

## Empfehlungen zur Substitution mit Östrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause

### 33. Arbeitstreffen des «Zürcher Gesprächskreises», Oktober 2004

M. Birkhäuser, Bern W. Braendle, Hamburg P.J. Keller, Zürich  
L. Kiesel, Münster H. Kuhl, Frankfurt J. Neulen, Aachen

Sexualhormone haben nicht nur eine essentielle Bedeutung für die Fortpflanzung, sondern auch für den Stoffwechsel, das Herz-Kreislauf-System und das körperliche und seelische Wohlbefinden. Nach Ausfall der reproduktiven Ovarialfunktion kann es daher als Folge des Östrogendefizits und von Änderungen des Östrogen-Androgen-Verhältnisses zu Störungen im Bereich des vegetativen und zentralen Nervensystems, der allgemeinen Befindlichkeit und zu Stoffwechselveränderungen mit möglichen Folgeerkrankungen kommen (z.B. postmenopausale Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, Morbus Alzheimer, Diabetes mellitus). Deshalb ist bei Östrogenmangelsymptomen 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 Östrogenmangels und die Möglichkeiten und Risiken einer Hormontherapie (HT) aufgeklärt werden. Unsachgemässe Darstellungen und Diskussionen führen immer wieder zur Verunsicherung und zu Bedenken gegenüber der Anwendung von Sexualhormonen.

Neue Daten sollten erst nach sorgfältiger Analyse der zugrunde liegenden Studie gewertet werden. So war es nicht Ziel der Studie der Women's Health Initiative (WHI), den Einfluss einer Hormonbehandlung auf klimakterische Beschwerden zu untersuchen. Frauen mit klimakterischem Beschwerdekomples waren von der Studie ausgeschlossen. Vielmehr sollte die WHI die Frage beantworten, ob eine Hormonbehandlung in der Postmenopause bei allen Frauen, insbesondere auch bei älteren, einen deutlichen präventiven Nutzen hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen und der Osteoporose aufweist, ohne die allgemeinen Risiken zu erhöhen. Sie hat in beiden Studienarmen deutlich gezeigt, dass dies bei Beginn einer Hormonbehandlung im höheren Alter nicht der Fall ist. Andererseits konnte die WHI-Studie bestätigen, dass bei Therapiebeginn in der frühen Postmenopause (innerhalb der ersten 10 Jahre) das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei kombinierter Behandlung mit Östrogenen und Gestagenen nicht erhöht ist und bei Östrogenmonotherapie deutlich gesenkt wird. Damit stimmen die

Resultate mit den qualitativ guten Beobachtungsstudien überein. Deshalb haben sich die für die Praxis geltenden Indikationen und Kontraindikationen einer Hormonbehandlung im Klimakterium und in der Postmenopause nicht grundsätzlich geändert.

1. Vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schweissausbrüche, Schlafstörungen und Herzrasen lassen sich durch eine sachgerechte HT beheben. Gleichzeitig können auch andere Symptome (z.B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung) gebessert werden. Dadurch lassen sich Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erhalten. Gestagene können die Wirkung der Östrogene organabhängig verstärken oder abschwächen.

2. Östrogene 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 entgegen, die wegen des Überwiegens der Androgenwirkung bei einem Östrogenmangel auftreten können (Akne, Seborrhö, Hirsutismus, Haarausfall). Mit der erwünschten Rehydratisierung des Gewebes kann eine leichte Gewichtszunahme verbunden sein. Der altersabhängige Anstieg des Körpergewichts wird dadurch nicht beeinflusst.

3. Atrophische Veränderungen im Urogenitaltrakt und deren Folgeerscheinungen (z.B. vulvovaginale Beschwerden, Dyspareunie, Kolpitis, Urethrozystitis) werden durch eine Östrogentherapie gebessert. Durch einen Östrogenmangel bedingte Blasenstörungen können günstig beeinflusst werden.

