

Empfehlungen zur Hormontherapie mit Östrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause

39. Arbeitstreffen des «Zürcher Gesprächskreises», Oktober 2007

M. Birkhäuser, Bern W. Braendle, Hamburg H. Kuhl, Frankfurt J. Neulen, Aachen
C.J. Thaler, München

Sexualhormone haben nicht nur eine essentielle Bedeutung für die Fortpflanzung, sondern auch für den Stoffwechsel, das Herz-Kreislauf-System sowie das körperliche und seelische Wohlbefinden. Nach Ausfall der reproduktiven Ovarialfunktion kann es daher als Folge des Östrogendefizits und von Änderungen des Endokriniums zu Störungen im Bereich des vegetativen und zentralen Nervensystems, der allgemeinen Befindlichkeit und zu Stoffwechseleränderungen mit möglichen Folgeerkrankungen kommen (klimakterisches Syndrom inklusive Sexualstörungen, postmenopausale Osteoporose, Diabetes mellitus Typ II, kardiovaskuläre Erkrankungen, Morbus Alzheimer). Bei Östrogenmangelsymptomen ist 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 Ergebnisse sollten erst nach sorgfältiger Analyse der zugrunde liegenden Studien und der bisher vorhandenen Daten ausgewertet werden.

Randomisierte kontrollierte Studien gelten als Standard in der Beweisführung einer effektiven Behandlung von Erkrankungen («evidence-based medicine»). Ihr Stellenwert hängt davon ab, inwieweit das Untersuchungskollektiv den Patientinnen entspricht, die indikationsabhängig in der Praxis behandelt werden (Alter, Beschwerdebild, Vorerkrankungen, Risikofaktoren). Die für die Praxis geltenden Indikationen und Kontraindikationen für eine HT im Klimakterium und in der Postmenopause haben sich 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, Störungen der Sexualität) gebessert werden, sodass Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erhalten bleiben. Gestagene können die Wirkung der Östrogene organabhängig verstärken oder abschwächen.

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

2. Östrogene fördern die Durchblutung und Rehydratisierung vieler Organsysteme, 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. Dem altersabhängigen Anstieg des Körpergewichts wird eher entgegen gewirkt.

3. Atrophische Veränderungen im Urogenitaltrakt und deren Folgeerscheinungen (z.B. vulvovaginale Beschwerden, Dyspareunie, Kolpitis, Urethrozystitis) werden durch eine systemische oder lokale Östrogentherapie gebessert. Die durch einen Östrogenmangel hervorgerufenen Beschwerden können günstig beeinflusst werden. Zur alleinigen Therapie atrophischer Erscheinungen im Urogenitaltrakt ist lokal appliziertes Östradiol in sehr niedriger Dosierung geeignet. Bei höheren Dosierungen ist mit systemischen Wirkungen zu rechnen.

4. Einzelne Pflanzenextrakte können offenbar leichtere klimakterische Beschwerden bessern. Grundsätzlich müssen solche Wirkungen plazebokontrolliert untersucht werden. Einige der Extrakte enthalten in nicht geringen Mengen östrogenwirksame Substanzen (Phytoöstrogene), deren Effekte im Einzelnen nicht ausreichend untersucht sind.

5. Eine sachgerechte Substitution (auch in niedriger Dosis) verhindert den durch ein Östrogendefizit bedingten Knochenmassverlust 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, sodass die Gabe von Östrogenen in den ersten Jahren nach der Menopause das Mittel der Wahl zur Osteoporoseprävention ist. Körperliche Aktivität und eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D (1500 mg Kalzium, 800 IE Vitamin D) sind entschei-

Tabelle 1. Anzahl koronarer Herzerkrankungen (% pro Jahr in Klammern) unter CEE oder Plazebo in der WHI

Akutes Koronarereignis	Plazebo (n = 1673)	CEE (n = 1637)	HR	95% CI
KHK (MI oder KHT)	34 (0,27)	21 (0,17)	0,63	0,36–1,08
Angina	35 (0,28)	21 (0,17)	0,59	0,34–1,02
KB oder PI	52 (0,42)	29 (0,24)	0,55	0,35–0,86
MI, KHT, KB und PI	65 (0,52)	42 (0,35)	0,66	0,44–0,97
MI, KHT, KB, PI und Angina	70 (0,56)	46 (0,38)	0,66	0,45–0,96

Zum Zeitpunkt der Rekrutierung betrug das Alter der hier dargestellten Teilnehmerinnen 50–59 Jahre. KHK = Koronare Herzkrankheit; KB = koronarer Bypass; KHT = koronarer Herztod; MI = nicht tödlicher Herzinfarkt; PI = perkutane Koronarintervention; Angina = Hospitalisierung mit bestätigter Angina pectoris (Belastung, Angiographie); HR = Hazard Ratio; CI = Vertrauensintervall.

dende Voraussetzungen für einen normalen Knochenstoffwechsel. Bei manifester Osteoporose ist eine spezifische Behandlung erforderlich (z.B. Bisphosphonate, Strontiumranelat, Teriparatid), 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. Dies gilt insbesondere für Frauen mit vor- und frühzeitiger Menopause. 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) jedoch möglich (siehe Addendum 1).

