



**HORMON ZENTRUM MÜNCHEN**  
KINDERWUNSCH · ENDOKRINOLOGIE



Die Wechseljahre.  
Neue Studien geben Zuversicht.

**Praxisklinik für Kinderwunsch und Endokrinologie**



## Die Wechseljahre.

### Neue Studien geben Zuversicht.

In den letzten 100 Jahren kam es zu einem sprunghaften Anstieg in der Lebenserwartung. Zu Lebzeiten von Julius Caesar betrug die durchschnittliche Lebenserwartung ca. 25 Jahre, um 1900 betrug sie in den USA nur 49 Jahre. Im Jahr 2000 erreichte die durchschnittliche Lebenserwartung für Frauen 79,7 Jahre und Männer von 74,3 Jahre.

Entsprechend länger ist der Zeitraum geworden, den Frauen mit dem durch die Wechseljahre bedingten Hormonmangel leben müssen. Ab Mitte 40 beginnt bei der Frau die Phase der Wechseljahre, das so genannte Klimakterium. Frauen fühlen sich in diesem Alter noch nicht alt, entwickeln aber diverse Symptome, die mit dem jetzt einsetzenden Hormonmangel einhergehen.

Wenn gleich schon früh in der medizinischen Wissenschaft ein Zusammenhang zwischen dem weiblichen Reproduktionstrakt und den vielfältigen Wechseljahressymptomen hergestellt wurde, so waren doch die Beschreibungen über die Ursachen noch vor 100 Jahren vage und »blumig«.

*»The ovaries, after long years of service, have not the ability of retiring in graceful old age, but become irritated, transmit their irritation to the abdominal ganglia, which in turn transmit the irritation to the brain, producing disturbances in the cerebral tissue exhibiting themselves in extreme nervousness or in an outburst of actual insanity.«*

1887

*(Die Eierstöcke, nach langjährigem Dienst, haben nicht die Fähigkeit in einem hohen Alter würdig in den Ruhestand zu treten, sondern werden zunehmend irritiert und geben ihre Irritation an die Nerven des Bauchraumes weiter, die wiederum die Irritation auf das Gehirn übertragen, was wiederum zu einer Störung im Gehirn mit extremer Nervosität oder in einem Ausbruch aktuellen Irrsinns resultiert.)*

Bei der Menopause handelt es sich nicht um einen ominösen Zustand, der mit einer Krankheit gleich zu setzen ist, sondern eben um eine natürliche, physiologische Veränderung, die jede Frau im Alter früher oder später erfährt. Viele Frauen zeigen keinerlei Symptome, die mit der Menopause einhergehen, bei machen Frauen sind die Symptome jedoch so weitreichend und schwerwiegend, dass sie kaum ertragen werden können; eine ärztliche Intervention ist notwendig. Eine medikamentöse Therapie der Wechseljahresbeschwerden folgt den folgenden ärztlichen Richtlinien: Eine Hormontherapie soll kurzfristig der Behandlung von Symptomen im Zusammenhang mit den Wechseljahren und langfristig der Prävention, d.h. der Verhinderung bzw. Vorbeugung bestimmter Erkrankungen dienen.

*»Medical intervention at this point of life should be regarded as an opportunity to provide and to reinforce a program of preventive health care.«*

*Quelle: Leon Speroff 2004, Clinical Gynecologic Endocrinology*

Die vorliegende Broschüre soll Ihnen einen Überblick über die medizinischen Grundlagen und Therapiemöglichkeiten der Wechseljahresbeschwerden geben. Hierbei soll auch besonders auf die Prävention, also der Vorbeugung bestimmter mit dem Alter einhergehender Erkrankungen eingegangen werden. Die Originalzitate der medizinischen Arbeiten sind in kursiver Schrift gehalten und mit entsprechender Quellenangabe versehen.

Anhand von Fragen und Antworten erhalten Sie schnell einen Überblick über den Inhalt der vorliegenden Informationsbroschüre. Es soll Ihnen ermöglichen, schnell die für Sie relevanten Fragen zu beantworten, auch ohne den ganzen Inhalt lesen zu müssen.

## **Was versteht man unter menopausaler Transition, Perimenopause, Klimakterium und Menopause?**

Das Wort Menopause kommt aus dem Griechischen und setzt sich aus den griechischen Wörtern menos (Monat) und pausis (Stillstand) und bezeichnet die letzte Regelblutung. Die Zeit vor der eigentlichen Menopause wird in der medizinischen Fachsprache als menopausale Transition oder etwas ungenauer als Klimakterium (griech. Leiter) benannt und bezeichnet den Zeitraum vom fortpflanzungsfähigem Alter («Reproduktive Phase») bis zur letzten Regelblutung.

Man geht davon aus, dass bereits mehr als zehn Jahre vor Eintritt der Menopause am Eierstock physiologischerweise Veränderungen vorgehen, die den Übergang in die Menopause einleiten. In dieser Übergangsphase nimmt die Fruchtbarkeit (Fertilität) einer Frau bereits signifikant ab. Diese Übergangsphase ist vor allem durch Unregelmäßigkeiten in der Abfolge der Regelblutungen gekennzeichnet (Abstand zwischen den Regelblutungen zu kurz und zu lang, Blutungsdauer länger, s.u.).

Das Durchschnittsalter einer Frau für den Beginn der menopausalen Transition beträgt 37 bis 38 Jahre. Das Durchschnittsalter für die Menopause beträgt ca. 50 bis 51 Jahre. Diesbezüglich gibt es schon von den alten Griechen Überlieferungen, die das Alter einer Frau für die Menopause mit 50 Jahre angeben.

