

Anti-Aging und Hormonersatztherapie (HRT)

ALFRED O. MUECK

Prof. Dr.med. Dipl.Biochem. Dr.rer.nat.

Leiter des Schwerpunktes für
Endokrinologie und Menopause
Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Wiss. Leiter des Landesinstitutes für
Frauengesundheit Baden-Württemberg, Deutschland

**GYN ALLROUND, Fortbildung in Meloneras, Gran Canaria
17.-24. Februar 2008**



Die International Menopause Society (IMS) ist die größte Gesellschaft auf dem Fachgebiet der Menopause. Sie arbeitet unabhängig von länder- und gesundheitspolitischen Interessen, mit Mitgliedern, deren Kompetenz durch eine Vielzahl von einschlägigen Publikationen speziell auf diesem Gebiet dokumentiert ist. Mit den jahrelangen Erfahrungen auch aus Klinik und Forschung erhalten die Empfehlungen einen besonders hohen praktischen Stellenwert. Frühere evidenzbasierte Guidelines zur Hormontherapie (FRAUENARZT 46; 2005; 96-102) wurden im Folgenden aktualisiert. Sie entsprechen weitgehend den kürzlich herausgegebenen Empfehlungen der sechs auf gynäkologische bzw. gynäkologisch-endokrinologische Fachgebiete spezialisierten deutschen Gesellschaften (FRAUENARZT 48; 2007; 724-735).

Prof. Dr. Alfred O. Mueck, Tübingen

HORMONTHERAPIE

Aktualisierte Empfehlungen der IMS zur postmenopausalen Hormontherapie

Frauenarzt 2007; 48: 932-935

Anwendungsempfehlungen zur Hormonersatztherapie im Klimakterium und in der Postmenopause*

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Präsident: K. Vetter)

Berufsverband der Frauenärzte (Präsident: C. Albring)

Deutsche Menopause Gesellschaft (Präsident: L. Kiesel)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (Präsident: T. Rabe)

Dachverband für Reproduktionsbiologie und -medizin (Präsident: L. Kiesel)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (Präsident: D. Wallwiener)

infarkte nachgewiesen. Demgegenüber ist bei Vorliegen von koronaren Herzerkrankungen mit keinem Nutzeffekt zu rechnen. Das Risiko für Schlaganfälle wird bei prädisponierten Patientinnen (z.B. mit Hypertonie) durch die HRT erhöht. Auch das Risiko venöser Thrombosen steigt durch die HRT an, insbesondere bei Frauen mit Thrombophilie.

■ Unter Langzeittherapie ist ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs nicht auszuschließen, bei Kombination mit

*Mueck AO (federführend) Geburtsh Frauenheilk 2006;66:602; Senologie 2006; 3:101
Frauenarzt 2007; 48: 724-225*

Gesicherter Nutzen:

**klimakterische
Beschwerden**

urogenitale Symptome

Osteoporose-Prävention

Standortbestimmung der Hormonersatztherapie

- 1. Evidence aus der WHI-Studie:
Neue, differenziertere Bewertungen**
 - 2. Evidence aus anderen Studien - Beispiele**
 - 3. Bewertung der gesamten Evidence:
Differenzierte HRT notwendig und möglich !**
-

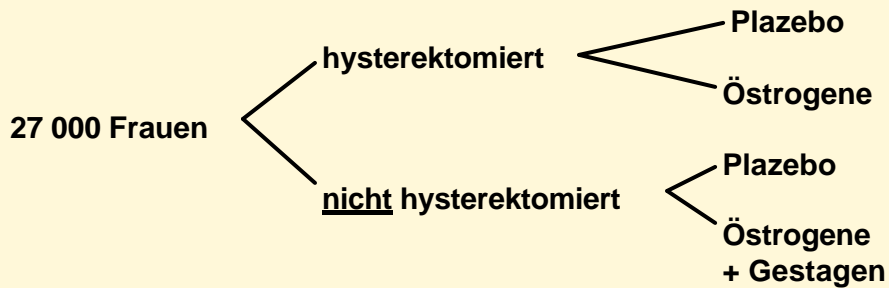
*ALFRED O. MUECK:
GYN ALLROUND, Fortbildung in Meloneras, Gran Canaria;17.-24. Februar 2008*

