubstitution zur Verhinderung einer Endometriumhyperplasie und damit zur Prävention des Korpuskarzinoms. Aus den gleichen Gründen ist ein regelmäßiger Gestagenzusatz zur Estrogen-therapie notwendig.

Der Uterus myomatosus und die Endometriose sind keine Kontraindikationen. Nach Hysterektomie gibt es keine Indikation für eine zusätzliche Gestagengabe. Auch nach behandeltem Endometriumkarzinom ist eine Hormonsubstitution möglich.

## 9.

Estrogene sind keine Karzinogene. Sie können aber das Wachstum von Mammatumoren fördern. Gestagene verstärken die estrogenabhängige Proliferation des Brustdrüsengewebes. Die bei Frauen unter langfristiger Hormonsubstitution mit Estrogenen oder Estrogen-Gestagen-Kombinationen gefundene geringe Erhöhung der Mammakarzinominzidenz ist nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Unterschiede zwischen den verschiedenen Estrogenen und Gestagenen hinsichtlich ihres Einflusses auf das Mammakarzinomrisiko sind nicht nachgewiesen. Für die Indikation einer langfristigen Hormonsubstitution müssen die Vorteile gegenüber möglichen Risiken abgewogen werden. Ein behandeltes Mammakarzinom ist keine absolute Kontraindikation; welche Form der Substitution durchgeführt werden kann, muss individuell entschieden werden. Andere Neoplasien, einschließlich des Zervix- und Ovarialkarzinoms, stellen keine Kontraindikation für eine Hormonsubstitution dar.

## 10.

Zur Substitution sind natürliche Estrogene wie Estradiol und dessen Ester sowie konjugierte Estrogene geeignet. Estriol hat bei üblicher Dosierung keine oder nur eine geringe proliferative Wirkung auf das Endometrium und keinen ausreichenden Effekt auf Knochen- und Fettstoffwechsel. Ethinylestradiol ist wegen seiner starken pharmakologischen Wirkungen und der damit verbundenen ungünstigen Nebenwirkungen zur Substitution nicht zu empfehlen. Ein zuverlässiger Schutz vor einer Endometriumhyperplasie lässt sich nur durch eine regelmäßige Gestagenentzugsblutung oder eine gestageninduzierte Atrophie des Endometriums erreichen. Bei zyklischer Behandlung sollte das Gestagen in adäquater Dosierung über mindestens zehn Tage gegeben werden.

## Addendum

### Bewertung der Ergebnisse der WHI-Studie

Bei der Studie der WHI (**W**omen's **H**ealth **I**nitiative) in den USA handelt es sich um die größte bisher durchgeführte randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudie zu Nutzen und Risiken der Hormonsubstitution. Dabei wurden 8.506 Frauen kontinuierlich mit einer Kombination von 0,625 mg konjugierten equinen Estrogenen und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (CEE/MPA) und 8.102 Frauen mit Plazebo behandelt. Außerdem wurden 10.739 hysterektomierte Frauen entweder mit 0,625 mg konjugierten equinen Estrogenen allein oder Plazebo behandelt. Die Rekrutierung der teilnehmenden Frauen erfolgte zwischen 1993 und 1998. Das Durchschnittsalter lag bei 63,2 Jahren, wobei zu Beginn der Studie 33 % der Frauen zwischen 50 und 59 Jahren, 45 % zwischen 60 und 69 Jahren und 22 % zwischen 70 und 79 Jahren alt waren.

Primäre Zielparameter waren der Einfluss der Hormonsubstitution auf koronare Herzerkrankungen und das Risiko des invasiven Mammakarzinoms. Weiterhin wurden als sekundäre Parameter das Risiko von Schlaganfall, Lungenembolien, Endometrium- und Kolonkarzinom, Oberschenkelhalsfraktur und die Mortalität erfasst sowie in halbjährlichen Abständen eine Nutzen-Risiko-Bilanz erstellt. Die Studie mit der Hormonkombination wurde vorzeitig nach durchschnittlich 5,2 Jahren beendet, weil hinsichtlich der Zunahme der Mammakarzinom-Diagnosen die vorher festgelegte Grenze überschritten worden war.