## **Was sind die Ursachen für die Menopause? Warum ist das Alter für den Beginn der Menopause so unterschiedlich und reicht von 40 bis 60 Jahren?**

Allgemein wird der Monatszyklus durch die Länge und Qualität der Follikelreifung, also dem Heranreifen einer Eizelle, entscheidend bestimmt. Die Länge der reproduktiven Phase einer Frau ist also von der Anzahl und dem Verbrauch der bei ihr angelegten Eizellen bestimmt. Vor der Geburt geht man von einer Anzahl von ca. 7 Millionen angelegten Eizellen aus. Mit Einsetzen der Menarche, also dem Einsetzen der ersten Regelblutung und damit Erreichen der Geschlechtsreife, sinkt diese Anzahl auf ca. 300.000 Eizellen.



Zyklusunregelmäßigkeiten und klimakterische Symptome treten bei einer Anzahl von ca. 25.000 verbleibenden Eizellen auf, die Menopause ist bei ca. 1.500 zu erwarten. (link ovarielle Reserve). Das Eintrittsalter in die Menopause kann also im individuellen Fall früher sein aufgrund genetischer (z.B. von vornherein weniger Eizellen angelegt) oder durch Umweltfaktoren (höherer Verbrauch von Eizellen pro Monat). So kommen z. B. Raucherinnen im Durchschnitt 1,5 bis 2 Jahre früher in die Menopause als gleichaltrige Nichtraucherinnen. Auch Operationen am Eierstock (z. B. Cystenentfernung) können zu einem frühzeitigen Eintritt in die Menopause führen, weshalb Indikationen zur operativen Entfernung von Eierstocksgewebe auch sehr zurückhaltend gestellt werden. Die Pille oder Stimulationsbehandlungen im Rahmen des Kinderwunsches hingegen haben nachweislich keinen Einfluss auf das Eintrittsalter in die Menopause.

Für Interessierte empfehlen wir zu diesem Thema unsere kostenlose Broschüren »Die Pille.« und »Zeit für ein Baby«.

### **Welche hormonellen Veränderungen und welche Symptome können schon in der Übergangsphase, der Perimenopause, auftreten?**

Nach und nach kommt es zu einem Rückgang der Hormonproduktion – zunächst des Progesterons in der zweiten Zyklushälfte und später auch des Östrogens. Wie oben schon ausgeführt ist das Hauptmerkmal die Zyklusunregelmäßigkeit. Aufgrund der Veränderungen am Eierstock mit Abnahme der Eizellen findet sich zunächst



ein Anstieg des FSH (Follikelstimulierendes Hormon, siehe unsere Broschüre »Who is who der Endokrinologie«) bei noch normalem LH (luteinisierendes Hormon). FSH und LH sind die Hormone der Hypophyse, also der übergeordneten Hormondrüse, die die Eierstocksfunction regulieren. Unter dem FSH-Anstieg kommt es in der Folge zu einem beschleunigten Verbrauch der verbliebenen Eizellen und in der Folge auch zu einem Anstieg des LH. In dieser Phase können die Östrogenspiegel normal, erhöht oder aber auch erniedrigt sein je nach der in diesem Zyklus vorherrschenden Eierstockfunktion. D.h. diese Übergangsphase ist nicht nur durch eine enorme Variabilität in den Hormonspiegeln, sondern auch in den Symptomen gekennzeichnet. Grundsätzlich können die gleichen Symptome wie in der Menopause auftreten.

Natürlich ist die Ausprägung von Frau zu Frau unterschiedlich. Häufige, typische Symptome sind: Hitzewallungen, Herzrasen, Schweißausbrüche, Scheidentrockenheit, plötzliche Hautalterung, Schlafstörungen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Müdigkeit, Knochenschwund, Reizbarkeit, Harninkontinenz, depressive Verstimmungen, Entwicklung von Übergewicht.

### **Muss ich in der Perimenopause noch verhüten?**

Diese Frage kann klar mit ja beantwortet werden, auch wenn zwischenzeitlich die übergeordneten Hormone FSH und LH erhöht und die Östrogene erniedrigt sind. Wie oben ausgeführt ist diese Phase von einer hohen Variabilität geprägt, sodass es jederzeit zu einer Rückkehr der

verbleibenden Eierstocksfunktion (Ovarielle Reaktivierung) kommen kann. Nach dem Guinnessbuch der Rekorde war die älteste Frau, die spontan (also ohne Hormonbehandlung oder anderweitige ärztliche Hilfe) schwanger wurde, 57 Jahre alt.

Auch Marker für die ovarielle Reserve z. B. das AMH (Anti-Müller-Hormon), also der Abschätzung der verbliebenen Eizellen, sind für die Beantwortung dieser Frage wenig zuverlässig. Erst mit Eintritt der Menopause kann von einer sicheren Empfängnisverhütung ausgegangen werden.

### **Welches sind die langfristigen Folgen eines Hormonmangels auf den Körper?**

Progesteron und Östrogen haben nicht nur für die Fortpflanzungsorgane, sondern für den ganzen Organismus eine weitreichende Aufbau- und Schutzfunktion. Diese Effekte der Östrogene und des Progesterons sind bei Frauen in der Schwangerschaft sehr gut nachzuverfolgen. In der Schwangerschaft finden sich typischerweise sehr hohe Spiegel an Östrogen und Progesteron. Ein längerfristiger, also chronischer Hormonmangel hat deshalb nachteilige Auswirkungen auf den ganzen Menschen. Er verstärkt die Entwicklung degenerativer Alterserkrankungen – was anfangs erst wenig, später aber immer deutlicher in Erscheinung tritt. Ein Hormonmangel sollte deshalb – auch unabhängig von akuten Wechseljahresbeschwerden – ausgeglichen werden.