4. Pflanzenextrakte können ebenso wie Placebopräparate leichtere klimakterische Beschwerden bessern. Einige der Extrakte enthalten in nicht geringen Mengen östrogenwirksame Substanzen (Phytoöstrogene), deren Effekte im Einzelnen nicht ausreichend untersucht sind. Weder Organ- noch Pflanzenextrakte ersetzen die Substitution mit Östrogenen und Gestagenen.

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

5. Eine sachgerechte Substitution (auch in niedriger Dosis) verhindert den durch ein Östrogenmangel bedingten Knochenmassenverlust und senkt die Frakturrate. Einige Gestagene (z.B. Norethisteron) können hierbei die Wirkung der Östrogene verstärken. Durch diese osteoprotektive Wirkung wird das Erreichen der Frakturschwelle entsprechend verzögert, so dass die Gabe von Östrogenen in den ersten Jahren nach der Menopause das Mittel der Wahl zur Osteoporoseprävention ist. Körperliche Aktivität und ausreichende Kalziumzufuhr sind eine entscheidende Voraussetzung für einen normalen Knochenstoffwechsel. Bei manifester Osteoporose ist eine spezifische Behandlung erforderlich (z.B. Bisphosphonate, Teriparatid, Strontium), deren Langzeiteffekte jedoch noch nicht hinreichend untersucht sind.

6. Durch ihren Einfluss auf die Gefäßwand und den Fettstoffwechsel wirken Östrogene bei frühzeitigem Therapiebeginn der Atheroskleroseentwicklung entgegen. Östrogene haben durch ihre endothelprotektiven und vasodilatatorischen Effekte günstige Auswirkungen auf das arterielle System, sofern keine schweren Schädigungen vorliegen. Inwieweit die verschiedenen Gestagene diese Wirkungen beeinflussen, ist weitgehend ungeklärt. Bei bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Angina pectoris, Atherosklerose oder vorangegangener Herzinfarkt) kann eine neu begonnene 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 internistischer Behandlung (z.B. mit Statinen) möglich.

7. Die vorliegenden epidemiologischen Daten weisen auf eine Erhöhung des relativen Risikos venöser thromboembolischer Erkrankungen unter der HT hin. Bei einer 50-jährigen Frau steigt das absolute Risiko um 1–2 Fälle pro 1000 Frauen/Jahr an; möglicherweise ist diese Zunahme bei transdermaler Gabe geringer. Das Risiko 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 HT das Risiko einer Thrombose erheblich steigern kann. Bei sachgerechter Thromboseprophylaxe besteht keine Notwendigkeit, vor Operationen die HT abzusetzen.

8. Eine längerfristige, alleinige Östrogeneinwirkung auf das Endometrium ist mit einem erhöhten Risiko einer Hyperplasie bzw. eines Karzinoms verbunden. Da dieser Effekt dosisabhängig ist, könnte bei sehr niedrigen Östrogendosen das Risiko vernachlässigbar sein. Solche Präparate sind derzeit in Europa noch nicht zugelassen. In der Prämenopause sind – bei fehlender oder unzureichender Corpus-luteum-Funktion – sporadisch erhöhte Östrogenspiegel vorhanden. Hier empfiehlt sich eine zyklische Gestagengabe zur Verhinderung einer Endometriumhyperplasie und damit zur Prävention des Korpuskarzinoms. Aus den gleichen Gründen ist ein regelmässiger Gestagenzusatz zur Östrogen-therapie notwendig. Uterus myomatosus und Endometriose sind keine Kontraindikationen für eine HT.

9. Sexualsteroid sind keine Karzinogene. Sie können aber das Wachstum von hormonabhängigen Tumoren beeinflussen. Im Gegensatz zum Endometrium verstärken Gestagene im Allgemeinen die östrogenabhängige Proliferation des Brustdrüsenorgans. Die Behandlung mit Östrogenen allein scheint nicht mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko verbunden zu sein. Der bei Frauen unter langfristiger Therapie mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen gefundene geringe Anstieg der Mammakarzinominzidenz ist in den meisten Studien nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Unterschiede zwischen den verschiedenen Östrogenen und Gestagenen hinsichtlich ihres Einflusses auf das Mammakarzinomrisiko sind nicht bewiesen. 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 Ovariakarzinoms, stellen keine absolute Kontraindikation für eine HT dar.