Die Ergebnisse, die sehr rasch über die Medien verbreitet wurden, lösten bei vielen Patientinnen Panik und bei vielen Ärzten Ratlosigkeit aus. Sie sind in Tabelle 1 auf S. 393 aufgeführt.

Der Studienarm mit den hysterektomierten Frauen wird dagegen planmäßig weitergeführt, weil die Nutzen-Risiko-Bilanz noch kein klares Bild ergab. Eine ähnliche Untersuchung mit der gleichen Kombination (WISDOM = **W**omen's **I**nternational **S**tudy of long **D**uration **O**estrogen after **M**enopause) wurde aufgrund wissenschaftlicher und praktischer (Rekrutierungsprobleme) Erwägungen abgebrochen, wobei das britische Medical Research Council betonte, dass dies nicht aus Gründen der Sicherheit für die bisher beteiligten 5.700 Frauen geschehe.

Die wesentlichen Kritikpunkte, welche die Bedeutung der Ergebnisse der WHI-Studie für die gynäkologische Praxis in Deutschland und der Schweiz in Frage stellen, sind folgende:

1. Der sozioökonomische Status hat einen großen Einfluss auf die Lebensweise, die Gesundheitsüberwachung und -vorsorge, deren Kosten in den USA individuell getragen werden. Dies kann die Entscheidung der Frauen, sich an einer solchen Studie zu beteiligen, beeinflussen. Von den kontaktierten 373.000 Frauen erklärten sich 5 % bereit, an dieser Studie teilzunehmen. Da nur jede 20. der kontaktierten Frauen in die Studie aufgenommen wurde, ist anzunehmen, dass die Zusammensetzung des Untersuchungskollektivs für die amerikanische Bevölkerung nicht repräsentativ ist, sodass ein Selektionsfehler nicht ausgeschlossen werden kann.
2. Die Indikation für die Verordnung von Estrogenen sind primär klimakterische Beschwerden. Eine alleinige Verordnung zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist nicht üblich. In der WHI-Studie waren dagegen Frauen mit klimakterischen Beschwerden von der Teilnahme ausgeschlossen.
3. Das relativ hohe Durchschnittsalter der Frauen, bei denen mit der Hormonsubstitution begonnen wurde, unterscheidet sich grundlegend von der Praxis. Üblicherweise wird mit der HT begonnen, wenn klimakterische Beschwerden auftreten, d.h. im Klimakterium bzw. in der Perimenopause.
4. An der WHI-Studie nahmen auch Frauen mit Erkrankungen teil, bei denen die Hormonsubstitution normalerweise kontraindiziert ist. Primäre Ausschlusskriterien waren lediglich Krebserkrankungen sowie Erkrankungen, bei denen die Lebenserwartung weniger als drei Jahre betrug. Insgesamt 7,7 % aller Frauen hatten kardiovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese (z.B. Herzinfarkt 1,7 %, Schlaganfall 0,8 %, Bypass/Angioplastie 1,3 %, Angina pectoris 2,8 %, Thromboembolie 0,9 %), 36 % einen Hypertonus, 12,7 % eine Hypercholesterinämie und 4,4 % einen Diabetes mellitus.
5. Es ist bekannt, dass der protektive Effekt der Estrogene gegenüber der Entwicklung von Atherosklerose und koronaren Herzkrankungen von einem intakten Endothel abhängig ist. Da mit zunehmendem Alter der Anteil der Frauen mit progredienter Atherosklerose und anderen arteriellen Läsionen zunimmt, konnte bei dem relativ hohen Alter der teilnehmenden Frauen eine primäre Prävention nicht adäquat untersucht werden.
6. Die Studie war als doppelblinde Untersuchung konzipiert, doch war die Entblindungsrate in der Hormongruppe mit 40,5 % ungewöhnlich hoch (Plazebogruppe 6,8 %), in erster Linie aufgrund von persistierenden vaginalen Blutungen. Dementsprechend waren die betreuenden Ärzte bei vielen Frauen über die Behandlung informiert, sodass mit einem veränderten Verhalten zu rechnen war. Grundsätzlich ist zu fragen, ob eine Doppelblindstudie mit Sexualhormonen bei postmenopausalen Frauen überhaupt möglich ist, da die Auswirkungen auf die Brust und atrophische Erscheinungen von den meisten Patientinnen registriert werden.
7. Zu Beginn der Studie wurden alle 27.000 Frauen randomisiert mit CEE/MPA, CEE oder Plazebo behandelt. Erst nach der Publikation der Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI)-Studie 1996, bei der unter der Therapie mit CEE (ohne MPA) das Risiko einer Endometriumhyperplasie erhöht war, erfolgte eine Neuverteilung, sodass nur noch hysterektomierte Frauen mit CEE allein (bzw. Plazebo) behandelt wurden. Dadurch erhöhte sich zusätzlich nicht nur die Entblindungsrate, sondern dies bedeutete für einen Teil der Frauen auch einen Therapiewechsel.
8. Im Frühjahr 2000 sowie 2001 verschickten die Organisatoren der WHI-Studie aus ethischen Gründen schriftliche Warnungen über die Gesundheitsrisiken der CEE/MPA-Therapie an alle Teilnehmerinnen. Aufgrund der hohen Entblindungsrate wurde dadurch eine verstärkte Aufmerksamkeit in der Hormongruppe provoziert.
9. Die Dropout-Rate war mit 42 % in der Hormongruppe und 38 % in der Plazebogruppe sehr hoch. Außerdem erhielten 6,2 % der mit CEE/MPA behandelten Frauen auf eigenen Wunsch ein anderes Hormonpräparat, während 10,7 % der mit Plazebo behandelten Frauen eine HT bekamen. Dies beeinträchtigt die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen.
10. Auf der Basis der durchschnittlichen Dauer der CEE/MPA-Behandlung von 5,2 Jahren wurde ein zusätzliches jährliches Risiko des Mammakarzinoms von acht Fällen pro 10.000 Frauen errechnet. Dabei wurde nicht beachtet,