## Welche Veränderungen im Körper treten durch hormonelle Mangelerscheinungen auf?

Muskeln:	Spannkraft lässt allmählich nach
Knochen & Gelenke:	Osteoporose und Arthrose schreiten schneller voran
Blut:	Gefahr der Arterienverkalkung (Arteriosklerose), Herzinfarkt, Schlaganfall
Kreislauf:	Anstieg des Blutdruckes
Zuckerstoffwechsel:	mögliche Entwicklung eines Diabetes
Haut:	Spannkraft, Elastizität und Feuchtigkeit nehmen ab, Faltenbildung nimmt zu
Kopfhaare:	Vermehrter Haarausfall durch die niedrigen Östrogenspiegel (Dysbalance Androgene/Östrogene)
Geschlechtsorgane:	Rückbildung der Schleimhäute, Verlust an Feuchtigkeit und Elastizität
Psyche:	Auftreten depressiver Verstimmungen, Angstgefühle, Konzentrationsstörungen
Gehirn:	Zunahme der Altersdemenz, vorzeitiges Einsetzen eines Morbus Alzheimer

## Warum sollte eine Hormonersatztherapie (HRT) bei postmenopausalen Frauen durchgeführt werden?

Wie eingangs schon erwähnt, dient die kurzfristige HRT der symptomatischen Behandlung klimakterischer Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Herzrasen, Unruhezustände, Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen.

Die **langfristige HRT** dient der Prävention ernsthafter Erkrankungen, die im Alter aufgrund des Hormonmangels mit den begleitenden Organveränderungen auftreten.

**Osteoporose:** Die Häufigkeit einer osteoporotisch bedingten Fraktur des Oberschenkelhals, eines Wirbelsäulenkörpers, des Ober- oder Unterarmes beträgt ca. 2% bei einer Frau mit 50 Jahren. Mit zunehmenden Alter steigt dieses Risiko substantiell an.



Osteoporotische Knochenfrakturen führen zur Hospitalisation und häufig auch zur Aufgabe der Selbstständigkeit und damit zu einer erhöhten Pflegebedürftigkeit; nicht selten im höheren Alter aufgrund der Immobilisation zum Tod. In der Danish Nurse Cohort Study wurde bei 14.015 Krankenschwestern im Alter von 50 Jahren und älter der Einfluß einer HRT auf das Risiko einer Hüftfraktur untersucht. Die Studie konnte zeigen, dass Frauen mit einer HRT ein 30% niedrigeres Risiko für eine Hüftfraktur hatten als Frauen, die niemals Hormone eingenommen hatten.

*Ever users of HRT had a lower risk of hip fracture (hazard ratio 0.69; 0.50-0,94).*

*Quelle: Hundrup et al.  
Eur J Epidemiol 2005; 20: 871-877.*

*Major osteoporotic fractures incidences was 773 and 2078 per 100000 men and women aged 50 and older. Corresponding remaining lifetime probabilities at age 50 were 20.2% and 51.3%. Hospitalisation for clinical spine, distal radius, and proximal humerus fractures reached 25%, 30% and 50%, respectively.*

*Quelle: Lippuner et al. Osteoporosis Int. 2008*

*We conclude that absolute lifetime fracture risks are substantial and that trends in fracture incidence and changes in life expectancy have a marked impact on absolute lifetime fracture risks.*

*Quelle: Hiligsmann et al. Bone 2008: 43: 991-994.*



### **Kardiovaskuläres Risiko**

Herz-Kreislauferkrankungen (KHK) sind auch für Frauen die häufigste Todesursache in den USA, gefolgt von Krebserkrankungen und an dritter Stelle der Verkehrsunfall. Risikofaktoren für Herz-Kreislauferkrankungen sind eine positive Familienanamnese, Bluthochdruck, Rauchen, Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit), Störungen im Fettstoffwechsel und Übergewicht. Männer haben ein 3,5-fach höheres Risiko für die Entwicklung einer KHK. Dieses geringere Risiko für die Entwicklung einer KHK geht jedoch mit dem zunehmenden Alter einer Frau verloren bis die KHK auch bei der Frau die führende Todesursache wird. Während ihrer reproduktiven Phase sind Frauen vor Herz-erkrankungen quasi »geschützt«. Die Ursachen hierfür sind komplex und lassen sich nicht auf wenige Faktoren vereinfachen, dennoch seien hier die wichtigsten Effekte der weiblichen Hormone auf das Gefäßsystem aufgelistet. Einer der wichtigsten Faktoren ist die Erhöhung des HDL (high-density lipoprotein), ein Effekt höherer Östrogen- und niedriger Testosteronspiegel. Bei dem HDL handelt es sich um das Lipoprotein, das für den Abtransport überschüssiger »Fette« verantwortlich ist, die sich sonst an der Gefäßwand anlagern und zu den sogenannten atherosklerotischen Plaques führen. Des weiteren führen Östrogene zu einer Erweiterung der Gefäße, Verbesserung des Glucosestoffwechsels, Schutz des Gefäßendothels, Absenken des Blutdruckes, Erniedrigung des Homocystein (toxisch für die Gefäßwand) um nur einige weitere positiven Effekte zu nennen. Dieser schützende Effekt der Östrogene auf das Gefäßsystem wird nur erreicht, solange die Gefäß-

