

# WISSEN AKTUELL

Gesundheit in der Menopause

## Hormonersatztherapie und Gesundheit

women's health

**Auch oder gerade weil es in den letzten Jahren zu neuen Erkenntnissen bezüglich einer Hormonersatztherapie (HRT) in der Menopause/menopausalen Hormontherapie (MHT) gekommen ist, lassen die lebhaften Diskussionen zu dieser Thematik nicht nach. Dies spiegelte sich auch in den Beiträgen zur Hormonersatztherapie am 13. Women's Health Kongress in Lausanne wider. Für Frauen in der Menopause spielen aber auch andere Fragen eine Rolle, z. B. jene des Körpergewichts und dessen Einfluss auf die Gesundheit.**

Der erste Referent der Plenarsitzung zur HRT, **Prof. Dr. med. Jean-François Delaloye**, Lausanne, vertrat die These, dass eine HRT bei menopausalen Frauen das Brustkrebsrisiko deutlich erhöht und untermauerte diese Aussage mit den zahlreichen Studien der letzten Jahre.

Observationale, randomisierte und longitudinale Studien wie die «Womens Health Study» oder die «Million Women Study» mit einer sehr grossen Anzahl Frauen, die eine HRT erhielten, haben gezeigt, dass das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, erhöht ist. Dies wurde sowohl mit einer Monotherapie mit Östrogenen (E) als auch mit der Kombinationstherapie von Östrogen und Gestagen (E+P) beobachtet, wobei das Erkrankungsrisiko mit einer Kombinationstherapie grösser war, als bei einer Therapie mit Östrogen oder Tibolon allein (1). Das Risiko für Brustkrebs oder Tod durch Brustkrebs ist vor allem bei längerer Anwendung erhöht und sinkt wieder, wenn die Therapie abgebrochen wird (2). Für das Brustkrebsrisiko spielt aber nicht nur die Anwendungsdauer eine Rolle. Das Zeitfenster um das Einsetzen der Menopause scheint ein höheres Risiko zu bergen, an Brustkrebs zu erkranken, als wenn die Therapie mehr als 5 Jahre nach Einsetzen der Menopause erfolgt (3).



**Prof. Dr. med. J.-F. Delaloye**

Bei einer Kombinationstherapie hat auch der Progestintyp einen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko. Wurde synthetisches Progestin angewandt, war ein erhöhtes Risiko zu beobachten, während natürliches Progestin keine Risikoerhöhung aufwies. Das Risiko, welches die Frauen mit einer HRT eingehen, verglich der Referent mit den Wallisern, die ihre Häuser auf lawinengefährdetem Gebiet bauen. «Es kann halten, aber wenn die Lawine abgeht, auch wenn sie das im Verlauf von 50 Jahren nicht getan hat, kann sie töten.»

### Erhöhte Brustkrebsinzidenz im Menopausenalter

Statistisch gesehen kommt es in dem Alter, in dem Frauen in die Menopause eintreten zu einem Anstieg der Inzidenz von invasivem Brustkrebs. Frauen mit klimakterischen Beschwerden haben gerade deshalb Hemmungen eine HRT zu beginnen, von der aus der Presse bekannt wurde, dass sie das Brustkrebsrisiko erhöht.

In der WHI-Studie hat sich gezeigt, dass unterschiedliche Hormontherapien verschiedene Auswirkungen auf das Brustgewebe und das Risiko für Brustkrebs aufweisen. Um die Wirkung von Hormonpräparaten zu untersuchen, sollten in einer prospektiven Studie, welche



**Prof. Dr. med. C. De Geyter**

mit dem Team des Referenten **Prof. Dr. med. Christian De Geyter**, Basel, durchgeführt wurde, an gesunden, postmenopausalen Frauen (4) die Auswirkung auf die Regulationsmuster von Genen (z. B. Proliferations- und Apoptose-, Steroidrezeptormarker) untersucht werden, welche mutmasslich an der Entstehung von Brustkrebs beteiligt sind. Die Frauen wurden entweder nicht behandelt oder mit mikronisiertem Östradiol plus Norethisteron (E+P) oder mit Tibolon. Eine vierte Gruppe, welche hysterektomiert war, erhielt nur mikronisiertes Östradiol (E). In der Studie wurde deutlich, was die WHI Studie vermuten liess: Frauen, welche E+P erhalten hatten, wiesen signifikant mehr hoch- bzw. herunterregulierte einschlägige Gene auf (16.2%) als Frauen, die ausschliesslich mit Östradiol (10.1%) oder Tibolon (4.7%) behandelt wurden. Dieser Effekt