Standortbestimmung der HRT

- 1. Evidence aus der WHI-Studie:
Neue, differenziertere Bewertungen**
 - 2. Evidence aus anderen Studien - Beispiele**
 - 3. Bewertung der gesamten Evidence:
Differenzierte HRT notwendig und möglich !**
-

*ALFRED O. MUECK:
GYN ALLROUND, Fortbildung in Meloneras, Gran Canaria;17.-24. Februar 2008*

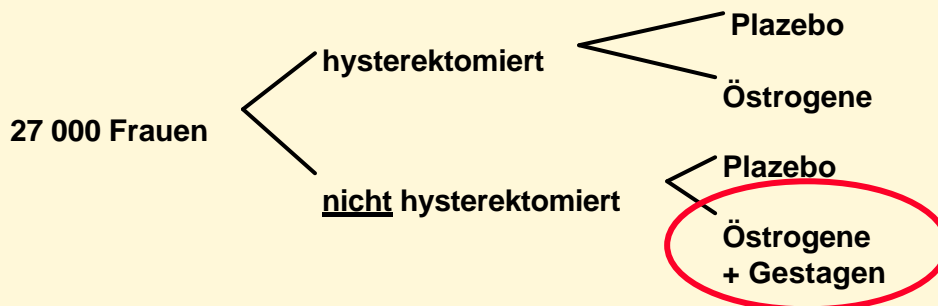
Womens' Health Initiative (WHI)



WHI Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321-333

WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004; 291: 1701-1712

Womens' Health Initiative (WHI)



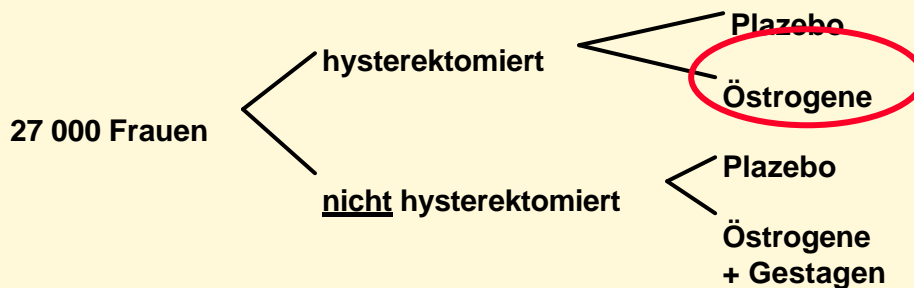
WHI Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321-333

Risiken in der WHI: Kombinierter Arm

JAMA 2002 ; 288: 321-333

- erhöhte Risiken für Herzinfarkte, Hirninsulte, Venenthrombosen und Brustkrebs
- verringerte Risiken (= Prävention) für Osteoporotische Frakturen und Kolonkarzinom (Risikoreduktion für Endometriumkarzinom, nicht signifikant)

Womens' Health Initiative (WHI)



WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004; 291: 1701-1712

Risiken in der Studie Women's Health Initiative (WHI) Östrogen-Behandlung (hysterektomierte Frauen, Gesamtkollektiv)

JAMA 2004; 291:1701-1712

- **erhöhte Risiken für Hirninsulte
und Venenthrombosen**
 - **verringerte Risiken (= Primärprävention) für
Osteoporotische Frakturen und Brustkrebs *)**
 - **im zeitlichen Trend Senkung des Risikos
für Herzinfarkte**
-

***) signifikant bei Auswertung der Frauen, die sicher die
Östrogene während der Studie eingenommen hatten !**

Wie könnte eine zeitliche begrenzte Estrogentherapie vor Brustkrebs schützen ?