## Auswirkungen der Behandlung mit CEE und MPA

	CEE/MPA	Plazebo	relatives Risiko (adjustierter 95%- Vertrauensbereich)	Falldifferenz
Frauen	8.506	8.102		
koronare Herzerkrankungen	164	122	1,29 (0,85–1,97)	+7
Schlaganfälle	127	85	1,41 (0,86–2,31)	+8
venöse Erkrankungen	151	67	2,11 (1,26–3,55)*	+18
– tiefe Venenthrombosen	115	52	2,07 (1,14–3,74)*	(+13)
– Lungenembolien	70	31	2,13 (0,99–4,56)	(+8)
invasives Mammakarzinom	166	124	1,26 (0,83–1,92)	+8
Endometriumkarzinom	22	25	0,83 (0,29–2,32)	-1
kolorektales Karzinom	45	67	0,63 (0,32–1,24)	-6
osteoporotische Frakturen	650	788	0,76 (0,63–0,92)*	-44
– Oberschenkelhalsfrakturen	44	62	0,66 (0,33–1,33)	(-5)
– Wirbelkörperfrakturen	41	60	0,66 (0,32–1,34)	(-6)
– andere osteoporotische Frakturen	579	701	0,77 (0,63–0,94)*	(-39)
Mortalität	231	218	0,98 (0,70–1,37)	-1

Tab. 1: Günstige und ungünstige Auswirkungen der kontinuierlichen Behandlung postmenopausaler Frauen mit CEE/MPA im Vergleich zu einem Plazebo (Falldifferenz = Zahl der pro 10.000 Frauen durch die Hormonsubstitution im Vergleich zu Plazebo erhöhten oder verringerten Ereignisse; \* = Unterschied signifikant).

dass die gesamte Dauer der Hormonexposition der Frauen das Risiko bestimmt. In der Reanalyse der Collaborative Group von 1997 wurde pro Jahr Hormonsubstitution eine Risikozunahme um etwa 2 % gefunden, die der einer Verschiebung der Menopause um ein Jahr entsprach. In der WHI-Studie war das Mammakarzinomrisiko bei den Frauen, die vor Beginn der Studie nicht mit Hormonen behandelt worden waren, nicht erhöht. Eine Zunahme des Mammakarzinoms fand sich nur bei Frauen, die vor Beginn der Studie bereits über längere Zeit substituiert worden waren. Bei Berücksichtigung der Gesamtdauer der Hormonexposition dürfte sich die errechnete jährliche Zunahme des Mammakarzinomrisikos erheblich reduzieren. Welche Zusammenhänge zwischen einer Hormoneinnahme vor Studienbeginn und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen bestehen, lässt sich aus der vorliegenden Publikation nicht erschließen.

