

Anwendungsempfehlungen

zur Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause

Aktualisierte gemeinsame Empfehlungen, August 2015

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Präsident:
D. Wallwiener
Leitlinienkoordinator HRT:
O. Ortmann

Berufsverband der Frauenärzte

Präsident:
C. Albring

Deutsche Menopause Gesellschaft

Präsident:
A. O. Mueck

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin

Präsident:
T. Rabe

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Sektion Reproduktionsbiologie und -medizin

Sprecher:
L. Kiesel

Dachverband für Reproduktionsbiologie und -medizin

Präsident:
H. M. Behre

Deutsche Gesellschaft für Senologie

Präsident:
R. Schulz-Wendtland

Deutsche Gesellschaft für Frauengesundheit

Präsident:
K. J. Bühling

Zürcher Gesprächskreis Hormone

Sprecher:
J. Neulen

Die Empfehlungen aus dem Jahr 2012 (FRAUENARZT 53, S. 916–919) werden hiermit in einigen Punkten präzisiert und aktualisiert. Wie bisher sollen sie die S3-Leitlinien (1) speziell für die Anwendung der Hormonsubstitution (Hormone Replacement Therapy, HRT) in der gynäkologischen Praxis ergänzen. Im Vergleich zu den früheren Empfehlungen werden weitere Auswertungen aus der WHI-Studie ergänzt, wie etwa die anhaltend signifikante Senkung des Brustkrebsrisikos unter Estrogentherapie auch nach Beendigung der WHI sowie die deutlichen Hinweise auf kardiovaskulär präventive Effekte bei Beginn einer HRT vor dem 60. Lebensjahr. Aufgrund der geringen Fallzahl der jüngeren Altersgruppe in der WHI erscheint es trotz niedrigeren Evidenzniveaus für die Praxis auch wichtig, Daten aus einschlägigen Fall-Kontroll- und großen Kohortenstudien zu berücksichtigen, die mehr den Praxisbedingungen entsprechen. Ergebnisse aus solchen groß angelegten Studien können im Einzelfall einen Zusatznutzen bedeuten, wie eine signifikante Reduktion der Häufigkeit des Kolonkarzinoms nicht nur (wie in der WHI-Studie) unter kombinierter HRT, sondern auch für die Estrogenmonotherapie oder Reduktion des Insultrisikos unter transdermaler HRT. Wie bei der hormonalen Kontrazeption, bei der die Vorteile nur durch Beobachtungsstudien aufgezeigt wurden, sollte dieser Zusatznutzen regelmäßig in der gynäkologischen Praxis berücksichtigt werden. Dies entspricht auch Empfehlungen etwa der angloamerikanischen endokrinologischen Gesellschaften (2) oder der International Menopause Society (3). Des Weiteren sollte die Therapieentscheidung auch nach der biologischen Plausibilität erfolgen sowie nach klinischen Erfahrungen und basierend auf einer individualisierten Nutzen-Risiko-Analyse, die auch den persönlichen Wünschen oder Ängsten der Patientinnen gerecht wird.

Eine HRT im Klimakterium und in der Postmenopause soll nur bei entsprechender Indikation durchgeführt werden. Eine Substitution im endokrinologischen Sinne zum Ersatz fehlender Sexualhormone stellt keine Indikation dar. Eine Ausnahme besteht bei der prämenopausalen Menopause zur Vermeidung vor allem der Osteoporose. Hier wird bis zu einem Alter von ca. 50 Jahren eine eigentliche „Substitution“ empfohlen, obwohl hierzu nur wenige gezielte Studien vorliegen.