**ES GIBT EINE BIOLOGISCHE PLAUSIBILITÄT
(mehrere mögliche Mechanismen diskutiert!)**

WHI Investigators JAMA 2006; 295: 1647-1657

Kuhl H. Maturitas 2005; 51: 83-97

Kuhl H, Stevenson J. Gynecol Endocrinol 2006; 295: 1647-1657

Mueck AO. Geburtsh Frauenheilk 2006; 66:611-613; Climacteric in press

Brustkrebsrisiko unter HRT

Unterschiedliche Ergebnisse von Studien abhängig von:

- Anwesenheit maligner Zellen
 - Anwesenheit vulnerabler Zellen

 - Abwehrpotenz des (umgebenden) Zellmilieus !

 - statistische Studienergebnis (Mittelwert) :
wieviel solcher Frauen im jeweiligen Kollektiv ?
-

Brustkrebsrisiko unter HRT: Unterschiedliche Ergebnisse von Studien

Bei Langzeittherapie ist immer von einem erhöhten Brustkrebs-Risiko auszugehen!

Nach den Studien ergibt sich im Durchschnitt das Risiko etwa ab 5.Jahr für eine kombinierte HRT, ab ca. 10.Jahr für eine Estrogenmonotherapie.

Individuelle Risiken sind nicht vorauszusagen (abhängig vor allem von Art und Stadium vorhandener Brustkrebszellen bei Beginn mit einer HRT).

WHI – hoher Anteil von Risikopatientinnen !

	<u>Östrogen</u>	<u>Östrogen/Gestagen</u>	
- mittleres Alter in der Studie	66	65	Jahre
- BMI > 30 kg/m ²	45	34	%
- Hypertonie (therapiebedürftig)	48	36	%
- Raucherinnen (vor oder während WHI)	48	50	%
- weitere kardiovaskuläre Vorerkrankungen		ca. 10 %	

Bewertung der Ergebnisse aus der Studie Women's Health Initiative (WHI)

JAMA 2002; 288: 321-333; JAMA 2004; 291: 1701-1712

- die Analysen aus den Gesamtkollektiven reflektieren Ergebnisse einer HRT für ältere Frauen mit starker kardiovaskulärer Vorbelastung
- wesentlich günstigere Ergebnisse der relevanten Altersgruppe unter 60 Jahren
- Risiken jedoch auch für jüngere Frauen nicht ausgeschlossen, vor allem bei internistischer Vorbelastung – vorrangig Thromboembolierisiko !

WHI (kombinierte HRT) Endauswertung: Infarktrisiko nach unten korrigiert!

Manson JE et al. NEJM 2003 ; 349: 523-534

- kein erhöhtes Risiko bezogen auf gesamte Studiendauer mehr nachzuweisen !
- Risikoanstieg nur noch im 1. Behandlungsjahr
- und dies **nur für Frauen > 20 Jahre postmenopausal !**
- tendenzielle Senkung des Risikos für Alter < 60 Jahre !