wand »intakt« ist, d.h. sich noch keine atherosklerotischen Plaques gebildet haben. In Bezug auf das KHK Risiko hat eine HRT nach heutiger Datenlage einen klar präventionsmedizinischen Ansatz, d.h. mit der HRT gilt es, das Risiko für eine KHK zu minimieren. Umgekehrt heißt das, dass Patienten mit einer nachgewiesenen Atherosklerose nicht mehr von einer HRT profitieren. Hier kann sogar das Risiko für einen Herzinfarkt erhöht sein. In den großen Studien (u. a. WHI-Studie, s.u.), in den ein erhöhtes KHK Risiko unter HRT berichtet wurde, sind ausschließlich solche Frauen, die bereits atherosklerotische Veränderungen hatten und erst lange nach Beginn der Menopause mit einer HRT begonnen haben, betrachtet worden. Eine dänische Studie an fast 700.000 Frauen zur HRT und dem Herzinfarktrisiko konnte den hormonellen Schutz vor Herzinfarkt bestätigen. In dieser Studie wurde bei Frauen mit einer transdermalen HRT eine Reduktion des Herzinfarktrisikos von bis zu 58% (Östrogen transdermal) berichtet.

*Observational studies of HRT suggest that there is a beneficial effect on the incidence of coronary heart disease (CHD). Any benefit of HRT seen in randomized clinical trials appears to be confined to those women within several years of their menopause, and it is clear from the randomized trials that age at initiation is a crucially important consideration. Women initiating HRT within 10 years of menopause onset may achieve cardiovascular benefit, particularly in terms of primary CHD prevention, whilst avoiding risks of stroke and venous thrombo-embolism. Stevenson JC Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008: 109-120.*

*No increased risk was found with unopposed oestrogen, cyclic combined therapy, or tibolone. Significantly lower risk was found with dermal route than oral unopposed oestrogen therapy ( $P = 0.04$ ). No associations were found with progestagen type or oestrogen dose. CONCLUSION: In a National cohort study, we found that HT regimen and route of application could modify the influence of HT on the risk of MI. Our data suggest a lower risk with cyclic combined than with continuous*

*combined therapy, and low risk with dermal or vaginal application of oestrogen.*

*Quelle: Lokkegard E et al. Eur J Heart 2008: 2660-2668.*

**Kognitive Leistung:** In der medizinischen Fachliteratur gibt es zahlreiche Arbeiten zum Einfluss der Sexualsteroiden auf die kognitive Leistung (Lernen, Gedächtnis, Erinnerung etc.) im Alter, die jedoch zum Teil zu unterschiedlichen Aussagen kommen und von »keinen Effekt« bis zu »Hormone führen zu einer Verbesserung und Prävention der Alzheimer Erkrankung«. Die widersprüchlichen Aussagen beruhen zum einen auf der enormen individuellen Variabilität bezüglich der zu testenden kognitiven Leistung, die einen Vergleich schwierig macht, zum anderen in den angewandten Testassays zum Messen der Östrogene. Gesunde postmenopausale Frauen mit einer HRT schneiden wohl besser in Testverfahren ab, die das Kurz- und Langzeitgedächtnis prüfen, verglichen zu Frauen ohne HRT. Frauen mit niedrigeren Östradiolspiegeln zeigen häufiger eine Abnahme in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit.

*...Recent hormonal replacement therapy (HRT) trials in non-demented postmenopausal women suggest a temporary positive effect (notably on verbal memory), and four meta-analyses converge to suggest a possible protective effect in relation to Alzheimer's disease (reducing risk by 29 to 44%)... Ryan J et al. Int Psychogeriatr 2008: 20, 47-56.*

*CONCLUSION: HRT-treated women show a postponed aging-related decline in cognitive functioning, partly in concentration and partly in visuomotor function. However, women who choose HRT have better cognitive performance prior to the treatment.«*

*Quelle: Løkkegaard E et al. Maturitas 2002: 42, 209-218.*



### **Vorteile und Nachteile einer HRT**

Die Veröffentlichung von zwei großen epidemiologischen Studien zur HRT postmenopausaler Frauen (The Women's Health Initiative WHI, The Million Women Study) zeigten ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs und kardiovaskuläre Erkrankungen und führten damit zu einer großen Verunsicherung sowohl bei den Frauen als auch bei den behandelnden Ärzten. Erst die exakte Analyse der Daten (Subgruppenanalyse) zeigte, dass die Schlüsse aus beiden Studien voreilig und ungenau waren. Neuere Daten zeigen vielmehr, dass es einen kritischen Zusammenhang zwischen dem Beginn der HRT und dem Erzielen der präventiven Effekte einer HRT gibt. Wenn innerhalb von fünf Jahren nach Einsetzen der Menopause mit einer HRT begonnen wird, sind die Vorteile ungleich höher als ihre Nachteile.

*»When begun within 5 years of menopause in healthy women, oestrogen-based HRT results in far greater benefits than adverse outcomes. There is substantial objective evidence that the benefits of HRT include: Reduced distressing symptoms of menopause. Reduced risk of osteoporotic fractures, dementia and colorectal cancer. Improved wellbeing, quality of life; improved vaginal epithelium, sexual enjoyment and bladder capacity. Improved cardiovascular system, with reduced myocardial ischaemia and cardiovascular-related death. Increased longevity. The adverse effects of HRT include: Oral HRT doubles the risk of thromboembolism. HRT promotes growth of pre-existing breast cancer.«*

*Quelle: Wren BG, Med J Aust 2009; 190: 321-325*



### **Wann sollte mit einer HRT begonnen werden?**

Wenn eine HRT nicht zur medizinischen Intervention akuter Symptome in der Perimenopause begonnen wurde, sollte aus präventionsmedizinischen Aspekten mit der Menopause bzw. innerhalb der ersten fünf Jahre nach Erreichen der Menopause mit einer HRT begonnen werden.