11. Zumindest hinsichtlich der Prävention koronarer Herzerkrankun-

gen lassen sich die Ergebnisse der WHI-Studie mit CEE/MPA nicht auf andere Hormonsubstitutionspräparate übertragen. Es gibt randomisierte Doppelblindstudien, die nicht nur eine Senkung erhöhter LDL-Cholesterin-Werte, sondern auch eine Protektion gegenüber der Entwicklung der Atherosklerose durch eine Therapie mit 1 mg Estradiol nachweisen konnten. Es ist nicht auszuschließen – u.a. aufgrund der Ergebnisse von Primatenversuchen –, dass der ungünstige Effekt des Präparates auf die Arterien durch eine direkte antagonistische Wirkung des Gestagens zustande kommt. Es gibt Hinweise darauf, dass es in dieser Hinsicht Unterschiede zwischen den Gestagenen gibt.

12. Aus epidemiologischer Sicht bestehen erhebliche Zweifel, ob für die Berechnung der jeweiligen unerwünschten Ereignisse in den verschiedenen Gruppen die korrekten statistischen Modelle angewandt wurden. Ob die Interdependenzen der verschiedenen Ereignisse berücksichtigt worden

sind, ist aus der Publikation nicht ersichtlich (z.B. Thromboembolie nach Operation). Ebenso wurde nicht erklärt, warum für die Entscheidung zum Studienabbruch nicht der adjustierte, sondern der nominale Vertrauensbereich zugrunde gelegt wurde. (Bei der Adjustierung erfolgt eine Korrektur hinsichtlich zufällig auftretender Signifikanzen aufgrund einer hohen Zahl von Zielparametern.)

### Praktische Hinweise zur HT

Die Frage nach einer HT wird an Ärztinnen und Ärzte herangetragen von Frauen, die im Alter von etwa 50 Jahren unter den typischen klimakterischen Symptomen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüchen, Schlafstörungen usw. leiden. Da diese Symptome nachweislich dem Abfall der Estrogene zuzuschreiben sind, stellt die Hormonsubstitution das Mittel der Wahl dar. Ähnliches gilt für die Behandlung atrophischer Erscheinungen, wobei auch eine lokale Behandlung in Frage kommt. Estrogene verbessern darüber hinaus die Stimmung und das Wohlbefinden und damit die Lebensqualität.

Eine Hormonsubstitution sollte nur nach entsprechender Indikationsstellung verordnet werden. Nach Erstellung des individuellen Risikoprofils und einer ausführlichen Information der Patientin über die Vor- und Nachteile sind Nutzen und Risiken der HT gegeneinander abzuwägen. Es empfiehlt sich, bei der Beschreibung der Risiken absolute Zahlen zu nennen, da relative Risiken ein falsches Bild ergeben und oft unverständlich sind. Bei Frauen mit Climacterium praecox unterscheidet sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von dem älterer Frauen.

Hinsichtlich der Prävention der Osteoporose und der Senkung des Frakturrisikos ist die Wirksamkeit der Estrogene nachgewiesen, doch sollten bei einer langfristigen Anwendung die Risiken beachtet und auch Alternativen (z.B. SERMs, Bisphosphonate) in Erwägung gezogen werden. In der frühen Postmenopause sind Vitamin D und Kalzium allein zur Erhaltung der Knochenmasse nicht ausreichend, als Ergänzung jedoch zu empfehlen.

Eine primäre und sekundäre Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen als alleinige Indikation für eine Hormonsubstitution ist aufgrund der gegenwärtigen Datenlage nicht zu rechtfertigen. Für die Behandlung und Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen sind Statine das Mittel der Wahl, verbunden mit einer entsprechenden Lebensweise und Risikominimierung (z.B. Adipositas, Rauchen). Auch wenn Estrogene vermutlich die Entstehung der Atherosklerose hemmen, so ist die Wirkung einer zusätzlichen Gestagengabe nicht geklärt. Bei Patientinnen mit kardiovaskulären Erkrankungen, die unter klimakterischen Beschwerden leiden, kann eine Hormonsubstitution in Erwägung gezogen werden, sofern eine entsprechende internistische Behandlung (z.B. mit Statinen) erfolgt.