Ergebnisse und Kommentare zur WHI-Studie mit Estrogen-Monotherapie

A. O. Mueck, H. Kuhl, W. Braendle, Deutsche Menopause Gesellschaft

Die Teilstudie der Women's Health Initiative (WHI) mit Estrogen-Monotherapie für hysterektomierte Frauen wurde nach im Mittel über 6,8 Jahren - nur ein Jahr vor dem geplanten Abschluß - vorzeitig mit der Begründung eines erhöhten Insultrisikos beendet (HR 1,39, pro 10.000 Frauen 12 zusätzliche Fälle). Nach Regeln der „Good Clinical Practice“ war der vorzeitige Abbruch aber nicht berechtigt, da festgelegte Abbruchkriterien wie Überschreiten eines bestimmten „absolute excessive risk“ nicht erfüllt waren. Das Risiko für Herzinfarkte war zu keinem Zeitpunkt erhöht, für Frauen unter 60 Jahren sogar um 44 % erniedrigt, obwohl Frauen mit hohem kardiovaskulärem Risiko behandelt wurden (48 % Hypertonie, 45 % BMI > 30, 48 % Raucherinnen u. a.). Das Brustkrebsrisiko war um 23 % erniedrigt; dabei waren 48 % der Frauen bereits vor der Studie mit HRT behandelt worden. Beide Risikosenkungen verfehlten allerdings knapp die Signifikanz, nach dem Verlauf möglicherweise jedoch aufgrund des vorzeitigen Abbruchs der Studie. Für kolorektale Karzinome ergab sich trotz Risikosenkung für Frauen unter 60 Jahren insgesamt keine Prävention, da für Frauen über 70 Jahren eine signifikante Risikoerhöhung festgestellt wurde. Nicht signifikant erhöht war das Risiko für venöse Thromboembolien (HR 1,33). Sowohl das Risiko für vertebrale Frakturen als auch für Hüftfrakturen war signifikant um 40 % vermindert.

Geburtsh. Frauenheilk. 2004; 64: 917-922

J. Menopause 2004; 11: 5-9

Standortbestimmung der HRT

1. **Evidence aus der WHI-Studie:
Neue, differenziertere Bewertungen**
 2. **Evidence aus anderen Studien - Beispiele**
 3. **Bewertung der gesamten Evidence:
Differenzierte HRT notwendig und möglich !**
-

*ALFRED O. MUECK:
GYN ALLROUND, Fortbildung in Meloneras, Gran Canaria; 17.-24. Februar 2008*

Brustkrebsrisiko und HRT

Brustkrebsrisiko unter sehr langer Estrogentherapie: Nurses Health Studie, aktuelle Auswertungen 2006

Chen WY et al. [2006](#); Arch Intern Med 166: 1027-1032

	Relatives Risiko	95% KI
weniger als 5 Jahre	0.96	0.75-1.22
5 – 9,9 Jahre	0.90	0.73-1.12
10 – 14,9 Jahre	1.06	0.87-1.30
rezeptorpositive Tumore Risiko ab 15.Jahr	1.48	1.05-2.07

- In dieser (sehr sorgfältig durchgeführten Studie) erhöhtes Brustkrebsrisiko ab 15. Jahr der Behandlung mit Estrogenen (ohne Zusatz von Gestagen)

Hormonersatztherapie

Erhöhtes Brustkrebsrisiko unter HRT bedingt durch Gestagene ?

A. O. Mueck, H. Seeger, Tübingen

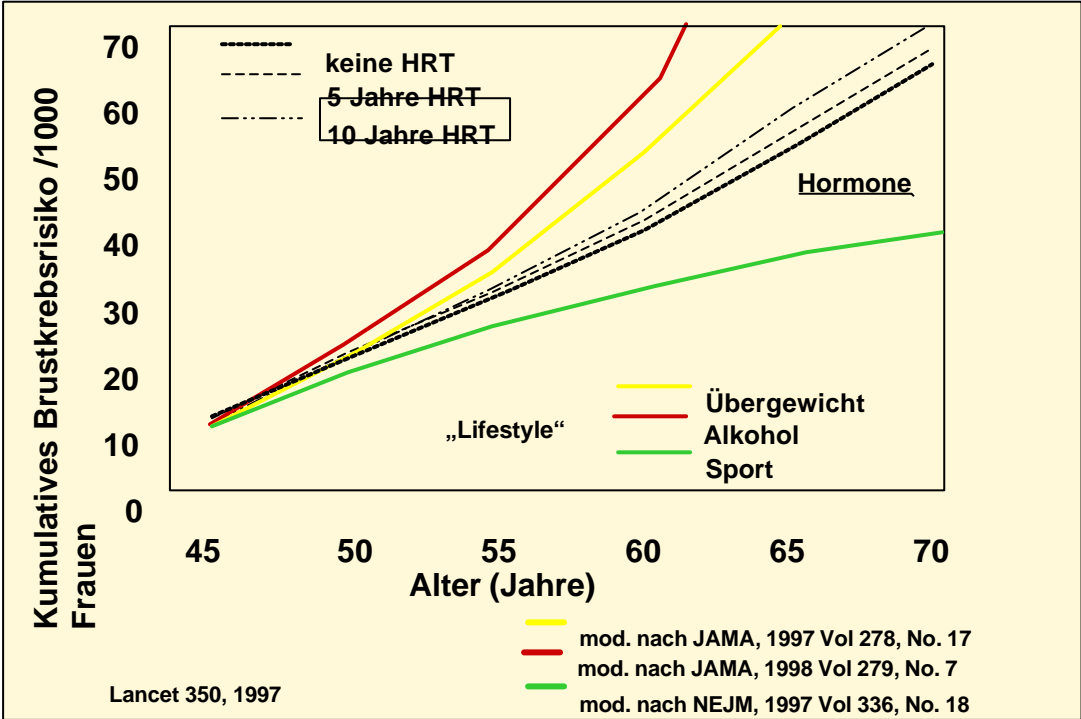
Geburtsh Frauenheilk 2004; 63: 1296-1299