10. Zur Therapie sind natürliche Östrogene wie Östradiol und dessen Ester sowie konjugierte Östrogene geeignet. Östriol hat bei üblicher Dosierung keine oder nur eine geringe proliferative Wirkung auf das Endometrium und keinen ausreichenden Effekt auf Knochen- und Fettstoffwechsel. Ethinylöstradiol ist wegen seiner starken pharmakologischen Wirkungen und der damit verbundenen ungünstigen Nebenwirkungen zur HT 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 10 Tage gegeben werden. Zur alleinigen Therapie atrophischer Erscheinungen im Urogenitaltrakt sind lokal applizierte Östrogene in niedriger Dosierung geeignet. Bei höheren Dosierungen ist mit systemischen Wirkungen zu rechnen.

(Entsprechende Literaturangaben werden auf Wunsch mitgeteilt.)

### **Addendum 1: Sind Langzyklen zur Hormonbehandlung in der Postmenopause geeignet?**

Die einzige Indikation für die zusätzliche Gestagengabe zur Östrogensubstitution ist der Schutz des Endometriums. Neben den bekannten gestagenspezifischen Nebenwirkungen verursacht die Gestagenkomponente eine Zunahme des Brustkrebsrisikos. Im Zusammenhang mit den Ergebnissen der WHI-Studie wurde für die Östrogensubstitution die Notwendigkeit einer eindeutigen Indikation für eine individualisierte Therapie betont. Da das Mammakarzinomrisiko eine weitaus stärkere emotionale und psychische Belastung darstellt als das des Endometriumkarzinoms, wurde die Frage aufgeworfen, ob – ähnlich wie für die Östrogensubstitution – nicht auch für die zusätzliche Gestagenbehandlung eine individuelle Indikation erforderlich sei.

Es steht fest, dass die alleinige Östrogen-therapie in Abhängigkeit von der Dosis und Dauer der Behandlung das Risiko einer Endometriumhyperplasie und damit das eines Endometriumkarzinoms erhöht. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass eine niedrig dosierte Östrogen-therapie (z.B. 0,3 mg konjugierte equine Östrogene oder 0,5 mg Östradiol) nur einen geringen proliferativen Effekt auf das Endometrium aufweist [1–3]. Darüber hinaus ist die proliferative Wirkung der Östrogene auf das Endometrium postmenopausaler Frauen individuell sehr unterschiedlich und nimmt im Allgemeinen mit dem Alter ab. Etwa 20% der postmenopausalen Frauen reagieren auf die Therapie mit 0,625 mg konjugiertem equinem Östrogen oder 1–2 mg Östradiol mit einem raschen Wachstum, während 50% nur eine geringe Proliferationsrate aufweisen [4, 5]. Da eine vaginalsonographische Überwachung des Endometriums bzw. das Ergebnis eines Gestagentests Rückschlüsse auf das Ausmass der Endometriumproliferation zulässt, könnte bei Patientinnen mit einer geringen Proliferationsrate eine niedrig dosierte Östrogensubstitution mit einer Gestagengabe in grösseren Abständen, z.B. alle 3 Monate über 14 Tage, in Erwägung gezogen werden [4, 5]. Die bisher vorliegenden Ergebnisse verschiedener Studien zum HT-Langzyklus sind widersprüchlich, wobei die Dosis des verwendeten Östrogens sowie Typ und Dauer der Gestagengabe während des Langzyklus entscheidend sein könnten

**Tabelle 1.** Auftreten von Endometriumhyperplasien unter der Behandlung mit verschiedenen HT-Präparaten im Langzyklus-Schema