### **Sexualität und Wechseljahre, ein Tabuthema?**

Sexualität ist ein natürliches Verlangen, das in allen Lebensabschnitten eines Menschen in unterschiedlichem Maß vorhanden ist. Allgemein wird jedoch v.a. von jungen Menschen, und dies schließt auch Ärzte mit ein, das sexuelle Interesse bei älteren Menschen unterschätzt. Viele Ärzte verfahren nach dem Prinzip, dass wenn keine Fragen zur Sexualität gestellt werden, wohl auch keine Probleme vorhanden sind. Studien zur Sexualität im Alter zeigen, dass mehr als 50% der älteren Frauen (67 bis 77 Jahre) ein sexuelles Interesse angeben und 80% der Männer in der vergleichbaren Altersgruppe.

Grundsätzlich ist die Abnahme von Sexualität im Alter mehr vor unserem kulturellen Hintergrund zu sehen als durch tatsächliche physiologische/hormonelle Veränderungen. Dennoch können auch hormonelle Veränderungen zu einer Abnahme der sexuellen Aktivität führen. Aufgrund des Östrogenmangels in der Menopause nimmt allgemein die Trockenheit der Schleimhäute zu, also auch der Scheidenhaut. Scheidentrockenheit und Abnahme in der Elastizität des Gewebes gehen häufig mit Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (medizinisch: Dyspareunie) einher

und führen damit schon zu einer Abnahme des sexuellen Verlangens. Mit der Menopause nimmt auch der Testosteronspiegel einer Frau ab. Testosteron ist auch bei der Frau das für das sexuelle Verlangen mit entscheidende Hormon. Viele Studien konnten einen positiven Einfluss auf das sexuelle Verlangen bei Frauen mit einer niedrig-dosierten Testosterontherapie zeigen. Auch hier hat sich eine niedrig-dosierte transdermale Anwendung (s.u.) als überlegen gezeigt.

*»At least 16 million women over the age of 50 currently experience low sexual desire, with approximately 4 million women exhibiting hypoactive sexual desire disorder (HSDD)... Although some fear an increased risk of breast cancer with exogenous testosterone administration, recent studies support the idea that androgens can play a role in suppressing the proliferative effects of estrogen and progesterone. Long-term safety data is now being collected and analyzed and Phase III trials focusing on long-term risks are underway. In the meantime, transdermal testosterone appears to be a safe and effective therapy for postmenopausal women with HSDD...«*

*Quelle: Krapf JM and Simon AJ Maturitas 2009*

### **Welche Faktoren erhöhen das Brustkrebsrisiko?**

Für die Mehrzahl der Brustkrebserkrankungen kann auch heute noch keine klare Ursache definiert werden. Man geht davon aus, dass unterschiedliche Einflüsse gemeinsam zu einer Umwandlung einer normalen Zelle in eine Krebszelle beitragen. Es gibt eine Reihe bekannter Faktoren, die das persönliche Risiko, an einem Brustkrebs zu erkranken, erhöhen können: dies sind zum Beispiel frühe erste Regelblutung, regelmäßiger Alkohol- und Nikotinkonsum, späte Geburt des ersten Kindes oder keine Kinder, hohe Brustdichte, späte Menopause, genetische Vorbelastung, ungenügend Bewegung, zunehmendes Lebensalter, falsche Ernährung, Übergewicht.

## Gibt es ein erhöhtes Brustkrebsrisiko durch Hormone?

Seit vielen Jahren wissen informierte Ärzte und breite Schichten der Bevölkerung, dass die bisher angewandte Hormontherapie in den Wechseljahren neben ihren Vorteilen auch mit erhöhten Risiken verbunden ist. Hier sind an erster Stelle zu nennen: Thrombosen, Embolien, Brustkrebs, Schlaganfall und Störungen im Bereich der Gallenwege. Dennoch wird aktuell in der medizinischen Fachwelt lebhaft darüber diskutiert, ob die Gabe von Hormonen tatsächlich zu einer Neubildung des Brustkrebs führt oder vielmehr nur das Wachstum präexistenter Brustkrebstumoren fördert.

*»The most important unanswered question regarding postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer is whether hormone therapy initiates the growth of new breast cancers or whether the epidemiologic data reflect a hormonal impact on preexisting tumors. In this perspective I review the evidence favoring hormonal effects on preexisting tumors and suggest that exposure to combined estrogen and progestin is beneficial, causing greater differentiation and earlier detection of breast cancers.«*

*Quelle: Speroff L Menopause 2008 15: 393-400*

Man kann viel über Studiendetails und Wertigkeit der Ergebnisse diskutieren, unter dem Strich bleibt aber festzuhalten: Man hat mit dieser Anwendungsart noch nicht den richtigen Weg der Ersatzbehandlung gefunden.

Für solche erhöhten Risiken lassen sich manche Gründe benennen. Sie liegen:

- teilweise bei den Anwenderinnen selbst, wenn bei ihnen die oben angeführten persönlichen Risikofaktoren hinzu kommen,
- bei einem spät begonnenen Behandlungsbeginn, wenn schon organische Folgeveränderungen eingetreten sind, die auf höhere Östrogengaben nicht mehr oder nachteilig ansprechen,
- in der Art der bisherigen Hormonanwendung.

In einer Fülle von Studien wurde gezeigt: Die Zufuhr von Östrogenen über den Magen-Darm-Trakt (in Tablettenform)



sowie die Kombination mit körperfremden, also synthetischen Gestagenen ist besonders risikoreich – erst recht wenn weitere der oben genannten Risikofaktoren vorliegen.

Gestützt auf solche Erkenntnisse ist dennoch leichte Abhilfe möglich: indem man Östrogene nämlich über die Haut (transdermal) zuführt und mit dem natürlichen Progesteron (als Kapsel) ergänzt. Beim Oberbegriff Gestagen ist also zwischen dem natürlichen Progesteron und dem künstlichen Progestagen zu unterscheiden.

### **Die Natur macht es vor: Östrogen und Progesteron – kein erhöhtes Krebsrisiko!**

Viele Frauen fragen, warum sie von der Pubertät bis zu den Wechseljahren, also etwa 40 Jahre lang, mit ihren monatlich hohen Östrogenspiegeln nicht schon nach wenigen Jahren eine Krebserkrankung der Gebärmutter oder der Brust bekommen haben. Nun, es ist das zusätzlich produzierte Progesteron, das beide Organe schützt. Vielen Frauen ist bekannt, dass mit Eintritt der Wechseljahre das Risiko für Gebärmutter- und Brustkrebs schlagartig ansteigt, obwohl doch die Östrogenspiegel in dieser Zeit zurückgehen. Auch hieran ist das natürliche Progesteron durch seinen Abfall wesentlich mitbeteiligt.

Gibt man Frauen in den Wechseljahren nun Östrogene alleine, steigt das Risiko beider Krebsarten bekanntermaßen an. Folglich muss man ein Gestagen dazu geben. Hierbei schützen an der Gebärmutter sowohl das natürliche Progesteron als auch die künstlichen Progestagene vor

Krebs. An der Brust ist das aber anders: Hier erhöhen die meisten Progestagene sogar noch zusätzlich das Brustkrebsrisiko, was das natürliche Progesteron nicht macht. Dieser Unterschied ist eine epochale Erkenntnis der letzten Jahre! Er erklärt einen großen Teil der Risikozunahme des Brustkrebses unter der bisherigen Art der Hormontherapie. Die Hormondosierung, Art der Anwendung und ein früher Behandlungsbeginn sind entscheidend!

*»Compelling indications also exist that differences might also be present for the risk of developing breast cancer, with recent trials indicating that the association of natural progesterone with estrogens confers less or even no risk of breast cancer as opposed to the use of other synthetic progestins. In conclusion, while all types of hormone replacement therapies are safe and effective and confer significant benefits in the long-term when initiated in young postmenopausal women, in specific clinical settings the choice of the transdermal route of administration of estrogens and the use of natural progesterone might offer significant benefits and added safety.«*

*Quelle: L'hermite M et al. Maturitas 2008;60:185-201*

## **Welche Rolle spielt die Darreichungsform der Östrogene?**

Eine richtige Hormonsubstitution soll lediglich einen Mangel ausgleichen und führt dann auch selten zu Nebenwirkungen. Werden aber – wie in der Vergangenheit geschehen – zum Beispiel 2 Milligramm Östradiol bzw. Östradiolvalerat in Tablettenform zugeführt (oral), entstehen teilweise exzessiv hohe Östradiol- und Östronspiegel im Blut. Diese Form der Östrogenzufuhr ist keine natürliche Substitution, sondern eine hoch dosierte Medikamententherapie. Eine solche Überbelastung mit Östrogenen ist medizinisch unnötig. Stattdessen können Östrogene über die Haut zugeführt werden, als Gel, Pflaster oder Creme (transdermal). Dabei genügen kleinste Mengen, um natürliche Östron- und Östradiolspiegel im Blut zu erzielen. Dies entspricht einer natürlichen Substitution! Die Zufuhr über die Haut bewirkt – anders als bei Tabletten,



deren Inhaltsstoffe erst das Pfortadersystem und die Leber passieren müssen – auch keine negativen Effekte auf die Blutgerinnung, Entzündungsmarker der Gefäße, Blutdruck, Funktion der Bauchspeicheldrüse, Galle- und Fettstoffwechsel und mehr. Also, allein durch die einfache Umstellung von oraler auf transdermale Östrogengabe kommt es zu keinem erhöhten Anstieg von Beinvenenthrombosen und Lungenembolien mehr, der ja bei der Einnahme von Tabletten nachgewiesen ist.

Auch die mammographische Dichte der Brust nimmt bei einer oralen, kombinierten Hormontherapie deutlich zu (teils um 25 bis 50%), nicht aber bei einer transdermalen. Bei einem dichteren Brustgewebe ist die Diagnose durch eine Mammographie erschwert, möglicherweise werden riskante Befunde erst später entdeckt. Zusätzlich ist die mammographische Dichte als eigenständiger Risikofaktor zu werten, da sie mit einer bis zu 5fach höheren Rate an Brustkrebs verbunden ist.

*»...Breast density was strongly associated with breast cancer (relative risk [RR] = 4.03, 95% confidence interval [CI] = 3.10 to 5.26, for Breast Imaging Reporting and Data System category IV vs category I; RR = 4.20, 95% CI = 3.61 to 4.89, for >75% vs <5% of dense area), and adding breast density to models improved discriminatory accuracy (c-statistics range = 0.63-0.66)...«*

*Quelle: Cummings et al. J Natl Cancer Inst 2009; 101, 384-398*

## Warum ist natürliches Progesteron besser als künstliche Gestagene?

Die großen Studien zur Hormontherapie haben gezeigt, dass der Zusatz eines synthetischen Gestagens (Progestagen) zu einer beträchtlichen Steigerung des Brustkrebsrisikos um etwa das Doppelte führt. Für das natürliche Progesteron konnte das nicht beobachtet werden.

Weitere Vorteile: Natürliches Progesteron verstärkt nicht depressive Verstimmungen, sondern besitzt stimmungsaufhellende, angstlösende und schlaffördernde Effekte. Außerdem hat es eine leicht entwässernde und blutdrucksenkende Wirkung. Ebenso sind nachteilige Wirkungen auf Gefäßwände und Blutfette – wie von vielen Progestagenen bekannt – hier nicht zu beobachten.

*»Chang et al examined the effects of estrogen and progesterone on women prior to breast surgery in a double-blind, placebo-controlled study in which patients were given placebo, estrogen, transdermal progesterone, or estrogen and transdermal progesterone for 10 to 13 days before breast surgery. Estrogen increased cell proliferation rates by 230% (P < 0.05), but progesterone decreased cell proliferation rates by 400% (P < 0.05). Progesterone, when given with estradiol, inhibited the estrogen-induced breast cell proliferation.«*

*Quelle: Chang KJ et al. Fertil Steril 1995; 65: 785-791*

*»Controlled studies and most observational studies published over the last 5 years suggest that the addition of synthetic progestins to estrogen in hormone replacement therapy (HRT), particularly in continuous-combined regimen, increases the breast cancer (BC) risk compared to estrogen alone. By contrast, a recent study suggests that the addition of natural progesterone in cyclic regimens does not affect BC risk. This finding is consistent with in vivo data suggesting that progesterone does not have a detrimental effect on breast tissue.«*

*Quelle: Campagnoli et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005, 95-108*

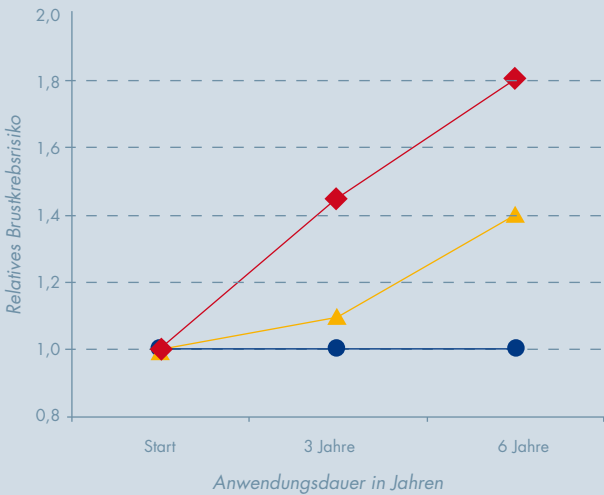


### **Neue Studien geben wieder Zuversicht!**

Die beim bisherigen Hormonersatz beobachteten Risiken müssen also nicht sein. Ein risikoarmer, natürlicher Hormonersatz ist durch transdermal verabreichte Östrogene und natürliches Progesteron heute möglich! Neben vielen experimentellen Daten haben jetzt auch größere Studien zum Thromboserisiko die risikoarme Anwendung durch transdermale gegenüber der oralen Östrogengabe abgesichert (z.B. Scarabin PY et al. 2003; Scarabin PY et al. Okt. 2005).

Auch zum Brustkrebsrisiko bestätigen nun drei große Anwendungsstudien die oben besprochenen Erkenntnisse (de Lignieres et al 2002; Fournier et al. Jan. 2005; Clavel-Chapelon et al Okt. 2005):

- Über mittlere Beobachtungszeiträume von 9,3 Jahren, 5,8 Jahren und 7,7 Jahren wurden die Zusammenhänge bei bis zu knapp 70.000 Frauen in den Wechseljahren untersucht.
- Während »ungeschützte«, also alleinige Östrogengaben innerhalb von rund 6 Jahren eine etwa 40%ige Risikozunahme bewirken können, steigert sich diese weiter durch einen Zusatz von Progestagenen im Durchschnitt auf 80%!
- Die Kombination »transdermales Östrogen und natürliches Progesteron« hatte dagegen keine Risikosteigerung gegenüber unbehandelten Frauen mehr erkennen lassen (siehe Abbildung nächste Seite).



Relatives Brustkrebsrisiko bei Frauen in den Wechseljahren: Einfluss der Anwendungsart und Dauer von Hormonen.

- Alleinige Östrogengaben können das Risiko etwas steigern
- die Kombination mit synthetischen Gestagenen fast doppelt so stark
- transdermale Östrogengaben in Kombination mit natürlichem Progesteron als Kapsel lassen kein zusätzliches Brustkrebsrisiko erkennen.

- ◆ Östrogen + synthetisches Progestagen
- ▲ Östrogene alleine
- Östrogen + natürliches Progesteron

Jeweils Durchschnittswerte Daten nach Fournier et al 2005 und Clavel-Chapelon et al 2005.

## Stellen pflanzliche Östrogene eine alternative Behandlungsform dar?

Pflanzliche Östrogene, sogenannte Phytoöstrogene sind Pflanzenbestandteile, die eine östrogene Aktivität aufweisen. Es sind mehr als 300 Pflanzen bekannt, vor allem Gemüsesorten, die an den Östrogenrezeptor binden. Die bekannteste Gruppe umfasst die Isoflavone (z. B. in Sojabohnen und Linsen). Leider blieben die Ergebnisse der kontrollierten medizinischen Studien zur Effektivität der Phytoöstrogene weit hinter den in sie gesetzten Erwartungen zurück. Dennoch scheint es, einen positiven Effekt der Isoflavone auf das Risiko einer koronaren Herzkrankheit zu geben und zwar über ein Absenken entzündlicher Reaktionen an der Gefäßwand, die mit einem erhöhten Herzinfarkttrisiko einhergehen. In der folgenden Tabelle finden Sie die klinischen Effekte zu Phytoöstrogenen aufgelistet (Speroff L 2004):

Hitzewallungen	Kein signifikanter Effekt
Koronare Herzerkrankung (KHK)	Schwacher Einfluss
Knochen (Osteoporose)	Kein Effekt
Kognitive Leistung	Unbekannt
Brust	Fraglich schützender Effekt
Endometrium	Kein Effekt
Scheidenschleimhaut	Kein Effekt

*»Six studies with a total of 1112 peri- and post-menopausal women met our inclusion criteria. The evidence from these RCTs does not consistently demonstrate an effect of black cohosh on menopausal symptoms; a beneficial effect of black cohosh on peri-menopausal women cannot be excluded. The efficacy of black cohosh as a treatment for menopausal symptoms is uncertain and further rigorous trials seem warranted.«*

Quelle: Borrelli F and Ernst E  
Pharmacol Res 2008, 58: 8-14.