Hormonersatztherapie

Erhöhtes Brustkrebsrisiko unter HRT bedingt durch Gestagene ~~X~~

A. O. Mueck, H. Seeger, Tübingen

Geburtsh Frauenheilk 2004; 63: 1296-1299



Für die Praxis: HRT und Brustkrebsrisiko

1. Patientenaufklärung

- kein Beweis, dass Hormone Brustkrebs verursachen , können jedoch Krebszellen (selten) stimulieren
- höheres Risiko z.B. durch Übergewicht und Alkohol

2. Präparate

- Risiko mit allen Estrogenen, erhöht durch Gestagene ; Risiko auch mit Tibolon? (Million Women Studie)
- Risiko auch mit pflanzlichen Präparaten nicht auszuschliessen

3. Dosis

- proliferierende Mechanismen sind dosisabhängig: Dosis von Estrogen und Gestagen minimieren

4. Dauer

- mindestens jährliche Überprüfung von Nutzen und Risiko

Risiko für Herzinfarkte und HRT

Reduktion von Herzinfarkten unter HRT: Meta-Analyse 2006 für 23 randomisierte Studien

Salpeter R et al., J Gen Intern Med 2006; April; 21: 401-410

- 23 Studien; 39.049 postmenopausale Frauen
191.340 Frauenjahre
- pooled Odds Ratios, adjustiert nach Risikofaktoren

Behandlungsbeginn	OR	95% KI
innerhalb 10 Jahre nach der Menopause (Mittel < 60.Lj .)	0.68	0.48 - 0.96
später als 10 Jahre nach der Menopause (Mittel =/> 60.Lj .)	1.03	0.91 - 1.16

"Window of opportunity" Mögliche Senkung des Infarkttrisikos bei Beginn < 60 Jahre (vgl. z.B. Meta-Analyse 2006)

Primärprävention für Herzinfarkte bei frühem Beginn
möglich, **aber derzeit keine Indikation!**

(Es fehlt der Beweis mittels plazebo-kontrollierter Studien;
in der WHI nur mit Estrogen-Monotherapie bei Auswertung
kombinierter Studienendpunkte signifikant!)

HRT sollte nicht zum Zwecke eine Primärprävention
durchgeführt werden,

ein möglicher Nutzen soll jedoch in der individuellen
Therapie-Entscheidung berücksichtigt werden.

Standortbestimmung der HRT

1. Evidence aus der WHI-Studie:
Neue, differenziertere Bewertungen
 2. Evidence aus anderen Studien - Beispiele
 3. Bewertung der gesamten Evidence:
Differenzierte HRT notwendig und möglich !
-

*ALFRED O. MUECK:
GYN ALLROUND, Fortbildung in Meloneras, Gran Canaria;17.-24. Februar 2008*

Standortbestimmung der HRT

1. Evidence aus der WHI-Studie:
Neue, differenziertere Bewertungen
2. Evidence aus anderen Studien - Beispiele
3. Bewertung der gesamten Evidence:
Differenzierte HRT notwendig und möglich !