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. 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. Vermutlich ist diese Zunahme bei transdermaler Gabe (auch bei Risikogruppen) geringer oder nicht gegeben. 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 von ausreichender Dosis und Dauer zur Östrogen- und Gestagen-therapie notwendig. Bei der kontinuierlich-kombinierten Therapie mit niedrigen Östrogendosen reichen sehr geringe Gestagendosen zur Protektion des Endometriums aus. Uterus myomatosis und Endometriose sind keine absoluten Kontraindikationen für eine HT.

9. Sexualsteroidoide sind keine Karzinogene. Sie können aber das Wachstum von hormonabhängigen Tumoren beeinflussen. Gestagene verstärken die östrogenabhängige Proliferation des Brustdrüsen- und Endometriumgewebes. Die Behandlung mit Östrogenen allein scheint – insbesondere bei Frauen mit Übergewicht – 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. Dies gilt auch für Progesteron. Für die Indikation einer langfristigen Hormonsubstitution müssen die Vorteile gegenüber den 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-, Endometrium- und Ovarialkarzinoms, stellen keine absolute Kontraindikation für eine HT dar.

10. Zur Therapie sind 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 hepatischen Wirkung und der damit verbundenen ungünstigen Nebenwirkungen zur HT nicht zu empfehlen. Bezogen auf Hitzewallungen ist Ethinylöstradiol weniger wirksam, deshalb können in der Perimenopause unter der Anwendung niedrig dosierter Ovulationshemmer Hitzewallungen auftreten.

Sowohl in der Perimenopause als auch unter Östrogenbehandlung lässt sich ein zuverlässiger Schutz vor einer Endometriumhyperplasie nur durch eine regelmässige Gestagenentzugsblutung oder eine gestageninduzierte Atrophie des Endometriums erreichen. Bei zyklischer Behandlung sollte das Gestagen in adäquater Dosierung über mindestens 12 Tage pro Monat gegeben werden.

Addendum 1: Hormone und koronare Herzerkrankungen – das Zeitfenster zur Prävention («Window of Opportunity»)

Fünf Jahre nach der ersten Veröffentlichung der Women's Health Initiative (WHI) erleben wir heute das letzte Kapitel einer Trilogie zur HT. Nach einigen Umwegen kommen wir zu dem Schluss, dass das absolute Alter einer Frau und der Zeitabstand von der Menopause für mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen einer HT die entscheidende Rolle spielen.

Im Östrogen-Monotherapie-Arm der WHI vermindert eine tägliche orale Gabe von 0,625 mg konjugierten equinen Östrogenen (CEE), die mit dem Ziel einer Primärprävention verabreicht wurden, bei 3310 postmenopausalen Frauen unter 60 Jahren mehrere entscheidende Parameter für den Krankheitsverlauf einer koronaren Herzkrankheit um 34–45% (Tab. 1) [1, 2].

Auch die Ergebnisse der Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (p für Trend = 0,009) und des Östrogen-Gestagen-Arms der WHI (p für Trend = 0,02) weisen darauf hin, dass proportional zur Dauer der kontinuierlichen täglichen Einnahme einer Kombination von 0,625 mg CEE + 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) das Risiko für koronare Herzkrankheiten vermindert wird [3, 4].

Auch die Resultate des kombinierten Östrogen-Gestagen-Arms der WHI-Studie haben eine Reduktion (p für Trend = 0,036) von koronaren Herzkrankungen als Funktion des Abstands von der Menopause gezeigt. Frauen, welche innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause für die WHI randomisiert worden waren, wiesen eine Reduktion des Risikos koronarer Herzkrankungen auf (Hazard Ratio = 0,89); demgegenüber besaßen die zwischen 10 und 19 Jahre nach der Menopause randomisierten Frauen (Hazard Ratio = 1,22) und diejenigen mit einem Abstand von mehr als 20 Jahren zur Menopause (Hazard Ratio = 1,71) ein erhöhtes Risiko [5].

Es besteht auch eine Übereinstimmung zwischen der grossen WHI-Observationsstudie mit etwa 90 000 Frauen und den beiden randomisierten Studienarmen der WHI mit CEE + MPA bzw. CEE allein, indem das Risiko koronarer Herzkrankheiten bei einer Anwendungsdauer von mehr als 5 Jahren in allen im Rahmen der WHI durchgeführten Studien im gleichen Sinne reduziert wird (Tab. 2) [6, 7].

Diese Ergebnisse stimmen gut mit einem unterschiedlichen Effekt der Östrogene an der Arterienwand je nach Abstand von der Menopause überein: In relativ gesunden Arterien verlangsamte orales Östradiol die Progression der Atherosklerose, während bei bereits stärker erkrankten Gefässen das kardiovaskuläre Risiko erhöht ist (so genanntes «window of opportunity») [8–10]. Diese übereinstimmenden Schlussfolgerungen aus mehreren randomisierten kontrollierten Studien und zwei gross angelegten, soliden Beobachtungsstudien werden zusätzlich durch experimentelle Beobachtungsdaten beim Rhesusaffen gestützt [11]. Der Beginn einer HT in der Perimenopause scheint der Schlüssel für die kardiopräventive Wirkung der HT zu sein [12, 13]. Die hier zitierten Arbeiten zur kardiovaskulären Morbidität weisen darauf hin, dass ein möglicher kardiovaskulärer Schaden auf ältere Frauen begrenzt bleibt, insbesondere auf diejenigen, die erst als über 70-Jährige in die Studie eingeschlossen wurden, und dass in der frühen Postmenopause bei Frauen unter einer HT ein gewisser kardiovaskulärer Schutz und eine niedrigere Mortalität zu beobachten sind. Diese eindeutig altersabhängige Risikolage und die bekannte Tatsache, dass die meisten Frauen eine HT ohnehin nur für einen begrenzten Zeitraum zwischen Ende 40 und Mitte 50 anwenden, änderten bisher allerdings nichts an der negativen Sichtweise der europäischen und US-amerikanischen Gesundheitsbehörden.