Studie	Patientinnen	Studiendauer	Therapieschema	Ergebnis
Ettinger et al. [6], 1994	214 PM Frauen 56,2 ± 5,4 Jahre	offen, multizentrisch, 4 Langzyklen	0,625 mg CEE Tag 1–91 10 mg MPA Tag 78–91	Hyperplasie 1,5%
Hirvonen et al. [7], 1995	263 PM Frauen 53,6 ± 4,6 Jahre	offen, multizentrisch, 8 Langzyklen	2 mg Eval Tag 1–84 20 mg MPA Tag 71–84	keine Hyperplasie
Boerrigter et al. [8], 1996	30 PM Frauen 54,5 ± 2,3 Jahre	randomisiert, doppel-blind, 2 Langzyklen	1 mg E <sub>2</sub> Tag 1–84 50 µg GSD Tag 73–84 2 mg E <sub>2</sub> Tag 1–84 50 µg GSD Tag 73–84	Hyperplasie am Ende der E <sub>2</sub> -Phase bei 15%, keine Hyperplasie am Ende der GSD-Phase
Bjarnason et al. [9], 1999	240 PM Frauen 45–65 Jahre	randomisiert, 4 Jahre	2 mg E <sub>2</sub> Tag 1–68 2 mg E <sub>2</sub> + 1 mg NETA Tag 69–78 1 mg E <sub>2</sub> Tag 79–84 oder 2 mg E <sub>2</sub> Tag 1–12 2 mg E <sub>2</sub> + 1 mg NETA Tag 13–22 1 mg E <sub>2</sub> Tag 23–28	jährliche Inzidenz von Hyperplasien: Langzyklus 5,6%, monatlicher Zyklus 1%
Pukkala et al. [10], 2001	HT-Anwenderinnen: 15 956 Frauen mit Langzyklus, 78 549 Frauen mit normaler zyklischer HT	landesweite offene Kohortenstudie, 2,5 Jahre im Durchschnitt	2 mg Eval Tag 1–70 2 mg Eval + 20 mg MPA Tag 71–84 Plazebo Tag 85–91 oder monatliche Zyklen	Endometriumkarzinom: Langzyklus RR 2,0, monatlicher Zyklus RR 1,3; Brustkrebs: Langzyklus RR 1,3, monatlicher Zyklus RR 1,3
Pinto et al. [11], 2003	25 PM Frauen >75 Jahre	randomisiert, kontrolliert, 6 Langzyklen	0,625 mg CEE Tag 1–91 5 mg MPA Tag 79–91 oder Plazebo über 9 Monate	keine Hyperplasie, Zunahme der Endometriumdicke von 3,9 auf 8 mm
Erkkola et al. [12], 2004	132 PM Frauen 45–66 Jahre	offen, prospektiv, 20 Langzyklen (5 Jahre)	2 mg Eval Tag 1–70 2 mg Eval + 20 mg MPA Tag 71–75 Plazebo Tag 85–91	1 einfache Hyperplasie nach 5 Jahren

PM = Postmenopausal; CEE = konjugierte equine Östrogene; MPA = Medroxyprogesteronacetat; Eval = Östradiolvalerat; E<sub>2</sub> = Östradiol; GSD = Gestoden; NETA = Norethisteronacetat; RR = relatives Risiko.

(Tab. 1). In der Studie von Bjarnason et al. [9] wurde das Gestagen jeweils nur über 10 Tage gegeben, und in der Studie von Pukkala et al. [10] war ein Teil der Frauen, die ein Endometriumkarzinom entwickelten, vor Beginn der Langzyklen mit Hormonen – zum Teil mit einer Östrogenmonotherapie – behandelt worden.