*ALFRED O. MUECK:
GYN ALLROUND, Fortbildung in Meloneras, Gran Canaria;17.-24. Februar 2008*

Estrogene + bestimmte synthetische Gestagene: Erhöhtes Brustkrebsrisiko in der E3N-Studie !

- französische E3N-Kohortenstudie, **n = 80.377**; 2.354 Mammakarzinome
- HRT ever users 70 %, **mittlere HRT-Dauer: 7 Jahre**

	RR	95% KI
- Estradiol + Progesteron	1.08	0.89-1.31
Estradiol + Dydrogesteron	1.18	0.95-1.48
- Estrogen oral oder transdermal + synthetische orale Gestagene	1.69	1.50-1.91

(geprüft: MPA, CPA, Medrogeston, NETA, Promegeston, Nomegestrol)

Fournier A. et al. Breast Cancer Research Feb. 2007 - online

Brustkrebs: Keine Risikoerhöhung unter Kombi-Pflaster: UK-General Practice Research Data Base

Estrogen + Gestagen oral
(sequentiell/kontinuierlich)

33%ige Risikoerhöhung
(signifikant)

Estrogen + Gestagen Pflaster
(= Kombi-Pflaster)

KEINE Risikoerhöhung

Opatrny L. et al.

American Association To Cancer Research (AACR)

Washington D.C., April 1-5, 2006 (Abstract LB-331)

North American Menopause Society,

Nashville, Oct.11-14, 2006; Menopause 2006; 6(13):1015, Abstract

Br J Obstet Gynecol (BJOG) 2008; 115: 169-175

Relative Risiken in der WHI: Kombinierter Arm und Estrogen-Monoarm

JAMA 2002; 288:321-333; JAMA 2004; 291:1701-1712

	kombiniert	mono
Hirninsult (v.a. arterielle Thromboembolien)	1.41	1.39
Venöse Thromboembolien	2.11	1.33

Risiko venöser Thromboembolien: Orale vs. transdermale HRT (ESTHER Studie)

Scarabin PY et al., Lancet 2003; 362: 428-432

Canonico M et al., J Thrombosis Haemostasis 2006; 4: 1259-1265

- Fall / Kontroll-Studie (idiopathische Thromboembolien)
n = 850 (253 / 597)

Risiko unter Anwendung der HRT

	OR *)	95% CI
Oral	4.5	2.6 – 7.7
Transdermal (Pflaster, Gele)	1.1	0.7 – 1.7

*) OR odds ratio: Adjustiert VTE in der Familienanamnese, Varizen und BMI

WHI – hoher Anteil von Risikopatientinnen !

	<u>WHI mono</u>	<u>kombiniert</u>	
- mittl. Alter <u>in</u> der Studie	66	65	Jahre
- BMI > 30 kg/m ²	45	34	%
- Raucherinnen (vor oder während WHI)	48	50	%
- Hypertonie (therapiebedürftig)	48	36	%
- weitere kardiovaskuläre Vorerkrankungen		ca. 5 – 10 %	

Spezielle Zielgruppen für Tibolon

- Frauen mit geringem sexuellem Antrieb
 - Frauen mit affektiven Störungen

 - Frauen mit Brustschmerzen
 - Frauen mit hoher Röntgendichte der Brust
-

HORMONTHERAPIE

Eine aktuelle Bewertung zur Sicherheit von Tibolon

Alfred O. Mueck

Nach vorliegender Evidenz stellt Tibolon eine Therapieoption für Frauen mit klimakterischen und urogenitalen Beschwerden sowie auch zur Primärprävention der Osteoporose dar. Vor dem Hintergrund der neuen Konsensus-Empfehlungen zur HRT sowie neuer Daten aus groß angelegten Interventionsstudien mit Tibolon werden im Folgenden speziell Sicherheitsaspekte beim Einsatz von Tibolon bewertet.

chen Risiken – zusammengefasst, inwieweit sich die Datenlage bestätigt hat und inwieweit noch Erkenntnisse dazu gekommen sind.