Schlussendlich zeigen die kumulierten Daten von 23 randomisierten plazebokontrollierten prospektiven Studien bei 39 049 Frauen mit insgesamt 191 340 Beobachtungsjahren [12] bei den Studienteilnehmerinnen unter 60 Jahren und denjenigen, die bei der Randomisierung weniger als 10 Jahre von der Menopause entfernt waren, für koronare Herzkrankheiten eine signifikante Risikoreduktion um 32% [Odds Ratio (OR) = 0,68; 95%-Vertrauensintervall (CI) = 0,48–0,96]. Im Vergleich dazu findet sich für alle in den Studien erfassten Frauen eine globale OR für koronare Herzkrankheiten von 0,99 (95% CI = 0,88–1,11) und für Frauen über 60 Jahren oder solche, deren Menopause zum Zeitpunkt der Randomisierung mehr als 10 Jahre zurück lag, eine OR von 1,3 (95% CI = 0,91–1,16) [12]. Dieselbe Metaanalyse zeigt auch, dass eine Hormontherapie mit einem signifikant niedrigeren Risiko für akute koronare Ereignisse bei jüngeren Frauen im Vergleich zu älteren Frauen verbunden ist (OR = 0,66, 95% CI = 0,46–0,95)

Table 2. Hazard Ratio (HR) für koronare Herzkrankungen in den prospektiven randomisierten Studien (CEE + MPA bzw. CEE allein) und in der Observationsstudie der WHI (WHIOS) entsprechend der Anwendungsdauer

Therapiedauer	HR (WHI)	HR (WHIOS)
CEE + MPA [13]		
<2 Jahre	1,68 (1,15–2,45)	1,12 (0,46–2,74)
2–5 Jahre	1,25 (0,87–1,79)	1,05 (0,70–1,58)
>5 Jahre	0,66 (0,36–1,21)	0,83 (0,67–1,01)
CEE allein [14]		
<2 Jahre	1,07 (0,68–1,68)	1,20 (0,49–2,94)
2–5 Jahre	1,13 (0,79–1,61)	1,09 (0,75–1,60)
>5 Jahre	0,80 (0,57–1,12)	0,73 (0,61–0,84)

Zahlen in Klammern bezeichnen 95%-Vertrauensintervalle.

[12]. Zusätzlich beweisen die kumulierten Daten aus Studien, in denen HT gegenüber Placebo randomisiert worden war, eine signifikante Reduktion der totalen Mortalität bei Frauen unter 60 Jahren um 39% (OR = 0,66; 95% CI = 0,39–0,95) [13].

Wie beim Mann wurden bisher auch bei der Frau bevorzugt Lipidsenker zur Primärprävention von koronaren Herzkrankungen eingesetzt, vor allem 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Hemmer (Statine) [14, 15]. Allerdings ergaben die kumulierten Daten aus 6 randomisierten Studien bei insgesamt 11 435 Frauen keinen eindeutigen Beleg für einen günstigen Effekt der Lipidsenker zur Primärprävention von koronaren Herzkrankungen bei der Frau [16]: Unter Statinen beträgt das relative Risiko (RR) für Koronareignisse 0,87 (95% CI = 0,69–1,09). Für nicht tödliche Myokardinfarkte liegt das RR bei 0,61 (95% CI = 0,22–1,68), für die Gesamtmortalität bei 0,95 (95% CI = 0,62–1,46) und für die Mortalität bei koronarer Herzkrankung bei 1,07 (95% CI = 0,47–2,40). Keine dieser Risikosenkungen ist statistisch signifikant.

Es zeigt sich also, dass die Datenlage, auf welcher die Empfehlung für eine Primärprävention von koronaren Herzkrankungen mit Lipidsenkern bei Frauen beruht, deutlich schwächer ist als für den Einsatz von Statinen bei Männern [16]. Die Empfehlungen zur Anwendung von Lipidsenkern zur Primärprävention von koronaren Herzkrankungen bei Frauen sind auch heute noch weitgehend aus den beim Manne erhobenen Daten abgeleitet, oder sie werden aus den Resultaten zur Sekundärprävention bei der Frau extrapoliert. Beide Vorgehensweisen sind nicht korrekt.

Werden nun die günstigen Resultate unter der HT bei jüngeren Frauen unter korrekter Berücksichtigung des «window of opportunity» mit den nicht ausreichend soliden Empfehlungen zur Primärprävention von koronaren Herzkrankungen bei der Frau mit Statinen verglichen, so drängt sich die Schlussfolgerung auf, dass ein Überdenken der heutigen Empfehlungen zur koronaren Primärprävention bei Frauen dringend angezeigt ist.

Literatur

- 1 Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al, for the Women's Health Initiative Investigators: Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Arch Intern Med 2006;166:357–365.
- 2 The Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004;291:1701–1712.

- 3 Hulley S, Grady E, Bush T, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1989;280:605–613.
- 4 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–323.
- 5 Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–534.
- 6 Prentice RL, Langer R, Stefanick ML, et al, for the Women's Health Initiative Investigators: Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: toward resolving the discrepancy between observational studies and the Women's Health Initiative clinical trial. *Am J Epidemiol* 2005;162:404–414.
- 7 Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, et al, for the Women's Health Initiative Investigators: Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardio-vascular disease. *Am J Epidemiol* 2006;163:589–599.
- 8 Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ: Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006;15:35–44.
- 9 Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al, for the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939–953.
- 10 Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–1477.
- 11 Mikkola TS, Clarkson TB: Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002;53:605–619.
- 12 Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363–366.
- 13 Salpeter SR, Walch JME, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE: Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804.
- 14 Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109:672–693.
- 15 Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2468–2497.
- 16 Walsh JME, Pignone M: Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004;291:2243–2252.

Addendum 2: Postmenopausale Hormontherapie und Mammakarzinomrisiko

Die bisher vorliegenden Daten aus mehr als 80 Studien über den Einfluss der HT auf das Brustkrebsrisiko sind von grosser Inkonsistenz geprägt. Es gibt zahlreiche Gründe für diese widersprüchlichen Ergebnisse, von denen Selektions- und Detektionsfehler («biases») sowie der unterschiedliche Anteil an Frauen mit Übergewicht bzw. Adipositas die wichtigste Rolle spielen. Aus der umfassenden Reanalyse von 1997 geht hervor, dass ein Östrogenmangel die Inzidenz des Mammakarzinoms um 2,8% jährlich vermindert, während die HT das Risiko jährlich um durchschnittlich 2,3% erhöht [1]. Eine über 11 Jahre durchgeführte HT erhöht das RR des Mammakarzinoms um etwa 35%. In absoluten Zahlen bedeutet dies, dass eine im Alter von 50 Jahren bei 1000 Frauen begonnene und über 5 Jahre durchgeführte HT die Zahl der Brustkrebsdiagnosen bis zum Alter von 70 Jahren um 2 Fälle, und bei einer HT-Dauer von 10 Jahren um 6 Fälle erhöht [1]. Aus der Metaanalyse von Bush et al. [2] aus dem Jahr 2001 geht hervor, dass eine Östrogenmonotherapie das Risiko des Mammakarzinoms nicht oder nur geringfügig beeinflusst, während eine

Östrogen-Gestagen-Therapie zu einer deutlichen Zunahme des Risikos führt; dabei ist die Zunahme des RR unter einer kontinuierlichen Kombinationstherapie grösser als unter einer Sequenztherapie [3]. Bei den unter der HT zusätzlich entdeckten Fällen handelt es sich offenbar um lokalisierte, weniger aggressive Tumoren, deren Prognose erheblich günstiger ist, sodass die Mortalität wegen Brustkrebs im Rahmen einer HT reduziert ist [2]. Das RR des Mammakarzinoms steigt in Abhängigkeit von der Dauer der HT sowie der Dosis des Östrogens an [1–3], während für das zusätzliche Gestagen bisher kein Einfluss von Typ und Dosis nachgewiesen werden konnte [1, 4]. Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass die Risikoerhöhung vor allem die lobulären Mammakarzinome betrifft und dass es sich überwiegend um rezeptorpositive Tumoren handelt [5]. Die Reanalyse von 1997 und die Nurses' Health Study haben gezeigt, dass die Risikozunahme erst nach mindestens 5-jähriger Behandlungsdauer signifikant wird, und dass das erhöhte Risiko innerhalb weniger Jahre nach Absetzen der Hormone zurückgeht [1, 6].

Auch in der randomisierten WHI-Studie wurde die Erhöhung des RR erst nach mehreren Jahren einer Therapie mit 0,625 mg CEE und 2,5 mg MPA signifikant [7]. Auffällig war dabei, dass das Brustkrebsrisiko unter der Therapie mit CEE/MPA nur bei solchen Frauen anstieg, die bereits vor der WHI-Studie mit Hormonen behandelt worden waren, während es bei den nicht vorbehandelten Frauen unter der CEE/MPA-Therapie zu keiner Erhöhung des RR kam [8]. Die Beobachtung, dass in der Placebogruppe das Brustkrebsrisiko bei den mit Hormonen vorbehandelten Frauen deutlich niedriger war als bei Frauen, die weder vor noch während der WHI-Studie Hormone erhalten hatten, ist nicht nur für die Zunahme des RR durch die Therapie mit CEE/MPA verantwortlich, sondern deutet vor allem auf einen Selektionsfehler hin [8, 9].

Überraschend war in der WHI-Studie das Ergebnis einer signifikanten Senkung des Brustkrebsrisikos um 33% durch eine Monotherapie mit 0,625 mg CEE [10]. Da ein direkter Hemmeffekt der relativ niedrig dosierten Östrogene auszuschliessen ist, muss ein indirekter metabolischer Effekt angenommen werden. Auffallend war bei der WHI-Studie der hohe Anteil an Frauen mit Übergewicht oder Adipositas, der im CEE/MPA-Arm bei 70% und im CEE-Arm bei 80% lag. Aus einigen grossen Untersuchungen ist bekannt, dass Übergewicht eine starke Zunahme des Brustkrebsrisikos verursacht, und dass bei Frauen mit einem BMI von >25 eine HT das bereits erhöhte Risiko des Mammakarzinoms nicht weiter erhöht [1, 6, 11].