*»Results from the randomized trials in women demonstrate that hot flashes are markedly decreased by relatively low doses of progestational agents (megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate), moderately decrea-*



*sed by venlafaxine, mildly to moderately decreased by fluoxetine, mildly decreased by clonidine, but not substantially decreased by vitamin E, a soy phytoestrogen product, or black cohosh.«*

*Quelle: Loprinzi CJ et al.  
Menopause 2008, 15: 655-660.*

*This study demonstrated that 12 week isoflavone treatment reduced serum hs-C-reactive protein and improved brachial FMD in patients with clinically manifest atherosclerosis, thus reversing their endothelial dysfunction status. These findings may have important implication for the use of isoflavone for secondary prevention in patients with cardiovascular disease, on top of conventional interventions.*

*Quelle: Chan Y et al. Eur Heart J  
2008, 29: 2800-2807.*

### **Ausblick in die Zukunft**

Vielleicht kann eine vorbeugende Progesterongabe bereits in den entscheidenden Jahren vor Beginn der Wechseljahre dem »natürlichen« Anstieg des Gebärmutter- und Brustkrebsrisikos entgegenwirken. Denn die Progesteronproduktion sinkt bereits vor den Wechseljahren ab, was von Frauen meistens in Form eines prämenstruellen Syndroms registriert wird. Dieser Mangel wird meistens nicht behandelt!

Frauen, die in der Zeit vor den Wechseljahren niedrige Progesteronspiegel aufweisen, haben gegenüber Frauen mit normal hohen Progesteronspiegeln in dieser Zeit ein

etwa 8-fach höheres Brustkrebsrisiko (Micheli et al. 2004). Wird ein solcher Progesteronmangel ausgeglichen, könnte sich das möglicherweise günstig auf das Brustgewebe, die Gebärmutterschleimhaut und andere Körperfunktionen auswirken.

### **Die richtige Therapie ist entscheidend!**

Weg von der Pharmakotherapie mit hohen Hormondosen, hin zu einem individuellen, balancierten Ausgleich des Hormonmangels!

Auf diese Punkte sollte deshalb bei einer Hormontherapie besonders geachtet werden:

- Abklärung persönlicher Risiken
- Östrogene so niedrig dosiert wie möglich
- Frühzeitiger Beginn einer Therapie
- Hormone nicht in Tablettenform, sondern über die Haut
- Natürliches Progesteron statt künstlicher Gestagene
- Regelmäßige Kontrollen auch der Hormonspiegel

*»..Physiological data and clinical outcomes demonstrate that bioidentical hormones are associated with lower risks, including the risk of breast cancer and cardiovascular disease, and are more efficacious than their synthetic and animal-derived counterparts...«*

*Quelle: Holthorf K Postgrad Med 2009: 121: 83-95.*

## Was kann man selbst tun?

### Sport

- Strafft Muskulatur und Bindegewebe
- Regt den Knochenstoffwechsel und Kreislauf an
- Beugt Übergewicht vor
- Hilft Abbauvorgänge im Organismus zu verlangsamen
- Wirkt schwerwiegenden Alterserkrankungen entgegen

### Ernährung

- Ausgewogene Ernährung mit viel frischem Obst und Gemüse
- Lebensmittel mit hohem Anteil an ungesättigten Fettsäuren und Omega-3-Fettsäuren (z. B. Seefisch)
- Fettarme Milchprodukte als Eiweißquelle
- Reichlich Flüssigkeit (2 Liter am Tag), z. B. Wasser, ungesüßter Tee
- Zufuhr von Vitaminen, Mineralstoffen, Spurenelementen
- Krank machende und belastende Giftstoffe (Nikotin, Alkohol) vermeiden!

Eine 2009 erschienene Metaanalyse zur Prävention des Brustkrebs in der Postmenopause bestätigt die oben empfohlenen Maßnahmen.

*»Most studies found that exercise, weight reduction, low-fat diet, and reduced alcohol intake were associated with a decreased risk of breast cancer. Several lifestyle changes with the potential to prevent breast cancer should be recommended regardless of risk.«*

*Quelle: Cummings SR et al. J Nat Cancer Inst 2009*

## Auf natürliche, artgerechte Hormone achten!

Aufgeschlossen sein gegenüber einem natürlichen Hormonersatz: Die Natur hat Hormone, wie die Geschlechtshormone, zur Unterstützung aller wichtigen Funktionen von Körper und Geist vorgesehen. Dies bekommt Frauen über Jahrzehnte bis zum Beginn ihrer Wechseljahre sehr gut! Ein Abfall im Alter kann mit natürlichen Hormonen wieder ausgeglichen werden.





**HORMON ZENTRUM MÜNCHEN**  
KINDERWUNSCH · ENDOKRINOLOGIE

PD Drs. med. H. Lacher, J. Puchta, H.-U. Pauer und Partner  
Westendstraße 193–195 · 80686 München  
Tel.: 089-547041-0 · [www.hormonzentrum.de](http://www.hormonzentrum.de)