Sicherheitsprofil am Brustdrüsengewebe

■ Mammographische Dichte

Unter dem Einfluss verschiedener hormonaler Faktoren kommt es zu physiologischen Alterationen des Brustdrüsengewebes, die sich mammographisch als Dichteveränderungen manifestieren können. Prämenopausal zeigt sich in der gestagenbetonten zweiten Zyklushälfte eine intensive Gewebsdichte, die vermutlich unter anderem auf

Frauenarzt 2006; 47: 832-840

Risiko für Hirninsulte unter Tibolon in der LIFT- Studie für Frauen mit im Mittel 67 Jahren

Cummings SR. Br M J 2006; 332: 667

	RR
Hirninsult	2.3 (p = 0.02)
Wirbelkörper-Frakturen	0.5 (p = 0.0003) *)

*) Primärziel der Studie

Risikominimierung durch Differenzierung in der Wahl der Applikationsform (nach Zürcher Gesprächskreis)

Orale HRT bei:

Hyperlipoproteinämie Typ II
(LDL-C erhöht)

Hyperlipoproteinämie Typ III
(Remnants erhöht)

niedriges HDL-C
generalisierte Fettstoffwechsel-
Störungen

Hautempfindlichkeit

niedriges SHBG

Transdermale HRT bei:

Hypertriglyzeridämie

Thromboserisiko

Lebererkrankungen

Gallensteine

Porphyrie

Hypertonie

Migräne, PMS

Gastrointestinale Beschw.

Intestinale Resorptions-
Störungen

J. Menopause, 1999

Über Risiken in der WHI aufklären !

Kombinierter Arm

**erhöhte Risiken für Herzinfarkte, Hirninsulte,
Venenthrombosen und Brustkrebs**

Estrogen-Monoarm

**erhöhte Risiken für Hirninsulte
und Venenthrombosen**

WHI Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321-333

WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004; 291: 1701-1712

Absolute Risiken in der WHI unter einer HRT (bei Analyse im Gesamtkollektiv)

**alle Risiken betreffen in absoluten Zahlen
etwa 1 Fall pro 1.000 Frauen pro Jahr !**

**Dieses erhöhte Risiko wird von den Autoren
der WHI als "gering" bezeichnet.**

WHI Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321-333

WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004; 291: 1701-1712

Gesicherter Nutzen:

**klimakterische
Beschwerden**

urogenitale Symptome

Osteoporose-Prävention

Frauenarzt 2006;47:494

Allgemeine Empfehlungen

**Individualisierte Hormonsubstitution
(Dosis, Gestagenwahl, Applikationsform!)**

**Früher Behandlungsbeginn
(Langjährige Estrogendefizite vermeiden !)**

Hormonersatztherapie

Jüngste WHI-Auswertung zeigt signifikant reduzierte Gesamt- mortalität für Frauen unter 60

In der jüngsten Auswertung der Studie Women's Health Initiative (WHI) wird die bereits bekannte starke Abhängigkeit kardiovaskulärer Risiken vom Zeitpunkt des Beginnes einer HRT bestätigt.¹ Durch Pooling beider WHI-Studienarme ergeben sich nun auch in den Subgruppen hohe Fallzahlen. Der dabei festgestellten 30%igen Reduktion der Gesamtmortalität für Frauen unter 60 Jahren muss eine besondere praktische Bedeutung zugemessen werden, da sie alle in der WHI festgestellten Auswertungen im Sinne des härtesten Studiendruckpunktes reflektiert. Demnach dürfte für die meisten Frauen unter 60 Jahren der Nutzen einer HRT – soweit indiziert – überwiegen.

**Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit !**