



Kontroversen in der Hormonersatztherapie

Prof. Dr. med. Petra Stute, Bern

Zusammenfassung

Peri- und postmenopausale Frauen leiden häufig unter klimakterischen Symptomen. Die Hormonersatztherapie (englisch „hormone replacement therapy“, HRT) stellt die effektivste Behandlung für akute und chronische klimakterische Beschwerden dar, dennoch ist sie nicht unumstritten und Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Die HRT ist die bevorzugte Erstlinientherapie für Frauen mit klimakterischen Symptomen. Hinsichtlich weiterer Auswirkungen auf die Gesundheit ist eine differenzierte Betrachtung erforderlich, da es sowohl eine Reihe von evidenzbasierten Vorteilen als auch Nachteilen gibt. Potenzielle Vorteile der HRT umfassen neben der effektiven Linderung klimakterischer Beschwerden und einer damit einhergehenden Verbesserung der Lebensqualität eine verbesserte metabolische und Knochengesundheit sowie eine möglicherweise insgesamt verlängerte Lebenserwartung. Diesen Vorteilen stehen jedoch mögliche Nachteile wie ein erhöhtes Risiko für Ovarial- und Brustkrebs sowie Thrombosen gegenüber.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Indikationen für die Hormonersatztherapie (HRT) bei klimakterischen Beschwerden,
- ✓ die im Rahmen der HRT eingesetzten Hormonpräparate und ihre unterschiedlichen Applikationsformen,
- ✓ wissenschaftlich begründete Argumente zu häufig geführten Kontroversen um die HRT,
- ✓ evidenzbasierte Vor- und Nachteile für die Frauengesundheit unter einer HRT.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung.

Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

Theramex Germany GmbH



KONTROVERSEN IN DER HORMONERSATZTHERAPIE

Die Menopause ist der Zeitpunkt der letzten spontanen Menstruation, nach der retrospektiv über ein Jahr hinweg keine weitere ovariell gesteuerte uterine Blutung mehr auftritt (meist zwischen dem 50. und 52. Lebensjahr) [1]. Sie wird durch hormonelle Veränderungen während der Wechseljahre ausgelöst. Gelegentlich kommt es dabei zu einem klimakterischen Syndrom. Zu den wichtigsten akuten und chronischen Manifestationen während der Peri- und Postmenopause gehören vasomotorische Symptome (insbesondere Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche), Veränderungen des Menstruationsmusters, Schlafstörungen, urogenitale Beschwerden (vor allem vaginale Trockenheit, Inkontinenz und wiederkehrende Harnwegsinfekte), zentralnervöse Symptome (speziell depressive Verstimmung und Gedächtnisprobleme), sexuelle Dysfunktion, Beeinträchtigungen des Skelett- und Gelenksystems (Osteoporose und Gelenkschmerzen), kardiovaskuläre Erkrankungen, Gewichtszunahme sowie Veränderungen der Haut und der Haare [2]. Die Hormonersatztherapie (englisch „hormone replacement therapy“, HRT) zählt zu den effektiven Behandlungen für akute und chronische Wechseljahresbeschwerden, dennoch ist sie nicht unumstritten. Kontroversen zeichnen sich dadurch aus, dass sie nicht mit dem Ziel einer endgültigen Entweder-oder-Entscheidung geführt werden können; sie münden häufig in Auseinandersetzungen und Streitigkeiten, die nicht faktenbasiert geführt werden. Die Diskussionen über die HRT bei Frauen

Abbildung 1
Das Staging-System des „Stages of Reproductive Aging Workshop +10“ für das reproduktive Altern bei Frauen; modifiziert nach [3]

	Menarche				FMP (0)						
Stadium	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Terminologie	REPRODUKTIVE LEBENSPHASE				MENOPAUSALE TRANSITION		POSTMENOPAUSE				
	früh	Höhepunkt	spät		früh	spät	früh		spät		
					PERIMENOPAUSE						
Dauer	variabel				variabel	1–3 Jahre	2 Jahre (1+1)	3–6 Jahre	verbleibende Lebensdauer		
PRINCIPAL CRITERIA											
Menstruationszyklus	variabel bis regulär	regulär	regulär	geringe Veränderungen in Ausfluss und Dauer	variable Dauer ≥7 Tage andauernd Unterschied in der Dauer konsekutiver Zyklen	Amenorrhö-Intervall ≥60 Tage					
SUPPORTIVE CRITERIA											
endokrin FSH AMH Inhibin B			gering gering	variabel* gering gering	↑ variabel* gering gering	↑ >25 IU/L** gering gering	↑ variabel gering gering	stabilisiert sich sehr gering sehr gering			
Anzahl der Antralfollikel			gering	gering	gering	gering	sehr gering	sehr gering			
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS											
Symptome						vasomotorisch wahrscheinlich	vasomotorisch am wahrscheinlichsten			zunehmende Symptome von urogenitaler Atrophie	
* Blutentnahme an den Zyklustagen 2–5 ↑ = erhöht											
** annähernd erwartete Werte basierend auf aktuell verfügbaren Assays und der international gültigen Hypophysen-Standardwerte											

werden kontrovers und sehr emotional geführt. In diesem Kurs soll auf die wichtigsten Kontroversen eingegangen werden. Dabei soll eine ausgewogene sowie wissenschaftlich begründete Perspektive aufgezeigt werden.

REPRODUKTIVE STADIEN DER FRAU

Frauen durchlaufen zwei bedeutende reproduktive Meilensteine: die Menarche und die Menopause. Dazwischen liegt die reproduktive Lebensphase, gefolgt von der menopausalen Transition. Nach der Menopause, die im Durchschnitt mit 51 Jahren eintritt, folgt die Postmenopause. Die menopausale Transition lässt sich in frühe und späte Phasen unterteilen, je nach Veränderungen des Menstruationszyklus. Grundsätzlich beginnt die menopausale Transition etwa im Alter von 40 Jahren (■ **Abb. 1**) [3].

HORMONERSATZTHERAPIE

Ein Überblick über die in der HRT eingesetzten Hormone zeigt zwar gewisse internationale Unterschiede, jedoch werden in allen Ländern Östrogene (■ **Tab. 1**) und Gestagene (■ **Tab. 2**) verwendet. In der Europäischen Union (EU) ist zudem Tibolon zugelassen, das speziell für postmenopausale Frauen vorgesehen ist und

Dosierung	Hoch	Standard	Niedrig	Ultraniedrig
Orales 17β-Estradiol (per os, mg)	4,0	2,0	1,0	0,5
Estradiolvalerat (per os, mg)		2,0	1,0	0,5
Konjugierte equine Östrogene (per os, mg)	1,25/0,9	0,625	0,45/0,3	0,15
Transdermales 17β-Estradiol-Pflaster (μ g)	100	50	25	14
Transdermales 17β-Estradiol-Gel (mg)		1,0–1,5	0,5–0,75	
Transdermales 17β-Estradiol-Spray (mg)		1,53		

Tabelle 1
Überblick systemische Östrogene

Progestogen	Sequenzielles Regime (mg/Tag)	Kontinuierliches Regime (mg/Tag)
Mikronisiertes Progesteron (MP)	200–300	100–200
Dydrogesteron (DYD)	10–20	5–10
Medrogeston	10	5
Chlormadinonacetat (CMA)	10	5
Medroxyprogesteronacetat (MPA)	5–10	2,5
Cyproteronacetat (CPA)	1	-
Promegeston	0,5	0,250
Nomegestrolacetat (NOMAC)	5	2,5
Trimegeston	0,25–0,5	-
NET(A)	1	0,5

Tabelle 2
Orale Progesteron-
dosen für die
Endometrium-
protektion

als Ersatz für Östrogen bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen verwendet werden kann. Eine Kombination aus Östrogen und einem selektiven Östrogenrezeptormodulator, Bazedoxifen, ist in Deutschland nicht verfügbar. Androgene sind zur Behandlung von Frauen in der EU nicht zugelassen, werden jedoch gelegentlich zur Verbesserung der Libido in der Peri- und Postmenopause off Label eingesetzt. Die Dosierungen der systemischen Östrogene werden konventionell in vier Kategorien unterteilt: hoch, Standard, niedrig und ultraniedrig. Zu den verschiedenen verfügbaren Östrogenen gehört vor allem 17β-Estradiol (E2), das derzeit in der Versorgung dominiert, während konjugierte equine Östrogene in Deutschland nicht mehr verfügbar sind. Estradiol kann sowohl oral als auch transdermal verabreicht werden, wobei transdermale Optionen in Form von Pflastern, Gel und Spray verfügbar sind [4].

BIOIDENTISCHE HORMONE

„Bioidentisch“ bedeutet, dass das zugeführte Hormon, unabhängig von der Applikationsform (oral, transdermal, als Spray oder Creme), die gleiche chemische Struktur wie das körpereigene Hormon aus den Eierstöcken besitzt. Dies impliziert, dass die Quelle oder das Ausgangsmaterial zur Herstellung des bioidentischen Hormons irrelevant sind. Alle Hormone, mit Ausnahme der konjugierten equinen Östrogene, werden aus Yamswurzel hergestellt, einschließlich der synthetischen Hormone [5]. Hormone, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für die Therapie in den Wechseljahren zugelassen sind, umfassen Progesteron, vaginales Dehydroepiandrosteron (DHEA) sowie verschiedene Varianten von Estradiol und Estriol. Zusätzlich gibt es Hormone, die als Magistralrezeptur therapeutisch eingesetzt werden können, darunter orales Pregnenolon, orales Dehydroepiandrosteron (DHEA) und transdermales Testosteron. Progesteron fungiert neben der Endometriumschutzfunktion als Anxiolytikum, Schlafinduktor und Antidepressivum bei oraler Einnahme. Des Weiteren zeigt es teilweise antiandrogene Eigenschaften und eine gewisse antimineralokortikoide Aktivität [6].

Beispiel	Indikation gem. Rote Liste (12.04.2024)
o-E2V 2 mg/o-LNG 0,15 mg (sequenziell)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Östrogenmangelsymptome nach der Menopause
t-E2 50 µg/t-LNG 7 mcg (kontinuierlich kombiniert)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Östrogenmangelsymptome nach der Menopause bei Frauen, deren letzte Monatsblutung <u>mindestens zwölf Monate</u> zurückliegt
o-E2 1 mg/o-DYD 10 mg (sequenziell)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Östrogenmangelsymptome nach der Menopause bei Frauen, deren letzte Monatsblutung <u>mindestens sechs Monate</u> zurückliegt ■ Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen
o-E2 1 mg/o-MP 100 mg (kontinuierlich kombiniert)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Östrogenmangelsymptome nach der Menopause bei Frauen mit intaktem Uterus, deren letzte Monatsblutung <u>mindestens zwölf Monate</u> zurückliegt
o-Tibolon 2,5 mg	<ul style="list-style-type: none"> ■ Östrogenmangelsymptome bei postmenopausalen Frauen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt

Tabelle 3
HRT Indikationen
(Auswahl)

INDIKATIONEN FÜR DIE HRT

Alle vorgestellten Präparate sind zur Behandlung von Symptomen eines Östrogenmangels zugelassen, teilweise auch zur Prävention von Osteoporose. Die Indikation gilt jedoch hauptsächlich für postmenopausale Frauen, das heißt für Frauen, bei denen mindestens zwölf Monate nach ihrer letzten Periode vergangen sind. Einige der genannten Präparate sind auch für Frauen zugelassen, bei denen mindestens sechs Monate nach ihrer letzten Periode verstrichen sind (■ Tab. 3).

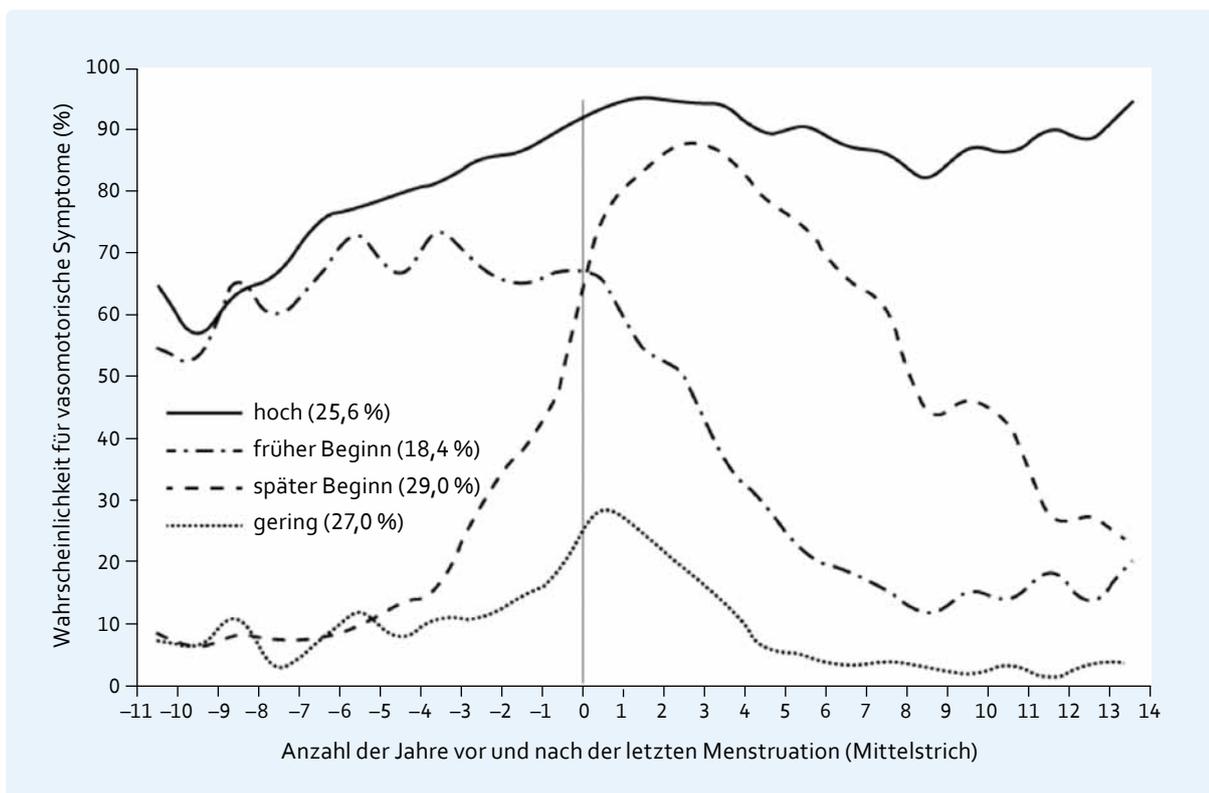
KONTROVERSE

Kontroverse 1: HRT darf ausschließlich bei postmenopausalen Frauen verschrieben werden, während symptomatische perimenopausale Frauen auf eine Therapie warten müssen, bis sie postmenopausal sind.

Diese Auffassung stellt eine Herausforderung für Frauen in der Perimenopause dar, da die Häufigkeit von Hitzewallungen bereits in dieser Phase signifikant erhöht ist. Selbst Frauen mit einem noch weitgehend regelmäßigen Menstruationszyklus, die sich in der späten reproduktiven Phase befinden, können in der späten Lutealphase und der frühen Follikelphase Hitzewallungen erleben. Mit fortschreitender menopausaler Transition nehmen diese Symptome zu. Etwa 40 % der Frauen in der frühen menopausalen Transition leiden unter Hitzewallungen, während 60 bis 80 % der Frauen in der späten menopausalen Transition betroffen sind (■ Abb. 2) [7]. Die Beschränkungen seitens der U. S. Food and Drug Administration (FDA) oder der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) bezüglich der Zulassungskriterien tragen maßgeblich zu dieser Problematik bei. Die Einschlusskriterien für Zulassungsstudien sehen vor, dass nur postmenopausale Frauen in die Studien aufgenommen werden dürfen. „Postmenopausal“ wird definiert als Zeitraum von zwölf Monaten ohne Menstruation oder von mindestens sechs Monaten ohne Menstruation, wobei gleichzeitig die FSH-Spiegel >40 mIU/ml liegen müssen [8]. Aufgrund dieser Zulassungskriterien sind offiziell nur postmenopausale Frauen für die Teilnahme an

Abbildung 2

Prävalenz vasomotorischer Symptome vor und nach der letzten Menstruationsblutung; modifiziert nach [7]



Studien zugelassen, was sich somit auch in der Indikationsbeschreibung von HRT-Präparaten in der Roten Liste widerspiegelt.

Persönliches Fazit der Referentin: *„Die klinische Erfahrung zeigt, dass auch Frauen in der Perimenopause ungeachtet des offiziellen Zulassungsstatus von einer HRT profitieren könnten, was auch durch klinische Studien bestätigt wird.“* [9]

Kontroverse 2: HRT darf nur bei Hitzewallungen verschrieben werden und nicht bei anderen Wechseljahresbeschwerden.

Dies wirft natürlich die Frage auf, welche anderen Symptome während der Wechseljahre auftreten können. Es gibt verschiedene Instrumente zur Erfassung des klimakterischen Syndroms. Ein solches validiertes Instrument ist die „Menopause Rating Scale“ [10]. Das Instrument erfasst verschiedene Subdomänen, und zwar die somato-vegetative, die psychologische und die urogenitale Subdomäne innerhalb des klimakterischen Syndroms. Es werden also nicht nur Hitzewallungen erfasst [11]. Daher stellt sich die Frage: Warum stehen Hitzewallungen bei der Zulassung im Fokus? Ein Blick auf die Richtlinien der FDA und ähnlicher Behörden bei der Zulassung neuer Präparate für die Behandlung von Wechseljahresbeschwerden liefert eine Erklärung: Diese Richtlinien fordern, dass Frauen für die Aufnahme in eine solche Studie mindestens sieben bis acht moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag oder 50 bis 60 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Woche aufweisen müssen [8]. Aufgrund dieser Zulassungskriterien werden Hitzewallungen stark in den Vordergrund gerückt, während andere Symptome der Wechseljahre in den Hintergrund treten. Diese sollten jedoch nicht ignoriert werden, wie aus dem Positionspapier der Nordamerikanischen Menopausen-Gesellschaft von 2022 hervorgeht [12]. Dort wird dargelegt, dass viele andere Wechseljahresbeschwerden durch eine HRT positiv beeinflusst werden können und dass die Evidenz für den Nutzen dieser Behandlungsmethode recht hoch ist. Zum Thema „Schlafstörungen“ zeigt sich, dass eine HRT den Schlaf bei Frauen mit nächtlichen Hitzewallungen verbessert. Östrogene und insbesondere Progesteron können den Schlaf aber auch unabhängig von Hitzewallungen günstig beeinflussen. In Bezug auf Gelenksbeschwerden zeigen die „Women's Health Initiative“- (WHI-) Studie und andere Untersuchungen, dass Frauen mit HRT im Vergleich zu Frauen mit Placebo weniger Gelenkschmerzen und Gelenksteifheit aufweisen, was sogar auf Stufe eins der Evidenz bewertet wurde. Bezüglich der Stimmung zeigen verschiedene Studien, dass Östrogene bei depressiven Frauen in der Perimenopause eine ähnlich antidepressive Wirkung entfalten wie Antidepressiva, unabhängig davon, ob Hitzewallungen vorliegen oder nicht. Diese positive Wirkung gilt jedoch nur für Frauen in der Perimenopause; Frauen in der Postmenopause mit Depression profitieren gemäß Studien nicht von einer Östrogen-therapie. Es liegen auch Daten über den präventiven Einfluss einer HRT auf Affektstörungen vor [12]. Östrogenbasierte Therapien können das klinische Ansprechen auf Antidepressiva bei Frauen in der Lebensmitte und im höheren Alter verstärken. Dies bedeutet, dass während der Perimenopause eine alleinige Hormontherapie bereits einen antidepressiven Effekt haben kann. In der Postmenopause würde man bei Frauen mit Depression jedoch in erster Linie an eine Behandlung mit Antidepressiva denken, nicht an eine HRT. Dennoch gilt sowohl für Frauen in der Peri- als auch in der Postmenopause, dass, wenn sie bereits Antidepressiva einnehmen und zusätzlich unter Hitzewallungen leiden, eine HRT den Effekt der Antidepressiva günstig beeinflussen kann [12].

Persönliches Fazit der Referentin: „Eine HRT kann auch zur Behandlung anderer Symptome der Wechseljahre außer Hitzewallungen verschrieben werden. Es ist jedoch wichtig sicherzustellen, dass die Symptome tatsächlich auf die Wechseljahre zurückzuführen sind.“

Kontroverse 3: Hormone verursachen eine Gewichtszunahme.

Es gibt bereits mehrere ältere Studien, die in einer Cochrane-Analyse aus dem Jahr 1999 zusammengefasst wurden. Diese Studien zeigen, dass eine HRT keinen signifikanten Einfluss auf das Körpergewicht oder den Body-Mass-Index (BMI) hat [13]. Es wurde eine aktualisierte eigene Literaturrecherche durchgeführt und veröffentlicht, in der gezielt untersucht wurde, ob bioidentische Hormone, und zwar Estradiol in Kombination mit mikronisiertem Progesteron, einen Einfluss auf das Körpergewicht bzw. den BMI haben könnten. Das Ergebnis stimmt im Wesentlichen mit den Resultaten der Metaanalyse aus dem Jahr 1999 überein: Bioidentische Hormone haben keinen signifikanten Einfluss auf das Körpergewicht oder den BMI. In einigen Studien wurde sogar eine Reduktion des Körpergewichtes bei normalgewichtigen postmenopausalen Frauen unter bioidentischer HRT beobachtet [14].

Persönliches Fazit der Referentin: „Frauen erleben üblicherweise zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr im Durchschnitt eine Gewichtszunahme von etwa 10 kg. Unter einer HRT zeigen Frauen im Vergleich zu Frauen ohne HRT tendenziell eher eine geringere Gewichtszunahme oder sogar eine Verringerung des Körpergewichtes. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass eine HRT keinesfalls als Medikament zur Gewichtsabnahme betrachtet werden sollte.“

Kontroverse 4: Die WHI-Studie hat gezeigt, dass eine HRT zu risikobehaftet ist und daher nicht verschrieben werden sollte.

Diesbezüglich ist eine sehr differenzierte Betrachtung erforderlich. Es existieren zahlreiche Metaanalysen, systematische Reviews und ähnliche Studien zur Untersuchung des Einflusses einer Östrogenmonotherapie oder einer Östrogen-Gestagen-Therapie auf verschiedene chronische, nicht übertragbare Erkrankungen [15–18]. In all diesen Analysen nimmt die WHI-Studie eine herausragende Stellung ein. Es sei daran erinnert, dass in der WHI-Studie ausschließlich orale Präparate verwendet wurden, entweder konjugierte equine Östrogene (CEE) allein, verglichen mit Placebo bei Frauen ohne Uterus oder, bei Frauen mit Uterus, CEE plus dem Gestagen Medroxyprogesteronacetat (MPA), im Vergleich zu Placebo. Die Analyse der Daten zur Östrogenmonotherapie zeigt, dass orale konjugierte equine Östrogene gemäß dieser Auswertung keinen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko, auf das Risiko für kolorektale Karzinome, die Gesamtmortalität, koronare Herzerkrankung und Demenz haben. Die Östrogenmonotherapie zeigt einen günstigen Einfluss auf das Diabetesrisiko und das Frakturrisiko. Jedoch erhöht sie das Risiko für Gallenblasenerkrankungen, Schlaganfälle und venöse Thromboembolien (■ **Abb. 3**) [15].

Wir betrachten nun die entsprechenden Ergebnisse der WHI-Studien für die kombinierte HRT aus CEE/MPA. Erkrankungen, bei denen das Risiko weder erhöht noch erniedrigt war, sind Zervixkarzinom, Endometriumkarzinom, Lungenkarzinom, Ovarialkarzinom, koronare Herzerkrankung sowie die Gesamtmortalität. Erkrankungen, die unter einer kombinierten HRT seltener auftraten, sind das kolorektale Karzinom, Typ-2-Diabetes und osteoporotische Frakturen. Erkrankungen,

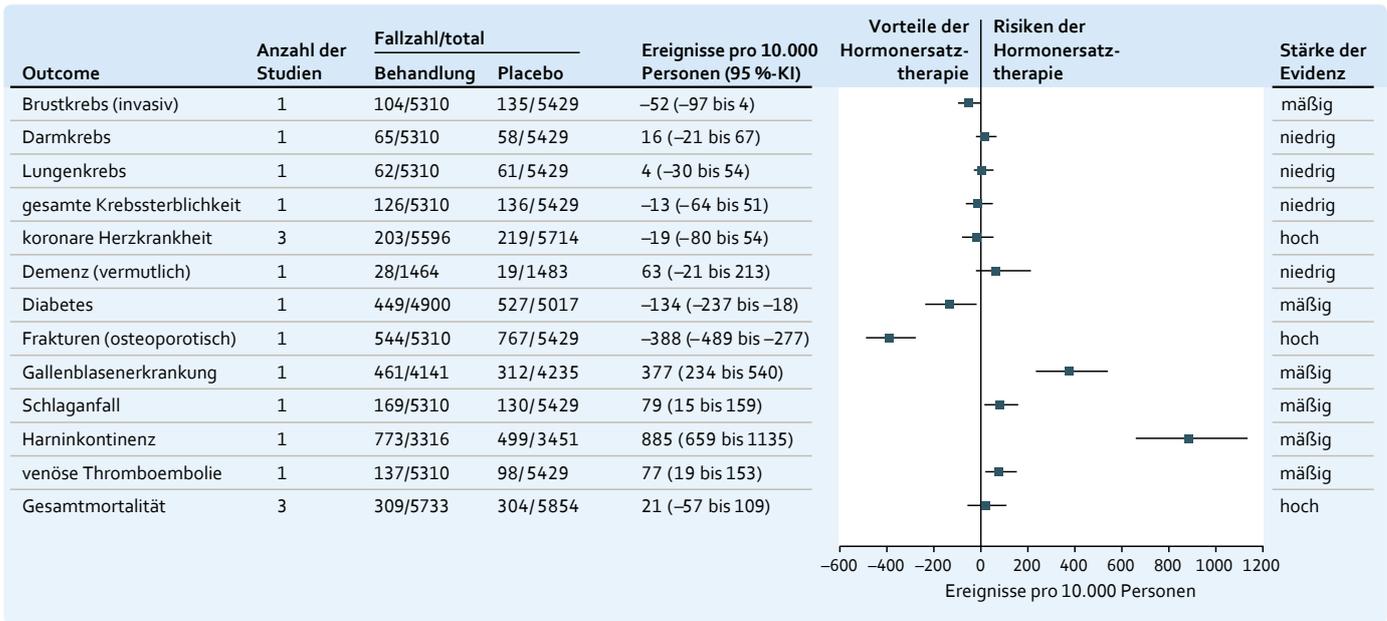


Abbildung 3
Metaanalyse zu den unterschiedlichen Krankheitsrisiken bei postmenopausalen Frauen unter Östrogenmonotherapie; modifiziert nach [15]

die unter einer kombinierten HRT mit diesen beiden Substanzen häufiger auftreten, sind Brustkrebs, Demenz, Gallenblasenerkrankungen, Schlaganfälle und venöse Thromboembolien (■ Abb. 4) [15].