Bei einem grossen Teil dieser Frauen war mit einem metabolischen Syndrom zu rechnen, welches unter anderem mit einem hohen Risiko einer chronischen Hyperinsulinämie verbunden ist. Da sowohl bei Adipositas als auch bei einer Hyperinsulinämie in der Postmenopause das Risiko von Brustkrebs und anderen Karzinomen sehr hoch ist, könnte die CEE-Therapie über eine Besserung der Insulinsensitivität zu einer Senkung des Insulinspiegels und damit des Brustkrebsrisikos geführt haben [12].

In der Million Women Study war das RR des Mammakarzinoms unter einer Östrogen-Gestagen-Therapie bereits im ersten Behandlungsjahr signifikant erhöht [4]. Auch die rasche Zunahme des RR durch eine Östrogenmonotherapie stand im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer grosser Untersuchungen einschliesslich der WHI-Studie [4]. Diese Diskrepanz ist auf Selektions- und Detektionsfehler zurückzuführen, da nur 53% der aufgeforderten Frauen an dem Screeningprogramm teilnahmen. Dies führte dazu, dass von den teilnehmenden Frauen ein Drittel eine HT anwandte, während es in der allgemeinen Bevölkerung nur 19% waren. Ausserdem war die Inzidenz von Brustkrebsdiagnosen unter einer HT beim Screening und in den ersten beiden Jahren danach (Intervallkarzinome) am höchsten und lag deutlich über der allgemeinen Inzidenz in der Bevölkerung [13]. Im UK ist eine Mam-

mografie nur alle 3 Jahre im Rahmen des Routinescreenings vorgesehen, während den Teilnehmerinnen dieser Studie eine zusätzliche Untersuchung im Intervall ermöglicht wurde.

Zur Zeit viel diskutiert werden die Ergebnisse der französischen E3N-Kohortenstudie, die in ihrer ersten Publikation berichtete, dass die perkutane/transdermale Östradioltherapie im Gegensatz zur oralen Östrogenbehandlung sowie die Therapie mit Progesteron im Gegensatz zu den synthetischen Gestagenen das Brustkrebsrisiko nicht erhöhe [14]. Bei diesen Ergebnissen ist Skepsis angebracht, da von den zur Teilnahme an dieser Brustkrebsstudie eingeladenen 500 000 Lehrerinnen nur knapp 100 000 Frauen teilnahmen. Die geringe Teilnahmequote von nur 20% bedeutet eine weitaus grössere Wahrscheinlichkeit für zusätzliche Selektions- und Detektionsfehler als bei der Million Women Study, zumal seit vielen Jahren behauptet wird, dass die Anwendung des natürlichen Progesterons eher protektiv wirke.

Das Brustkrebsrisiko war bei Anwendung von Kombinationen von transdermalen Östrogenen mit synthetischen Gestagenen – wie bei der Million Women Study – bereits in den ersten 2 Jahren erhöht (RR = 1,6), sank aber bei längerer Anwendung ab und lag, wie bei den Frauen unter perkutaner Östrogentherapie mit Progesteron, nach 4 Jahren bei 1,2. Dies deutet auf den Einfluss von Selektionsfehlern hin. Das Brustkrebsrisiko stieg unter der Behandlung mit oralen Östrogenen und synthetischen Gestagenen nach 2 Jahren an und lag nach über 4 Jahren bei einem RR von 1,9 [14]. In der folgenden Publikation gab es keinen Unterschied mehr zwischen der perkutanen und oralen Östrogen-therapie. Mit beiden Therapieformen war das Brustkrebsrisiko signifikant um 29% erhöht [15].

Darüber hinaus ergaben sich erneut Unterschiede für die zusätzlich gegebenen Gestagene: Während Progesteron und Dydrogesteron das östrogenabhängige Risiko normalisierten, und zwar bereits nach weniger als 2 Jahren Therapie, stieg es bei Kombination mit den anderen Gestagenen mit der Dauer der Therapie signifikant an [15]. Auch hierbei wurde eine signifikante Risikozunahme bereits nach einer Behandlungsdauer von <2 Jahren gefunden. Auch bei den Kombinationen mit Progesteron oder Dydrogesteron war bei längerer Behandlung (>4 Jahre) eine Zunahme des RR zu erkennen [15]. Bemerkenswert ist, dass bei dieser Studie alle synthetischen Gestagene (mit Ausnahme von Dydrogesteron) in undifferenzierter Weise zusammen bewertet wurden, obwohl sie sich in ihrem hormonalen Wirkungsspektrum (androgene, antiandrogene, glukokortikoide Partialwirkungen) stark unterscheiden [16]. Nach Absetzen ging das Risiko bei den Östrogen-Gestagen-Kombinationen innerhalb von 5 Jahren wieder zurück, nicht jedoch bei der Östrogenmonotherapie. Der günstige Progesteroneffekt wurde damit begründet, dass eine frühe voll ausgetragene Schwangerschaft aufgrund der hohen Progesteronspiegel das Brustkrebsrisiko um 30% reduziert. Allerdings halten Analogieüberlegungen zur Schwangerschaft angesichts der Vielzahl hier betroffener Variablen einer kritischen wissenschaftlichen Überprüfung nicht stand. Gegen diese These spricht auch, dass bei älteren Frauen (>35 Jahre) eine erste ausgetragene Schwangerschaft das Brustkrebsrisiko erhöht.

Bei der Beratung der Patientin sollte auf vergleichbare Risikokonstellationen hingewiesen werden: So ergibt sich bei regelmäßigem Alkoholkonsum (35–44 g/Tag) eine Risikosteigerung um etwa 30% (RR = 1,32) [17]. Auch eine frühe Menarche oder eine späte Menopause, d.h. eine Erweiterung der Lebensphase unter Hormoneinfluss, erhöhen das Brustkrebsrisiko, während anovulatorische Zyklen mit dem chronischen Progesterondefizit über einen längeren Zeitraum das Risiko vermindern [1, 18].