Bei niedrig dosierter Östrogenbehandlung kann deshalb erwogen werden, bei noch vorhandenem Uterus zum Schutz des Endometriums eine Gestagengabe nur alle 3 Monate durchzuführen. Nach den vorliegenden Daten dürfte diese Form der Therapie bei Gestagenbehandlung über mindestens 2 Wochen nicht mit einem erhöhten Risiko eines Endometriumkarzinoms einhergehen. Ob auch eine alleinige, sehr niedrig dosierte Östrogenbehandlung unter sonographischer Kontrolle des Endometriums ohne Risikoerhöhung möglich ist, ist durch adäquate Studien nicht belegt.

### Addendum 2: WHI – Studienarm mit konjugierten Östrogenen bei hysterektomierten Frauen

Am 1. März 2004 wurde von der amerikanischen Gesundheitsbehörde (NIH) der zweite Arm der WHI-Studie mit Östrogenmonotherapie bei hysterektomierten Frauen [13] vorzeitig beendet. Nach Ansicht der NIH reichten die bisher gesammelten Daten aus, um die Fragen der Studie zu beantworten. Bei einer Weiterführung über ein Jahr bis zum geplanten Abschluss wären keine zusätzlichen Erkenntnisse zu erwarten gewesen. Diese Ansicht wurde sogar von der Studienleitung selbst in Frage gestellt.

Die kardiovaskulären Erkrankungen waren insgesamt weder erniedrigt noch erhöht. Demgegenüber fanden sich in der östrogenbehandelten Gruppe insgesamt mehr Schlaganfälle (1,2 zusätzliche Fälle pro 1000 Frauen pro Jahr). Hierbei zeigte sich wie auch bei den kardiovaskulären Erkrankungen eine auffällige Altersabhängigkeit: Eine signifikant erhöhte Inzidenz an Schlaganfällen fand sich erst bei Frauen jenseits des sechzigsten Lebensjahres (Tab. 2). Auffallend war, dass in der Gruppe der Frauen unter 60 Jahren das relative Risiko für koronale Herzerkrankungen um 44% reduziert war (1,1 Fälle pro 1000 Frauen pro Jahr weniger).

Die Inzidenz venöser Thromboembolien war nur gering erhöht, während die des Mammakarzinoms insgesamt um 23% reduziert war (0,7 Fälle pro 1000 Frauen pro Jahr weniger), bei den Frauen unter 70 Jahren sogar um 28% (1 Fall pro 1000 Frauen pro Jahr weniger).

Frakturen traten insgesamt seltener auf (relatives Risiko 0,70; 5,7 Fälle pro 1000 pro Jahr weniger). Hüftfrakturen waren signifikant seltener bei Frauen über 60 Jahren. Kein signifikanter Unterschied fand sich im Gegensatz zum Östrogen-Gestagen-Arm bezüglich des kolorektalen Karzinoms, doch fiel auch hier eine Abhängigkeit vom Alter auf: Einer deutlichen Senkung bei Frauen unter 60 Jahren (um 41%) stand eine Verdopplung bei Frauen über 70 Jahren gegenüber.

Sowohl die Senkung des Herzinfarkttrisikos bei Frauen unter 60 Jahren als auch die Senkung des Mammakarzinomrisikos verfehlten nur knapp die Signifikanzschwelle. Es bleibt offen, ob diese Ergebnisse nach einem weiteren Behandlungsjahr signifikant gewesen wären. Erstaunlich ist auch, wie negativ die gar nicht so negativen Ergebnisse in der offiziellen Publikation sowie in dem begleitenden Editorial [14] dargestellt wurden.