Des Weiteren stellt sich nun die Frage, ob die Art der Östrogenapplikation, oral oder transdermal, und die Verwendung anderer Gestagene wie Progesteron oder Dydrogesteron die Auswirkung auf die möglichen Risiken des Östrogens modifiziert. Dafür wurde eine eigene systematische Literaturrecherche durchgeführt.

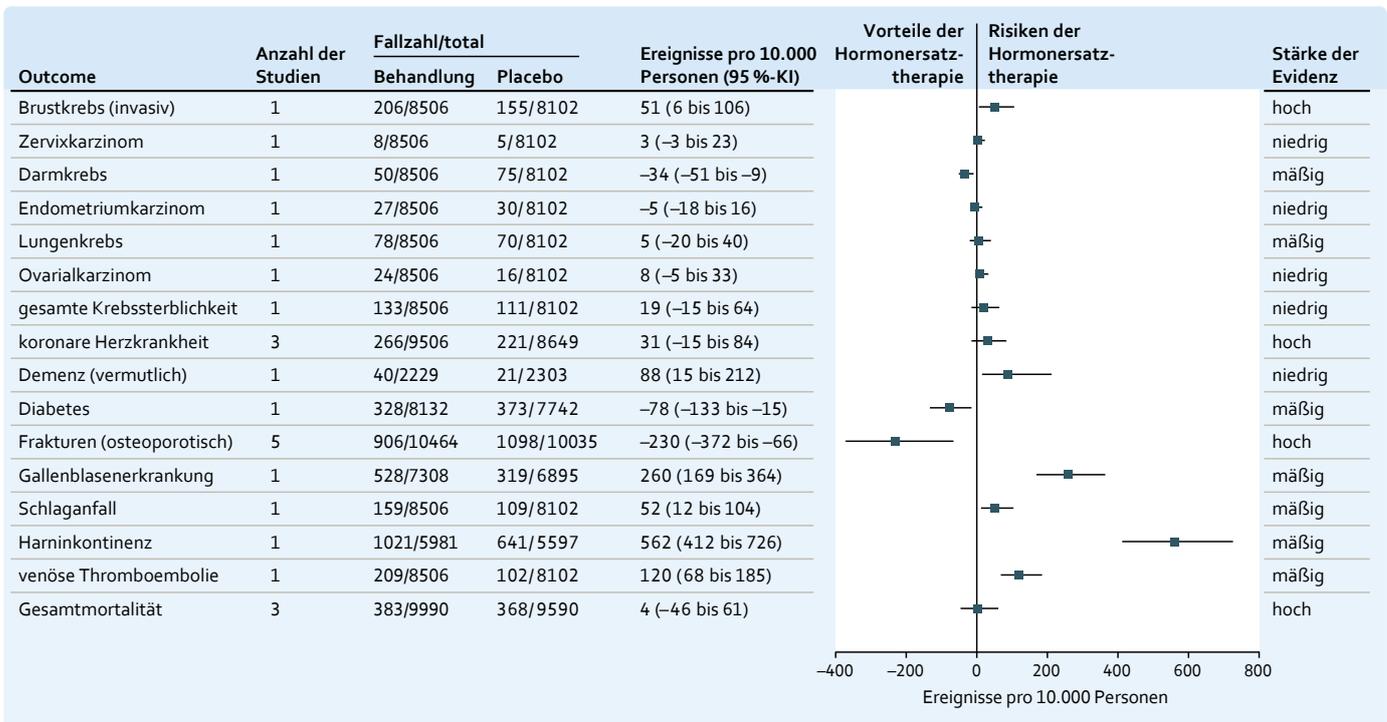


Abbildung 4
Metaanalyse zu den unterschiedlichen Krankheitsrisiken bei postmenopausalen Frauen unter kombinierter Hormonersatztherapie; modifiziert nach [15]

Bezüglich der Fragestellung, wie sich die orale oder transdermale HRT auf das Thrombose- oder Schlaganfallrisiko auswirkt, wurden insgesamt vier Studien identifiziert: E3N-Studie, ESTHER-Studie, MEVE-Studie und die French National Insurance System Study [19]. Die E3N- und ESTHER-Studie untersuchten das venöse Thromboembolierisiko und stellten fest, dass orale Östrogene das Risiko erhöhen, während transdermale Östrogene nicht mit einer Risikoerhöhung einhergehen.

Die Zugabe von Progesteron oder Dydrogesteron hatte keinen risikomodulierenden Effekt. Die MEVE-Studie untersuchte das Rezidivrisiko für venöse Thromboembolien bei Frauen mit vorheriger Thrombose und zeigte, dass orale Östrogene das Thromboembolierisiko erhöhen, während transdermale Östrogene kein erhöhtes Risiko aufweisen [20]. Auch hier hatte die Zugabe von Progesteron keinen zusätzlichen Effekt. In Bezug auf das Schlaganfallrisiko erhöhen orale Östrogene das Risiko, während sich dies für transdermale Östrogene nicht nachweisen lässt. Die Zugabe von Progesteron hatte auch hier keinen modulierenden Effekt. Weitere Studien haben sich mit kardiovaskulären Ereignissen auseinandergesetzt, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen [19]. In Bezug auf das Brustkrebsrisiko zeigen Daten, dass die kombinierte HRT mit einem erhöhten Risiko verbunden ist, während die Östrogenmonotherapie kein erhöhtes Risiko aufweist. Hier scheint die Wahl des Gestagens eine Rolle zu spielen; es gibt Hinweise darauf, dass die Zugabe von Progesteron zu Östrogenen (oral oder transdermal) keinen zusätzlichen negativen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko hat. Die Behandlungsdauer beeinflusst ebenfalls das Risiko, wobei längere Therapiezeiträume mit einem höheren Risiko verbunden sind. Die Applikationsform (oral vs. transdermal) scheint das Brustkrebsrisiko nicht zu beeinflussen [12, 21, 22]. In Bezug auf das Demenzrisiko können derzeit keine Empfehlungen für die HRT zur Prävention oder Therapie gegeben werden. Studien haben gezeigt, dass eine HRT bei Frauen mit intakter kognitiver Funktion das Demenzrisiko möglicherweise verringern kann. Die Evidenz ist jedoch insgesamt nicht ausreichend für eine abschließende Beurteilung. Es gibt allerdings deutliche Hinweise darauf, dass die HRT anerkannte Risikofaktoren für Demenz reduziert, dazu gehören vor allem Typ-2-Diabetes und Adipositas. Zugleich kann sie dabei helfen, schützende Faktoren, allen voran die körperliche Aktivität, aufrechtzuerhalten [12, 23].

Als Fazit lässt sich festhalten, dass in Übereinstimmung mit den meisten Leitlinien eine sorgfältige individuelle Abwägung der Vor- und Nachteile vor und unter einer HRT von entscheidender Bedeutung ist.

Kontroverse 5: Es gibt nicht genügend randomisierte kontrollierte Studien, die beweisen, dass eine transdermale Östrogentherapie für das Herz-Kreislauf-System sicherer ist als eine orale Östrogentherapie, weshalb transdermale Östrogene bei kardiovaskulären Risiken nicht verschrieben werden dürfen.