Die vorliegenden Daten lassen den Schluss zu, dass die HT wie auch die endogenen Hormone Östradiol und Progesteron nicht nur die Proliferation des gesunden Brustdrüsenepithels, sondern

auch das Wachstum und die Entwicklung bereits vorhandener kleiner Brusttumoren stimuliert. Zum Zeitpunkt der Menopause haben nämlich etwa 40% aller Frauen meist mehrere okkulte Mammakarzinome [19]. Da bis zum Lebensende «nur» bei 10% der Frauen ein Mammakarzinom diagnostiziert wird, kann man davon ausgehen, dass der proliferative Einfluss der Östrogene und Gestagene nur bei einem kleinen Teil der vorhandenen Tumore zum Tragen kommt.

Literatur

- 1 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047–1059.
- 2 Bush T, Whiteman M, Flaws JA: Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001;98:598–508.
- 3 Porch JV, Lee IM, Cook NR, et al: Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13:847–854.
- 4 Million Women Study collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–427.
- 5 Daling JR, Malone KE, Doody DR, et al: Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histologic types of breast carcinoma. *Cancer* 2002;95:2455–2464.
- 6 Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al: The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589–1593.
- 7 Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al: Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243–3253.
- 8 Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al: Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103–115.
- 9 Kuhl H: Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artefact? *Climacteric* 2004;7:319–323.
- 10 Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al: Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647–1657.
- 11 Morimoto LM, White E, Chen Z, et al: Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13:741–751.
- 12 Kuhl H, Stevenson J: The effect of medroxyprogesterone acetate on estrogen-dependent risks and benefits – an attempt to interpret the WHI results. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:303–317.
- 13 Shapiro S: The Million Women Study: potential biases do not allow uncritical acceptance of the data. *Climacteric* 2004;7:3–7.
- 14 Fournier A, Berrino F, Riboli E, et al: Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005;114:448–454.
- 15 Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F: Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103–111.
- 16 Kuhl H: Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005;8(suppl 1):3–63.
- 17 Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Howe GR, Marshall JR, Miller AB, Potter JD, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ: Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279:535–540.
- 18 Garland M, Hunter DJ, Colditz GA, et al: Menstrual cycle characteristics and history of ovulatory infertility in relation to breast cancer risk in a large cohort of US women. *Am J Epidemiol* 1998;147:636–643.
- 19 Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S, et al: Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer* 1987;56:814–819.

Addendum 3: Peri- und postmenopausale Sexualität – Mythen, Wunschvorstellungen und therapeutische Optionen

Die Sexualität in der Peri- und Postmenopause wurde lange Zeit nicht als Problemfeld erkannt. Es gibt kaum zuverlässige Daten über die Bedeutung der Sexualität in psychosozialer, aber auch medizinischer Hinsicht. Trotz deutlicher Hinweise auf eine starke Assoziation zwischen somatischen sowie psychiatrischen Erkrankungen und Störungen der Sexualität wurde dieses Gebiet bei den klinischen Explorationen weitgehend ausgespart. Daher gibt es kaum evidenzbasierte Ansätze zur Behandlung von sexuellen Störungen [1].

Weitgehend akzeptiert ist die Unterstellung, dass in beiden Geschlechtern die Libido und Sexualfunktionen durch Testosteron aufrechterhalten werden. Dies ist physiologisch weit weniger evident. Bei Männern steht offensichtlich die Qualität und Dauer der penilen Erektion in einem eher schwachen Verhältnis zur Quantität des Testosterons im Serum. Dementsprechend gibt es keine klar definierte Untergrenze [2]. Bei Frauen ist der Zusammenhang noch erheblich unklarer. Bei den Dosisfindungsstudien zu den mittlerweile zugelassenen Testosteronpflastern fand sich ein positiver Effekt auf die Sexualfunktionen bei ovariectomierten, östrogen(/gestagen)-substituierten Patientinnen nur für die 300- μ g-Dosis. Parallele Untersuchungen mit 150 μ g, aber auch mit 450 μ g, hatten keinen positiven Effekt [3]. Ebenso ist in den wenigen Untersuchungen zur Sexualität bei Frauen mit einem Syndrom der polyzystischen Ovarien ein geschwächtes sexuelles Verlangen, sowie auch eine verminderte Orgasmusfähigkeit gefunden worden [4]. Bei einem absoluten Androgendefizit erlischt bei Frauen Libido und Orgasmusfähigkeit. Hierbei scheinen intrazelluläre Androgenkonzentration bedeutender zu sein als Serumkonzentrationen [5]. Daraus ist abzuleiten, dass ein völliges Fehlen von Androgenen bei Frauen der Libido und sexuellen Erlebnisfähigkeit abträglich ist. Darüber hinaus ist die Definition eines Androgenmangels bei Frauen bisher nicht allgemein gültig formuliert. Der Princeton-Konsensus von 2002 überschätzt wahrscheinlich die Bedeutung der Androgene und vernachlässigt deren unerwünschte Nebenwirkungen [6].