**Tabelle 2.** Altersabhängigkeit des relativen Erkrankungsrisikos unter Behandlung mit konjugierten Östrogenen

	50–59 Jahre	60–69 Jahre	70–79 Jahre
KHK	0,56 (0,30–1,03)	0,92 (0,69–1,23)	1,04 (0,75–1,44)
Schlaganfall	1,08 (0,57–2,04)	1,65 (1,16–2,36) <sup>1</sup>	1,25 (0,85–1,82)
Venöse Thromboembolien	1,22 (0,62–2,42)	1,31 (0,86–2,00)	1,44 (0,86–2,44)
Invasive Mammakarzinome	0,72 (0,43–1,21)	0,72 (0,49–1,07)	0,94 (0,56–1,60)
Kolorektale Karzinome	0,59 (0,25–1,41)	0,88 (0,52–1,48)	2,09 (1,08–4,04) <sup>1</sup>
Hüftfrakturen	5,04 (0,59–43,17) <sup>2</sup>	0,33 (0,13–0,83) <sup>1</sup>	0,62 (0,38–1,00)
Mortalität	0,73 (0,47–1,13)	1,01 (0,79–1,29)	1,20 (0,93–1,54)

Zahlen in Klammern sind 95%-Konfidenzintervalle. KHK = Koronare Herzkrankheit.

<sup>1</sup> Signifikant auf Basis des nominalen Konfidenzintervalles.

<sup>2</sup> 1 Fall in der Placebogruppe versus 5 Fälle in der Behandlungsgruppe.

### Addendum 3: Diabetes mellitus und Hormonbehandlung in der Postmenopause

Etwa 40% der Bevölkerung im Alter von über 50 Jahren weisen alle Symptome eines metabolischen Syndroms (Adipositas, Hypertonus, Fettstoffwechselstörung, Insulinresistenz) auf. Neben einem Hypertonus gehören die periphere Insulinresistenz und der Diabetes mellitus vom Typ 2 (NIDDM) zu den Hauptsymptomen dieser Erkrankung. Ein Zusammenhang zwischen falscher Ernährung, die vor allem zu hohe Konzentrationen von leicht verfügbaren Zuckern enthält, und der Abnahme von körperlicher Bewegung wird als Hauptursache dieses Problems benannt [15, 16]. Diese falschen Verhaltensmuster betreffen insbesondere ältere Menschen; dementsprechend sind vor allem Frauen in der Postmenopause betroffen.

Die Synthese von Neuropeptin Y im Hypothalamus postmenopausaler Frauen ist erhöht [17]. Ein Östrogendefizit führt offensichtlich zu einer zentralen Leptininsensitivität und damit zu einem Anstieg von Neuropeptin Y [18]. Dies resultiert wiederum in einen gesteigerten Appetit.

Somit akkumulieren postmenopausale Frauen Risikofaktoren zur Entwicklung eines NIDDM. Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine HT mit reinen Östrogen-, aber auch mit kombinierten Östrogen-Gestagen-Präparaten zur Verbesserung einer peripheren Insulinresistenz beiträgt. Insgesamt sinkt das Risiko für das Auftreten eines NIDDM. Berechnungen der HERS ergeben, dass 30 Frauen mit Sexualsteroiden behandelt werden müssen, um 1 Fall von Diabetes zu verhindern. Dies bedeutet also eine Risikoabsenkung für das Auftreten dieser Krankheit um absolut 3% [19]. Diese Aussage wird durch die WHI-Studie bestätigt: Hier zeigt sich ein signifikantes Absinken des relativen Risikos des NIDDM unter der Hormonbehandlung um 21% [20]. In einer Beobachtungsstudie fand man zusätzlich die Verbesserung der Glukosestoffwechselstörung unter einer HT durch eine signifikante Abnahme des HbA<sub>1c</sub>-Anteils [21].

Die periphere Insulinsensitivität wird durch Adipokine beeinflusst. Die Sekretion dieser Zytokine aus der peripheren Fettmasse, nicht dem zentralen Fettgewebe, wird durch Östrogene gefördert [22]. Daraus wird gefolgert, dass Östrogene die periphere Insulinsensitivität steigern. Antiöstrogene besitzen offensichtlich diesen günstigen Effekt nicht [23].

Dies erklärt die attenuierende Wirkung der Östrogene auf den Insulinbedarf bei Diabetikerinnen. Gesichert ist, dass Östrogene und Östrogen-Gestagen-Kombinationen den Nüchtern-Insulinspiegel senken. Die Mechanismen hinsichtlich des Einflusses der

Sexualsteroiden auf die periphere Insulinresistenz sind bisher nicht hinreichend geklärt.