trat schon im Verlauf einer 6-monatigen Behandlung auf. Auf der anderen Seite wurde in einer anderen Studie nach 5 Jahren im Vergleich zu Placebo ein signifikanter, jedoch kleiner Unterschied einer E+P- oder E-Behandlung gefunden. Es stellt sich daher die Frage, ob Gene, welche im Rahmen einer HRT hoch- bzw. herunterreguliert werden, sowohl eine induktive als auch protektive Wirkung haben können und welches diese Gene sein können.

Einen Hinweis darauf könnten solche Gene geben, welche auch bei Frauen eine Regulation aufweisen, die Kinder geboren haben, denn diese Frauen haben eine geringere Brustkrebsinzidenz, auch wenn eine Schwangerschaft schon viele Jahre zurückliegt (5). Tatsächlich findet sich bei Frauen, die geboren haben ein modifiziertes Genpanel im Vergleich zu Frauen, welche keine Kinder hatten (6).

Seit den Resultaten der Studie aus Basel (4) konnten 427 potenzielle Gene identifiziert werden, welche eine protektive Funktion im Hinblick auf invasiven Brustkrebs ausüben. Diese protektiven Gene werden nun in den Subgruppen ( $\geq$  para I + MHT;  $\geq$  para I ohne MHT, para 0 + MHT; para 0 ohne MHT) der Basler Studienpopulation vor und nach Hormonbehandlung untersucht. «Diese Daten sollten geeignet sein, zu zeigen, dass eine MHT nicht nur mit einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos verbunden ist, sondern auch eine protektive Wirkung haben kann», so der Referent. Dies kann von Fall zu Fall, aber auch bei der Wirkstoffzusammensetzung einer MHT unterschiedlich ausfallen.

### Der Umgang mit den kontroversen Daten in der Praxis

Nach Veröffentlichung der WHI Studie hat aufgrund des hier gefundenen erhöhten Risikos von Brustkrebs und Herz-Kreislauf-erkrankungen die Zahl der Genfer HRT-Anwenderinnen stark abgenommen, waren es 2001 noch 48% der Patientinnen, die eine HRT für mehr als 3 Jahre in Anspruch genommen haben, so sind es heute nur noch 18–21%. In Anbetracht der gesundheitlichen Probleme, mit welchen Frauen in der Menopause Rat suchen, sollte das Augen-



Dr. med. F. Luzuy

merk einer HRT nicht allein auf dem damit verbundenen Brustkrebsrisiko liegen, welches seit Mitte der achtziger Jahre in der Schweiz im Sinken begriffen ist. Der Blick sollte vermehrt auf die Probleme gerichtet werden, mit welchen die Frauen Rat suchen und das sind in erster Linie die Beschwerden des klimakterischen Syndroms. Hinzu kommt, dass ab einem Alter von 50 Jahren auch von kardiovaskulären Erkrankungen, sowohl was Morbidität als auch was Mortalität angeht, das grösste Gesundheitsrisiko ausgeht, gefolgt von Osteoporose-bedingten Knochenbrüchen (7).

Grund für die Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen in der Menopause ist die Abnahme des protektiven Effekts durch Östrogene. Ab dem 35. Altersjahr setzen die ersten Endothelschädigungen ein, es kommt zu einer Lipidakkumulation in den Gefässen, was die Grundlage für ein entzündliches Geschehen legt. Die inflammatorischen Vorgänge nehmen ihren Anfang meist zu Beginn der Menopause und in diesem Zeitraum besteht die grösste Chance, ein Fortschreiten auch durch eine HRT zu begrenzen. Beginnt man diese im 1. Jahr nach der Menopause, kann die Progression verlangsamt werden. Eine Therapie 5 Jahre später, wenn die Erkrankung schon weiter fortgeschritten ist, hat das Potenzial, die kardiovaskuläre Erkrankung zu verstärken (8). So haben zum Einen die Reanalyse der WHI-Daten und auch neue Studien und Metaanalysen