Zu dieser Fragestellung existiert lediglich eine einzige Head-to-Head-randomisierte kontrollierte Studie, und zwar die KEEPS-Studie [24]. Zur Verdeutlichung: Die KEEPS-Studie ist eine vierjährige placebokontrollierte randomisierte Studie. In dieser Studie erhielten die Teilnehmerinnen entweder konjugierte equine Östrogene mit Progesteron oder eine transdermale HRT mit Estradiol und Progesteron, verglichen mit Placebo. Wie bereits erwähnt, wurden kardiovaskuläre Ereignisse als unerwünschte Ereignisse erfasst, jedoch ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen – weder zwischen der oralen Kombination, der transdermalen Kombination noch dem Placebo.

Dennoch wird angestrebt, Klinikern eine Entscheidungshilfe bezüglich der Indikation einer HRT und Wahl des Applikationsweges bereitzustellen. Das Risiko für Herz-Kreislauf-Ereignisse kann mithilfe des „Atherosclerotic Cardiovascular Disease“- (ASCVD-)Risiko-Scores berechnet werden [25]. Hierfür werden verschiedene Parameter abgefragt, wie beispielsweise Rauchgewohnheiten, arterieller Blutdruck und das Alter. Basierend auf diesen Parametern kann die Wahrscheinlichkeit berechnet werden, innerhalb der nächsten zehn Jahre ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Es ergeben sich grundsätzlich drei Möglichkeiten: Das Risiko

für ein solches Ereignis kann entweder als niedrig, moderat oder hoch eingestuft werden. Zum ASCVD-Score wird die Zeit nach der letzten Menstruation hinzugezogen. Wenn eine Person beispielsweise ein geringes Risiko für Herz-Kreislauf-Ereignisse innerhalb der nächsten zehn Jahre hat und sich innerhalb der ersten zehn Jahre nach der Menopause befindet, ist grundsätzlich jede Form der HRT akzeptabel. Bei einem mittelgroßen Risiko gemäß diesem Risikokalkulator ist eine HRT grundsätzlich akzeptabel für Frauen, die sich innerhalb von zehn Jahren nach der Menopause befinden, jedoch wird hierbei eine transdermale Östrogentherapie bevorzugt [25].

Persönliches Fazit der Referentin: „Durch die Verwendung validierter Risikokalkulatoren ist es möglich, das individuelle kardiovaskuläre Risiko zu berechnen und darauf basierend zu entscheiden, ob eine HRT in Betracht gezogen werden sollte oder nicht.“

Kontroverse 6: Es gibt keine ausreichenden Daten, um den Endometriumschutz durch Progesteron und Dydrogesteron zu beurteilen.

In einem systematischen Review wurde versucht, die Frage zu beantworten, ob es Unterschiede zwischen verschiedenen Gestagenen in kombinierten HRT-Präparaten bezüglich des Endometriumschutzes gibt. Es war von wesentlicher Bedeutung, dass der Endometriumschutz histologisch bestätigt wurde, wobei Ultraschall und Krankenaktendokumentationen nicht ausreichten, um eine Endometriumhyperplasie zu erfassen, sondern eine histologische Sicherung erforderlich war. Insgesamt wurden 84 randomisierte kontrollierte Studien identifiziert. Die meisten Studien verwendeten Norethisteronacetat (NETA) als Kombinationspartner von Östrogenen, gefolgt von Medroxyprogesteronacetat. Mikronisiertes Progesteron, Dydrogesteron und Levonorgestrel wurden ebenfalls untersucht [26]. Die meisten Studien haben orale Gestagene in Kombination mit Östrogenen untersucht; es wurden vor allem postmenopausale Frauen eingeschlossen. Vor Therapiebeginn und nach Therapieende wurde eine Endometriumbiopsie durchgeführt und histologisch beurteilt. Die Qualität der Studien wurde ebenfalls bewertet, wobei der Großteil der Studien eine mittelmäßige Qualität aufwies. Der Endometriumschutz wurde für drei Jahre nachgewiesen, wenn mikronisiertes Progesteron sequenziell in einer oralen Dosis von 100 bis 400 mg pro Tag verabreicht wurde. Ebenso wurde der Endometriumschutz für die kontinuierliche Kombination von Östrogen und oralem mikronisiertem Progesteron histologisch für ein Jahr nachgewiesen, wobei die Dosis je nach Studie zwischen 50 und 200 mg pro Tag variierte. Der Endometriumschutz wurde jedoch nicht gewährleistet, wenn nur eine geringe Menge an vaginalem Progesteron verwendet wurde. Es liegen positive histologische Daten zum Endometriumschutz durch vaginales Progesteron für zwei Jahre vor, wenn es in einer sequenziellen HRT eingesetzt wird, und für ein Jahr, wenn es in einer kontinuierlich kombinierten HRT verwendet wird. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die meisten Gestagene in oraler Form untersucht wurden, wobei mikronisiertes Progesteron und Dydrogesteron am häufigsten verwendet wurden. Für diese Gestagene wurde histologisch ein Endometriumschutz sowohl für das kontinuierlich kombinierte als auch für das sequenzielle Regime nachgewiesen [26]. Die FDA fordert normalerweise eine Mindestanzahl von 300 Teilnehmerinnen, um die histologische Sicherheit zu belegen, was jedoch nicht von allen Studien gewährleistet wurde. Daher ist bei der Auswahl eines Gestagens für eine kombinierte HRT die variable Qualität der Studien zu berücksichtigen.

Persönliches Fazit der Referentin: „Es existiert eine begrenzte Anzahl histologischer Daten zum langfristigen Endometriumschutz mit Gestagenen in kombinierten HRT-Regimen. Dennoch wurden mikronisiertes Progesteron und Dydrogesteron in mehreren Studien untersucht. Ein Vorteil hinsichtlich Endometriumschutz lässt sich zumindest für einen begrenzten Zeitraum nachweisen.“

Kontroverse 7: Bioidentische Hormone bergen keinerlei Risiken.

Wie bereits erwähnt, erweist sich transdermales bioidentisches Östrogen in Kombination mit Progesteron als kardiovaskulär neutral. Ebenso zeigt sich, dass diese bioidentische Kombination mit einem geringeren Brustkrebsrisiko einhergeht als viele synthetische HRT-Präparate. Demnach gestaltet sich die Nutzen-Risiko-Bewertung für Frauen, die vor dem 60. Lebensjahr eine HRT in Betracht ziehen und im Allgemeinen gesund sind, wie folgt: Dafür sprechen vor allem die effektive Linderung von Wechseljahresbeschwerden. Zudem fördert die HRT in dieser Altersgruppe die Knochengesundheit, Herzgesundheit, kognitive Gesundheit, Gewichtsstabilisierung und hat außerdem einen günstigen Einfluss auf den Zuckerstoffwechsel. Gegen die HRT sprechen das erhöhte Brustkrebsrisiko, insbesondere bei einer kombinierten Therapie über >5 Jahre. Allerdings gilt dieses erhöhte Risiko nicht für die Östrogenmonotherapie und nicht für Tibolon. Des Weiteren ist das Risiko für venöse Thromboembolien und Schlaganfälle erhöht, wenn Östrogene oral verabreicht werden, jedoch wurde dies für transdermale Östrogene nicht gezeigt.