Die Bedeutung eines Diabetes mellitus im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen ist eminent. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert gewinnt zunehmend prognostische Bedeutung [24]. Besteht bereits eine Gefässerkrankung bei einer abnormen Glukoseverwertung, so verschlechtert sich die Prognose für kardiovaskuläre Erkrankungen unter einer Behandlung mit HT. Die Glukoseverwertungsstörung wird dagegen gebessert [25]. Hier bestätigt sich somit erneut das Resultat von HERS und WHI, dass bei vorgeschädigtem Gefäßsystem Östrogene keine die Prognose verbessernde Wirkung besitzen. Eine Interventionsstudie bei Patientinnen mit NIDDM, aber ohne vorbestehende Gefässerkrankung, zeigte den Benefit im Hinblick auf die Glukoseverwertung und einen Schutz vor dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen [26].

Steigt in der Postmenopause die periphere Insulinresistenz an, so steigt auch das Risiko der Entwicklung eines Morbus Alzheimer. Hohe periphere und somit auch zentrale Insulinkonzentrationen sowohl durch ein Überangebot als auch durch einen verminderten Abbau von Insulin werden mit dem Auftreten eines Morbus Alzheimer assoziiert [27].

Die Behandlung von postmenopausalen, psychovegetativen Symptomen mit selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren ist in diesem Zusammenhang mit Vorsicht zu betrachten [28]. Durch diese psychopharmakologische Behandlung kommt es in der Regel zu einer Zunahme des Körpergewichtes mit den oben genannten negativen Folgen [29]. Die Masse des zentralen Fettgewebes steigt, und die periphere Insulinsensitivität sinkt.

#### Fazit

Die postmenopausale HT ist geeignet, einer peripheren Insulinresistenz entgegen zu wirken. Bei bereits bestehendem NIDDM wird die Glukoseverwertungsstörung gebessert. Dabei ist es besonders wichtig, dass eine HT vor dem Auftreten von Gefässschäden begonnen wird, da ansonsten das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ansteigt [30].