Wirkorte im Gehirn für Testosteron selbst sind beim Menschen bisher nicht eindeutig definiert. Die Konversion zu 5α -Dihydrotestosteron besitzt keine Bedeutung, eher die Aromatisierung zu Östrogenen [7, 8]. Andererseits fällt in funktionellen Magnetresonanztomografie-Untersuchungen eine geringere Aktivierung entsprechender Zentren z.B im Kortex, limbischen System, Thalamus oder Hypothalamus bei sexuellen Stimuli auf, sofern pathologisch niedrige Androgenspiegel peripher nachweisbar sind [9].

Diese Beobachtungen weisen auf eine permissive Bedeutung von Androgenen für Sexualfunktionen in beiden Geschlechtern hin.

Bei der Betrachtung von sexuellen Funktionsstörungen mit steigendem Alter spielen körperliche wie seelische Gebrechen eine grosse Rolle. Bezeichnen sich ältere Menschen als körperlich fit und gesund, so sind sie auch im hohen Alter (>75 Jahre) sexuell aktiv [10]. Häufigster Hinderungsgrund für eine partnerschaftliche Sexualität ist in diesem Alter bei Frauen der fehlende Partner, da der Ehemann verstorben ist. Zweithäufigster Grund sind erektile Dysfunktionen des Mannes [11].

Klagen die Befragten über Krankheiten, so sinkt das Bedürfnis nach sexueller Aktivität deutlich ab. Neben psychiatrischen Erkrankungen (Depressionen) sind vor allem der Diabetes mellitus und ein Hypertonus hier kausal. Die Behandlung mit Psychopharmaka reduziert das Interesse an sexueller Aktivität [12].

Die auftretende Hyperprolaktinämie ist offensichtlich dabei besonders zu betrachten. Andererseits ist bekannt, dass neurologische Erkrankungen, die mit Dopaminrezeptoragonisten therapiert werden, bei manchen Patienten mit einer Hypersexualität einhergehen [13]. Es gibt Untersuchungen, die belegen, dass die Verabreichung eines Dopaminrezeptoragonisten bei Männern die Refraktärzeit nach einem Orgasmus signifikant verkürzt [14, 15].

Frauen, die an einem Diabetes mellitus leiden, klagen mit zunehmendem Alter über ein signifikant geringeres sexuelles Verlangen und auch über eine häufiger gestörte Orgasmusfähigkeit als gesunde Frauen. Dies mag zum einen an einer Störung der genitalen Lubrikation in Folge von Gefässschäden liegen, die zu einer Dyspareunie führen kann. Andererseits wird eine neuronale Schädigung nach langjähriger Erkrankung dafür verantwortlich gemacht. Zudem klagen diese Patientinnen über häufige Genitalinfektionen, die zu einer Dyspareunie beitragen und damit die Angst vor sexueller Aktivität schüren [16].

Antihypertensiva beeinträchtigen in unterschiedlichem Masse die Sexualität. Besonders negativ auf Libido und Orgasmusfähigkeit wirken β -Blocker. Im Vergleich dazu besitzen ACE-Hemmer wie auch Angiotensin-Rezeptor-Blocker weniger negative Nebenwirkungen auf das Sexualeben. Weiterhin muss aber auch bei einem langfristig bestehenden Hypertonus mit einer Störung der Gefässfunktion gerechnet werden, die zu den gleichen Störungen führt, die bereits im Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus genannt wurden [17].

Psychosoziale Aspekte der Sexualität im Alter werden erst in letzter Zeit in seriösen Untersuchungen betrachtet. Hierbei zeigt sich, dass etwa 90% der Frauen, die in einer stabilen Partnerschaft leben, mit sich und der Welt im Reinen sind. Dies trifft auch auf sexuelle Aspekte zu. Menopause und Älterwerden können von diesen Frauen ohne Schwierigkeiten akzeptiert werden. Es fällt auf, dass diese sexuell positiv eingestellte Population für die Stabilität dieser Situation eher bereit ist, auf medikamentöse Hilfen zurückzugreifen, als Frauen, die – aus welchen Gründen auch immer – ihrer Sexualität eine geringe Bedeutung beimessen. Diese Daten zeigen auch, dass Partnerschaft und Ehe mit zunehmendem Alter als positiver Stabilitätsfaktor wahrgenommen werden. Frauen, die ihre Partnerschaft als unangenehm empfinden, sind in hohem Masse bereit, sich aus dieser Partnerschaft zu lösen und nach Alternativen umzusehen.

Derzeit kann unterstellt werden, dass die weibliche Sexualität auf eine permissive Wirkung von Androgenen angewiesen ist. Jedoch ist ein Androgenmangel keineswegs monokausal für sexuelle Funktionsstörungen. Von herausgehobener Bedeutung sind Krankheiten, die im Alter häufig auftreten. Ausserdem ist die gesundheitliche Verfassung des Partners bei der Beurteilung von Libido und sexueller Leistungsfähigkeit wichtig. Ein Androgenmangel kann am ehesten bei Frauen nach einer Ovariectomie unterstellt werden. Selbst in der Postmenopause sezernieren Ovarien immer noch Androgene. Erst im Alter von mehr als 60 Jahren erlischt diese Produktion langsam [18]. Persistiert unter einer konventionellen Östrogen(/Gestagen)-Substitution bei Frauen mit chirurgischer Menopause die sexuelle Dysfunktion mit Desinteresse und Anorgasmie, so sollten zunächst Komorbiditäten ausgeschlossen werden. Wird dann das bioverfügbare Testosteron in oder unter der untersten Perzentile nachgewiesen, so kann eine zusätzliche Therapie mit Androgenen versucht werden [19, 20]. Die derzeit vorliegenden Daten zeigen für die Dauer von bis zu 24 Monaten eine nebenwirkungsarme therapeutische Möglichkeit auf [21]. Mögliche Risiken hinsichtlich eines steigenden Mammakarzinomrisikos sind bisher nur bei langfristiger Anwendung für Methyltestosteron oral in der Nurses' Health Study beschrieben worden [22]. Im Übrigen sollten alterungsbedingte

Erkrankungen frühzeitig diagnostiziert und therapiert werden, um sexuelle Störungen durch Spätschäden erst gar nicht auftreten zu lassen.