Bei hysterektomierten Frauen sollte eine alleinige Estrogensubstitution gewählt werden. Gestagene schützen nicht vor der Entwicklung eines Mam-

makarzinoms. Deshalb ist die einzige Indikation für eine zusätzliche Gestagengabe die Protektion des Endometriums. Bei vorhandenem Uterus sollte eine in Dosis und Dauer ausreichende zusätzliche Gestagengabe erfolgen (mindestens zehn Tage, ausreichende Dosis zur Vermeidung endometrialer Hyperplasien).

Während der klimakterischen Übergangsphase, in der noch unregelmäßig endogene Estrogene gebildet werden können, sollten Sequenzpräparate bevorzugt werden, um stabile Menstruationszyklen zu erzielen. Später kann auch auf eine kontinuierlich kombinierte Estrogen-Gestagen-Substitution übergegangen werden. Die Dosierung richtet sich nach dem Therapieerfolg, d.h. der minimal effektiven Dosis, die in der Lage ist, die Beschwerden zu beheben. Dabei sind zum einen Kontraindikationen, wie Thromboembolien in der Eigen- oder Familienanamnese, zu beachten und hinsichtlich der Dauer der Behandlung auch familienanamnestisch das Auftreten einer Osteoporose oder eines M. Alzheimer in Betracht zu ziehen.

Über die Dauer der Substitutionstherapie muss individuell entschieden werden. Bei den jährlichen Kontrolluntersuchungen sollte auch jeweils die Indikation für die HT überprüft werden. Nach einigen Jahren kann – falls initial eine Dosiserhöhung erforderlich war, um die Beschwerden erfolgreich zu behandeln – die Dosis reduziert werden. Durch vorübergehendes Absetzen der Therapie lässt sich feststellen, ob noch klimakterische Beschwerden auftreten. Spielt bei der Indikation auch die Osteoporoseprävention eine Rolle, so ist aus bisherigen Nachuntersuchungen bekannt, dass im Vergleich zu unbehandelten Frauen nach einer fünfjährigen Hormonsubstitution noch bis zu 15 Jahre nach Absetzen eine höhere Knochendichte nachweisbar ist. Wird auch das Risiko eines M. Alzheimer mit in Betracht gezogen, so kann aufgrund jüngster Studien angenommen werden, dass bei einem frühzeitigen Beginn und einer Thera-

pedauer von mindestens zehn Jahren das spätere Erkrankungsrisiko deutlich reduziert wird.

**Zusammenfassend lässt sich festhalten:** Eine Hormonsubstitution sollte nur bei entsprechender Indikation verordnet werden, wobei die Behandlung des klimakterischen Beschwerdekompleses mit Hitzewallungen, Schweißausbrüchen, Schlafstörungen und atrophischen Veränderungen im Vordergrund steht. Für diese Indikation gibt es zur Estrogen- oder Estrogen-Gestagen-Substitution keine wirksame Alternative. Die Hormonsubstitution hat zahlreiche weitere günstige Auswirkungen, bedeutet jedoch bei prädisponierten Frauen auch ein – wenn auch sehr geringes – zusätzliches Risiko für venöse thromboembolische Erkrankungen, Schlaganfälle und Brustkrebs. Deshalb ist bei langfristiger Anwendung die Indikation jährlich zu überprüfen.

### Teilnehmer des Zürcher Gesprächskreises

Prof. Martin Birkhäuser (Bern)  
Prof. Wilhelm Braendle (Hamburg)  
Prof. Paul J. Keller (Zürich)  
Prof. Ludwig Kiesel (Münster)  
Prof. Herbert Kuhl (Frankfurt)  
Prof. Joseph Neulen (Aachen)



### Für die Autoren

**Prof. Dr. phil. nat. Herbert Kuhl**  
Zentrum der Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Klinikum der J. W. Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt  
Tel. (0 69) 63 01-56 92  
Fax (0 69) 63 01-55 22  
E-Mail H.Kuhl@em.uni-frankfurt.de