## Literatur

- 1 Trabala JF, Lenihan JP, Melchione TE, et al: Low-dose unopposed estrogens: Preliminary findings on the frequency and duration of vaginal bleeding in postmenopausal women receiving esterified estrogens over a two-year period. *Menopause* 1997;4:130–138.
- 2 Notelovitz M, Varner RE, Reaber RW, et al: Minimal endometrial proliferation over a two-year period in postmenopausal women taking 0.3 mg of unopposed esterified estrogens. *Menopause* 1997;4:80–88.
- 3 Cushing KL, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B, Beresford SAA: Risk of endometrial cancer in relation to use of low-dose, unopposed estrogens. *Obstet Gynecol* 1998;91:35–39.
- 4 Meuwissen JHJM, van Langen H, Moret E, Navarro-Morquero I: Monitoring of oestrogen replacement therapy by vaginosonography of the endometrium. *Maturitas* 1992;15:33–37.
- 5 Meuwissen JHJM, Oddens BJ, Klinkhamer PJJM: Endometrial thickness assessed by transvaginal ultrasound insufficiently predicts occurrence of hyperplasia during unopposed oestrogen use. *Maturitas* 1996;24:21–30.
- 6 Ettinger B, Selby J, Citron JT, Vangessel A, Ettinger VM, Hendrickson MR: Cyclic hormone replacement therapy using quarterly progestin. *Obstet Gynecol* 1994;83:693–700.
- 7 Hirvonen E, Salmi T, Puolakka J, et al: Can progestin be limited to every third month only in postmenopausal women taking estrogen? *Maturitas* 1995;21:39–44.
- 8 Boerrigter PJ, van de Weijer PHM, Baak JPA, Fox H, Haspels AA, Kenemans P: Endometrial response in estrogen replacement therapy quarterly combined with a progestogen. *Maturitas* 1996;24:63–71.
- 9 Bjarnason K, Cerin A, Lindgren R, Weber T: Adverse endometrial effects during long cycle hormone replacement therapy. *Maturitas* 1999;32:161–170.
- 10 Pukkala E, Tulenheimo-Silfvast A, Leminen A: Incidence of cancer among women using long versus monthly cycle hormonal replacement therapy, Finland 1994–1997. *Cancer Causes Control* 2001;12:111–115.
- 11 Pinto AB, Binder EF, Kohrt WM, Bronder DR, Williams DB: Effects of trimonthly progestin administration on the endometrium in elderly postmenopausal women who receive hormone replacement therapy: A pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:11–15.
- 12 Erkkola R, Kumento U, Lehmuskoski S, Mattila L, Mustonen M: No increased risk of endometrial hyperplasia with fixed long-cycle oestrogen-progestogen therapy after five years. *J Br Menopause Soc* 2004;10:9–13.
- 13 The Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–1712.
- 14 Hulley SB, Grady D: The WHI estrogen-alone trial – Do things look any better? *JAMA* 2004;291:1769–1771.
- 15 Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB: Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004;292:927–934.
- 16 Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM: Relationship of physical activity versus body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA* 2004;292:1188–1194.
- 17 Escobar CM, Krajewski SJ, Sandoval-Guzman T, Voytko ML, Rance NE: Neuropeptide Y gene expression is increased in the hypothalamus of older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2338–2343.
- 18 Ainslie DA, Morris MJ, Wittert G, Turnbull H, Proietto J, Thorburn AW: Estrogen deficiency causes central leptin insensitivity and increased hypothalamic neuropeptide Y. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1680–1688.
- 19 Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E: Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study – A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:1–9.
- 20 Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J, Howard BV: Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: Results from the Women's Health Initiative hormone trial. *Diabetologia* 2004;47:1175–1187.
- 21 Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, Liu JY, Selby JV: Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes: The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2001;24:1144–1150.
- 22 Tanko LB, Bruun JM, Alexandersen P, Bagger YZ, Richelsen B, Christiansen C, Larsen PJ: Novel association between bioavailable estradiol and adipokines in elderly women with different phenotypes of obesity: Implication for atherogenesis. *Circulation* 2004;110:2246–2252.
- 23 Lee CC, Kasa-Vubu JZ, Supiano MA: Differential effects of raloxifene and estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:683–688.
- 24 Jorgensen L, Jenssen T, Joakimsen O, Heuch I, Ingebretsen OC, Jacobsen BK: Glycated hemoglobin level is strongly related to the prevalence of carotid artery plaques with high echogenicity in nondiabetic individuals: The Tromsø study. *Circulation* 2004;110:466–470.
- 25 Howard BV, Hsia J, Ouyang P, van Voorhees L, Lindsay J, Silverman A, Alderman EL, Triputi M, Waters DD: Postmenopausal hormone therapy is associated with atherosclerosis progression in women with abnormal glucose tolerance. *Circulation* 2004;110:201–206.
- 26 Perera M, Sattar N, Petrie JR, Hillier C, Small M, Connell JMC, Lowe GDO, Lumsden MA: The effect of transdermal estradiol in combination with oral norethisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in postmenopausal women with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1140–1143.
- 27 Hoyer S: The brain insulin signal transduction system and sporadic (type II) Alzheimer disease: An update. *J Neural Transm* 2002;109:341–360.
- 28 Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E: Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2827–2834.
- 29 Dording CM, Mischoulon D, Petersen TJ, Kornbluh R, Gordon J, Nierenberg AA, Rosenbaum JE, Fava M: The pharmacologic management of SSRI-induced side effects: A survey of psychiatrists. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14:143–147.
- 30 Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, Njoroge CW, Jacobson AS, Selby JV: Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes: The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995–1998. *Circulation* 2003;107:43–48.