Literatur

- Dennerstein L, Leher P, Burger H, Guthrie J: Sexuality. *Am J Med* 2005;118(suppl 12B):59–63.
- Kwan M, Greenleaf WJ, Mann J, Crapo L, Davidson JM: The nature of androgen action on male sexuality: a combined laboratory-self-report study on hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:557–562.
- Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, Bachman G, Aguirre OA, Lucas JD, Rodenberg C, Buch A, Watts NB: Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1582–1589.
- Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D, Offner AH, Schedlowski M, Mann K, Janssen OE: Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5801–5807.
- Basson R, Brotto LA, Laan E, Redmond G, Utian WH: Assessment and management of women's sexual dysfunctions: problematic desire and arousal. *J Sex Med* 2005;2:291–300.
- Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, Goldstein I, Guay A, Leiblum S, Lobo R, Notelovitz M, Rosen R, Sarrel P, Sherwin B, Simon J, Simpson E, Shifren J, Spark R, Traish A: Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002;77:660–665.
- Moralí G, Lemus AE, Munguía R, Arteaga M, Pérez-Palacios G, Sundaram K, Kumar N, Bardin CW: Induction of male sexual behavior in the rat by 7 alpha-methyl-19-nortestosterone, an androgen that does not undergo 5 alpha-reduction. *Biol Reprod* 1993;49:577–581.
- Carani C, Granata AR, Rochira V, Caffagni G, Aranda C, Antunez P, Maffei LE: Sex steroids and sexual desire in a man with a novel mutation of aromatase gene and hypogonadism. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:413–417.
- Redouté J, Stoléru S, Pugeat M, Costes N, Lavenne F, Le Bars D, Dechaud H, Cinotti L, Pujol JF: Brain processing of visual sexual stimuli in treated and untreated hypogonadal patients. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:461–482.
- Smith LJ, Mulhall JP, Deveci S, Monaghan N, Reid MC: Sex after seventy: a pilot study of sexual function in older persons. *J Sex Med* 2007;4:1247–1253.
- Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muircheartaigh CA, Waite LJ: A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med* 2007;357:762–774.
- Rees PM, Fowler CJ, Maas CP: Sexual function in men and women with neurological disorders. *Lancet* 2007;369:512–525.
- Voon V, Fox SH: Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64:1089–1096.
- Ben Zion IZ, Tessler R, Cohen L, Lerer E, Raz Y, Bachner-Melman R, Gritsenko I, Nemanov L, Zohar AH, Belmaker RH, Benjamin J, Ebstein RP: Polymorphisms in the dopamine D₄ receptor gene (*DRD4*) contribute to individual differences in human sexual behavior: desire, arousal and sexual function. *Mol Psychiatry* 2006;11:782–786.
- Krüger TH, Haake P, Haverkamp J, Krämer M, Exton MS, Saller B, Leygraf N, Hartmann U, Schedlowski M: Effects of acute prolactin manipulation on sexual drive and function in males. *J Endocrinol* 2003;179:357–365.
- Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R: Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *Lancet* 2007;369:597–611.
- Basson R, Schultz WW: Sexual sequelae of general medical disorders. *Lancet* 2007;369:409–424.
- Arlt W: Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol* 2006;154:1–11.
- Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R: Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD004509.
- Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RH, Lopes P, Ribot C, Rees M, Moufarege A, Rodenberg C, Buch A, Purdie DW: Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2006;13:387–396.
- Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, Waldbaum A, Bouchard C, Derzko C, Buch A, Rodenberg C, Lucas J, Davis S: Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5226–5233.
- Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY, Rosner B, Colditz GA: Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2006;166:1483–1489.

Veranstaltungskalender

11.–14.03.2009
St. Gallen
Schweiz

St. Gallen Oncology Conference – 11th International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer

Auskunft: Web <http://www.oncoconferences.ch/index.html>

12.–13.03.2009
Stralsund
Deutschland

Sonographische Basisdiagnostik in der Gynäkologie und Geburtshilfe: Grundkurs, Aufbaukurs und Abschlusskurs
Themen: Fetale Sonoanatomie 1. bis 3. Trimenon • Extremitätenfehlbildungen • Zervixbeurteilung und drohende Frühgeburt • Fetale Echokardiographie • Urogynäkologischer Ultraschall u.a.
Leitung: Dr. F. Ruhland

Auskunft: Dr. F. Ruhland, Chefarzt
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Hanse-Klinikum Stralsund
Grosse Parower Str. 47, D–18435 Stralsund
Tel. +49 38 31 35 23 00, Fax +49 38 31 35 23 05

13.–15.03.2009
Salzburg
Österreich

1. Drei-Länder-Tagung der DGPF, ÖGPGG und SAPGG

Auskunft: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH
Markt 8, D–07743 Jena
Tel. +49 3641 35 33 229
E-Mail romy.held@conventus.de
Web <http://www.conventus.de>