Fazit: Bioidentische Hormone sind nicht pauschal risikofrei. Die Vor- und Nachteile müssen im Rahmen einer sorgfältigen Beratung von Patientinnen behutsam gegeneinander abgewogen werden (■ **Abb. 5**).

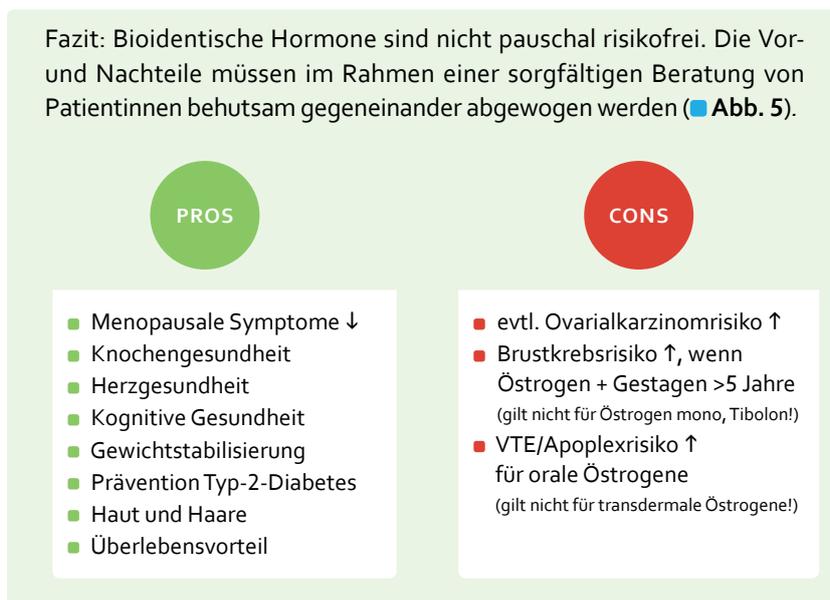


Abbildung 5
Nutzen und Risiken der Hormonersatztherapie bei Frauen in der Postmenopause

FAZIT

- Die HRT ist die bevorzugte Erstlinientherapie für Frauen mit klimakterischen Symptomen.
- Die HRT ist nicht für die Prävention chronischer nicht übertragbarer Erkrankungen zugelassen; die Osteoporoseprävention stellt unter bestimmten Bedingungen eine Ausnahme dar.
- Studien haben gezeigt, dass die HRT bei einer Reihe verschiedener Wechseljahresbeschwerden einen Nutzen hat.
- Es ist entscheidend, eine sorgfältige individuelle Abwägung der Vor- und Nachteile vor und unter einer HRT vorzunehmen.
- Potenzielle Vorteile, wie eine verbesserte metabolische und Knochengesundheit sowie eine möglicherweise längere Lebenserwartung, stehen möglichen Risiken wie einem erhöhten Risiko für Ovarial- und Brustkrebs sowie Thrombosen gegenüber.
- Die Verwendung validierter Risikokalkulatoren für kardiovaskuläre Erkrankungen kann bei der Entscheidung für oder gegen eine HRT helfen.
- Das kardiovaskuläre Risiko hängt nicht nur von der Bioidentität der Hormone ab, sondern auch von der Art der Anwendung (oral oder transdermal).

LITERATUR

1. Pschyrembel Online: Menopause. In: Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Berlin: De Gruyter 2024. Verfügbar unter: <https://www.pschyrembel.de/Menopause/K0E1R>; abgerufen im Juni 2024
2. Gruber DM, Helwig SK. Hormonersatztherapie in den Wechseljahren – ist das noch State of the Art? *J Gynakol Endokrinol (Österreich)* 2023;33:45–49
3. Harlow SD et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10. *Menopause* 2012;19:387–395
4. Mueck AO, Römer T. Choice of progestogen for endometrial protection in combination with transdermal estradiol in menopausal women. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2019;37
5. North American Menopause Society (NAMS). The Endocrine Society's Position Statement. 2006
6. Piette PCM. The pharmacodynamics and safety of progesterone. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;69:13–29
7. Tepper PG et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause* 2016;23:1067–1074
8. Guidance for Industry. Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms – Recommendations for Clinical Evaluation. 2003
9. Troia L et al. Management of perimenopause disorders: hormonal treatment. *Gynecol Endocrinol* 2021;37:195–200
10. Heinemann LA, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:28
11. Honermann L et al. An extended Menopause Rating Scale II: a retrospective data analysis. *Climacteric* 2020;23:608–613
12. NAMS POSITION STATEMENT. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022;29:767–794
13. Kongnyuy EJ, Norman RJ, Flight IH, et al. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published Online First: 26 July 1999. doi: 10.1002/14651858.CD001018
14. Coquoz A, Gruetter C, Stute P. Impact of micronized progesterone on body weight, body mass index, and glucose metabolism: a systematic review. *Climacteric* 2019;22:148–161
15. Gartlehner G et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons. *JAMA* 2022;328:1747
16. Gu Y et al. The benefits and risks of menopause hormone therapy for the cardiovascular system in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health* 2024;24:60
17. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet* 2019;394:1159–1168
18. Salpeter SR et al. Bayesian Meta-analysis of Hormone Therapy and Mortality in Younger Postmenopausal Women. *Am J Med* 2009;122:1016–1022.e1
19. Kaemmler LM et al. The impact of micronized progesterone on cardiovascular events – a systematic review. *Climacteric* 2022;25:327–336
20. Panay N et al. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice. *Maturitas* 2023;172:23–31
21. Rifkin E. Effective Image Communication of Hormone Replacement Therapy Risks and Benefits. *Cancer J* 2022;28:246–253
22. Formoso G et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016
23. Stute P et al. Cognitive health after menopause: Does menopausal hormone therapy affect it? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2021;35:101565
24. Miller VM et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? *Menopause* 2019;26:1071–1084
25. Cho L et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation* 2023;147:597–610
26. Stute P et al. Progestogens for endometrial protection in combined menopausal hormone therapy: A systematic review. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2024;38:101815

Referentin

Prof. Dr. med. Petra Stute
Stv. Chefärztin und Leitende Ärztin
Abtl. für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Freiburgstrasse 18
CH-3010 Bern

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Theramex Germany GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: PeopleImages – www.istockphoto.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage bezüglich der Menopause trifft zu?

- Zu den Manifestationen der Menopause gehören ausschließlich vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche.
- Zu den Manifestationen der Menopause gehört hauptsächlich eine Veränderung der Knochendichte.
- Während der Menopause treten keine urogenitalen Beschwerden auf.
- Schlafstörungen sind keine Symptome der Menopause.
- Die Menopause ist der Zeitpunkt der letzten spontanen Menstruation, nach der retrospektiv über ein Jahr hinweg keine weitere ovariell gesteuerte uterine Blutung mehr auftritt.