gezeigt, dass sich eine HRT günstig auf die kardiovaskuläre Mortalität auswirkt, wenn sie schon kurz nach Einsetzen der Menopause begonnen wird (9). «Ein Blick auf das relative Risiko, aufgrund einer HRT an Brustkrebs zu erkranken, muss immer in Relation zu anderen relativen Risiken gesehen werden und da sind die Risiken beispielsweise von Übergewicht deutlich grösser», so der Referent Dr. med. Frank Luzuy, Genf. Eine HRT sollte daher in der ersten Linie bei Frauen mit ausgeprägten Symptomen und hohem Osteoporoserisiko eingesetzt werden, in der zweiten Linie auch bei Frauen unter 55 mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Diese Erkenntnisse gilt es nun, den Patientinnen nahezubringen und hier sind sowohl die Gynäkologen, die Fachpresse und die Medien, aber auch die Pharmaindustrie gefragt mit veralteten Informationen zur HRT aufzuräumen.

### Gibt es ein optimales Gewicht in der Menopause?

Ob oder auf welche Weise das Körpergewicht Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität der postmenopausalen Frau hat, wurde von Frau Dr. med. Katrin Schaudig, Hamburg erläutert.

Aufgrund des verminderten Grundumsatzes, aber auch während der Hormonumstellung in der Menopause steigt das Körpergewicht



Dr. med. K. Schaudig

bei Frauen in dieser Lebensphase meist stärker als davor oder danach. Entgegen der landläufigen Annahme, geht Übergewicht jedoch nicht mit einer erhöhten Morbidität oder Mortalität einher, verdient aber eine detailliertere Betrachtung. Adipositas hingegen ist mit einem erhöhten Risiko für eine ganze Reihe von Erkrankungen assoziiert (10). Ein höherer Stammfett-Anteil ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, während dies bei einer Adipositas, die über den BMI definiert wird, nicht der Fall ist, besonders wenn die Person einen geringeren Stammfett-Anteil hat (11). Bei älteren Menschen (>60 Jahre) hat sich gezeigt, dass Adipositas gar mit einer geringeren Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert ist.

Dies findet auch eine Metaanalyse bei Patienten, die an einer kardiovaskulären Erkrankung leiden. Sind diese Patienten übergewichtig oder adipös, haben sie eine bessere Prognose als ihre schlankeren Mitpatienten. Für dieses «Obesity Paradox» gibt es eine Reihe von möglichen Erklärungen. Als nicht zu vernachlässigender Faktor wird die bessere kardiorespiratorische Fitness angesehen, die bei übergewichtigen oder adipösen Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung auffällt (12).

Ziel in der Menopause sollte daher sein, Untergewicht und Adipositas zu vermeiden und die kardiorespiratorische Fitness zu steigern. Dies kann schon mit wenig Aufwand erreicht werden: Ein 30-minütiges Training in der Woche kann eine deutliche Steigerung der kardiorespiratorischen Fitness bewirken und möglicherweise auch eine günstige Umverteilung der Fettmasse in der Menopause, wie am Tiermodell gezeigt werden konnte (13).

Dr. Ines Böhm

Quelle: 13<sup>th</sup> Women's Health Kongress am 12.1.2017 in Lausanne

**Literatur:**

1. Beral V et al. Million Women Study Collaborators. *Lancet* 2003;362:419-27
2. Chlebowski RT et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: Analyses of data from two Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA oncol* 2015;1:296-305
3. Beral V et al. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:296-305
4. Sieuwerts AM et al. Hormone replacement therapy dependent changes in breast cancer-related gene expression in breast tissue of healthy postmenopausal women. *Mol Oncol* 2011;5:504-16
5. Albrektsen G et al. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer* 2005;17;92:167-75
6. Russo J et al. Full-term pregnancy induces a specific genomic signature in the human breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:51-66
7. Ross RK et al. Cardiovascular benefits of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1301-6
8. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 2005;308:1583-7
9. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 (7. Oktober); [Epub ahead of print]
10. Lenz M et al. Morbidität und Mortalität bei Übergewicht und Adipositas im Erwachsenenalter. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:641-8
11. Sahakyan et al. Normal-weight central obesity: implications for total and cardiovascular mortality. *Ann Intern Med* 2015;163:827-35
12. Lavie CJ et al. Update on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58:393-400
13. Damirchi A et al. Effects of aerobic exercise training on visceral fat and serum adiponectin concentration in ovariectomized rats. *Climacteric* 2010;13:171-8