? Welche Aussage bezüglich der menopausalen Transition und der Hormonersatztherapie (HRT) trifft zu?

- Die menopausale Transition beginnt normalerweise um das 30. Lebensjahr.
- In Deutschland ist die Kombination aus Östrogen und Bazedoxifen für die HRT verfügbar.
- Androgene sind in der Europäischen Union (EU) zur Behandlung von Frauen zugelassen und werden häufig verwendet.
- Tibolon kann als Ersatz für Östrogen bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen in der EU verwendet werden.
- Konjugierte equine Östrogene werden derzeit im Rahmen der HRT bevorzugt eingesetzt.

? Welche Aussage bezüglich bioidentischer Hormone und deren Einsatz in der Therapie der Wechseljahre trifft zu?

- Bioidentische Hormone haben eine andere chemische Struktur als körpereigene Hormone aus den Eierstöcken.
- Progesteron, vaginales Dehydroepiandrosteron (DHEA) und verschiedene Varianten von Estradiol und Estriol sind für die Therapie in den Wechseljahren vom BfArM zugelassen.
- Progesteron wird ausschließlich zum Schutz des Endometriums eingesetzt und hat keine weiteren Wirkungen.
- Konjugierte equine Östrogene werden häufig aus Yamswurzel hergestellt.
- Transdermales Testosteron ist eine der häufigsten Formen von bioidentischen Hormonen, die in der HRT verwendet werden.

? Welche Aussage bezüglich der Behandlung von Symptomen eines Östrogenmangels trifft *nicht* zu?

- Frauen in der Perimenopause können ebenfalls unter gehäuften Hitzewallungen leiden.
- Einige HRT-Präparate sind auch für Frauen zugelassen, bei denen mindestens sechs Monate nach ihrer letzten Periode verstrichen sind.
- Frauen in der Perimenopause werden regelhaft in Zulassungsstudien für HRT-Präparate eingeschlossen.
- Etwa 40 % der Frauen in der frühen menopausalen Transition leiden unter Hitzewallungen.
- Postmenopausal wird definiert als Zeitraum von zwölf Monaten ohne Menstruation oder von mindestens sechs Monaten ohne Menstruation bei gleichzeitig erhöhten FSH-Spiegeln (>40 mIU/ml).

? Welche Aussage bezüglich der Symptome und Behandlung von Wechseljahresbeschwerden trifft *nicht* zu?

- Die „Menopause Rating Scale“ erfasst verschiedene Subdomänen des klimakterischen Syndroms, einschließlich somato-vegetativer, psychologischer und urogenitaler Symptome.
- Hitzewallungen stehen bei der Zulassung von neuen Präparaten zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden im Fokus von Zulassungsstudien, weil die Richtlinien der FDA und anderer Behörden dies vorgeben.
- HRT kann den Schlaf bei Frauen mit nächtlichen Hitzewallungen verbessern, hat aber keinen Einfluss auf den Schlaf unabhängig von Hitzewallungen.
- Frauen mit HRT haben laut WHI-Studie im Vergleich zu Frauen mit Placebo weniger Gelenkschmerzen und Gelenksteifheit.
- Östrogene können bei depressiven Frauen in der Perimenopause eine antidepressive Wirkung haben, jedoch profitieren Frauen in der Postmenopause mit Depression nicht von einer Östrogentherapie in Bezug auf ihre depressive Symptomatik.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage bezüglich des Einflusses der Hormonersatztherapie (HRT) auf das Körpergewicht und den Body-Mass-Index (BMI) trifft zu?

- Eine HRT geht mit einem erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit einher.
- Bioidentische Hormone sind bei postmenopausalen Frauen zur Gewichtsreduktion zugelassen.
- Ältere Studien zeigen, dass eine HRT das Risiko für Typ-2-Diabetes erhöht.
- Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 1999 zeigt, dass eine HRT zu einer erheblichen Gewichtszunahme führt.
- Bioidentische Hormone, einschließlich Estradiol in Kombination mit mikronisiertem Progesteron, haben keinen signifikanten Einfluss auf das Körpergewicht oder den BMI.

? Die Women's Health Initiative (WHI)-Studie spielt eine wichtige Rolle für die Bewertung der gesundheitlichen Auswirkungen der Hormonersatztherapie (HRT). Welche Krebsart trat unter kombinierter Östrogen-Gestagen-Therapie in der WHI-Studie seltener auf als in der Kontrollgruppe?

- Zervixkarzinom
- Endometriumkarzinom
- Lungenkarzinom
- Ovarialkarzinom
- Kolorektales Karzinom

? Welche Aussage bezüglich der Art der Östrogenapplikation und deren Auswirkungen trifft zu?

- Orale Östrogene sind mit einem geringeren Thromboserisiko verbunden als transdermale Östrogene.
- Orale Östrogene erhöhen das Risiko für venöse Thromboembolien, während transdermale Östrogene dieses Risiko nicht erhöhen.
- Die Zugabe von Progesteron zu transdermalen Östrogenen erhöht das Schlaganfallrisiko.
- Transdermale Östrogene sind mit einem höheren Brustkrebsrisiko verbunden als orale Östrogene.
- Die Behandlungsdauer mit Östrogenen hat keinen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko.

? Welche der folgenden Aussagen über Hormonersatztherapie (HRT) und kardiovaskuläres Risiko ist *nicht* richtig?

- Das Risiko für Herz-Kreislauf-Ereignisse kann durch den ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease)-Risiko-Score berechnet werden.
- Der ASCVD-Risiko-Score berücksichtigt Faktoren wie Rauchgewohnheiten, Blutdruck und Alter.
- Der ASCVD-Risiko-Score kann die Bewertung der kardiovaskulären Sicherheit einer HRT erleichtern.
- Eine gründliche individuelle Abwägung der Vor- und Nachteile vor und während einer HRT ist von entscheidender Bedeutung.
- Das kardiovaskuläre Risiko ist innerhalb der ersten zehn Jahre nach der Menopause am höchsten.

? Welche Aussage bezüglich des Endometriumschutzes trifft zu?

- Der Endometriumschutz wurde für drei Jahre nachgewiesen, wenn eine geringe Menge an vaginalem Progesteron verwendet wurde.
- Für die kontinuierliche Kombination von Östrogen und oralem mikronisiertem Progesteron kann kein Endometriumschutz nachgewiesen werden, wenn die Dosis zwischen 50 und 200 mg pro Tag beträgt.
- Der Endometriumschutz wurde nicht gewährleistet, wenn mikronisiertes Progesteron oral verabreicht wurde.
- Die meisten Gestagene wurden in Studien hauptsächlich in vaginaler Form untersucht.
- Der Endometriumschutz wurde für drei Jahre nachgewiesen, wenn mikronisiertes Progesteron sequenziell in einer oralen Dosis von 100 bis 400 mg pro Tag verabreicht wurde.