Zugelassene Indikationen sind klimakterische und urogenitale Be-

schwerden. Hinsichtlich präventiver Wirkungen ist derzeit die Primärprävention der Osteoporose zugelassen. Diese Indikation ist in Deutschland dahingehend eingeschränkt, dass ein hohes Frakturrisiko sowie eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln vorliegen müssen. Die Wirksamkeit der Estrogene als effektivste Maßnahme zur Primärprävention war aber nie umstritten. Hingegen gibt es in der Primärprävention bei Frauen in der frühen Postmenopause weder für Kalzium und Vita-

min D₃ noch für andere therapeutische Maßnahmen eine gesicherte Evidenz. Zu prüfen ist, inwieweit dieser Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt, was für Frauen unter 60 Jahren und erhöhtem Frakturrisiko zumeist der Fall sein dürfte. Weitere wichtige präventive Wirkungen, die im Einzelfall berücksichtigt werden sollten, sind eine Protektion des Kolonkarzinoms, die Reduktion des Risikos hinsichtlich der Entwicklung eines Diabetes mellitus II (und damit auch des metabolischen Syndroms) und von Myokardinfarkten, Letzteres nur bei Beginn der HRT unter 60 Jahren.

Kontraindikationen für eine HRT sind Mamma- und Endometriumkarzinome, venöse und akute arterielle Thromboembolien (ischämische Hirninsulte, Myokardinfarkt) sowie Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben. Nur in Ausnahmefällen bei strenger Indikationsstellung und Versagen von Alternativen kann eine kurzfristige HRT nach entsprechender Risikoauflärung erwogen werden.

Die HRT ist die wirksamste Behandlungsform vasomotorischer Symptome (Leitsymptom Hitzewallungen). Auch andere häufig im Klimakterium auftretende Beschwerden können gebessert oder behoben werden, wie Schlafstörungen, depressive Verstimmungen, Leistungs- und Gedächtnisverminderung, Knochen- und Gelenksymptome, Seh-, Haut- und Schleimhautveränderungen, Effluvium u. a. Häufig kann auch eine sexuelle Dysfunktion gebessert werden. Sofern diese Beschwerden erstmals oder verstärkt im Klimakterium auftreten, kann ein Estrogenmangel ursächlich und damit eine HRT indiziert sein.

Sowohl die topisch wirkende vaginale als auch die systemisch wirksame (orale oder transdermale) Gabe von Estrogenen ist zur Therapie und Prophylaxe der Urogenitalatrophie ge-

eignet, wodurch dann auch eine Prävention hinsichtlich rezidivierender Harnwegsinfekte erfolgen kann. Auch urologische Beschwerden wie Polyurie, Dysurie, Nykturie usw. können gebessert werden. Bei ausschließlich vaginalen Beschwerden soll eine lokale vaginale Estrogenbehandlung erfolgen. Letztere wird häufig auch als Zusatzmaßnahme beispielsweise bei operativen Therapien durchgeführt. Bei vaginaler Atrophie nach Mammakarzinom ist eine topische ultraniedrigdosierte Behandlung mit 0,03 mg Estriol (nicht Estradiol) bei Versagen nicht hormonaler Maßnahmen vertretbar, speziell unter einer Behandlung mit Tamoxifen. Die Datenlage zur Behandlung einer Harninkontinenz ist derzeit unklar. Eine hochdosierte orale HRT kann die Inkontinenz verschlechtern. Eine überaktive Blase (Dranginkontinenz) ist jedoch eindeutig eine Indikation für eine systemische oder/und lokale Estrogentherapie.

Bereits eine kurzfristige (3- bis 5-jährige) HRT kann das Risiko für kolorektale Karzinome signifikant senken. Aufgrund der großen Bedeutung dieses Karzinoms soll dies in einer Nutzen-Risiko-Abwägung mit beachtet werden, obwohl es keine Indikation für den Beginn einer HRT darstellt. In der WHI wurde eine Risikoreduktion nur für die kombinierte HRT nachgewiesen; auf Basis von großangelegten aktuellen Beobachtungsstudien ist eine wirksame Prävention jedoch auch mit einer Estrogenmonotherapie zu erwarten.

Auf Basis von Beobachtungsstudien erscheint bei frühem Beginn auch eine Prävention von M. Alzheimer möglich. Allerdings müsste die HRT über viele Jahre erfolgen, um die erst spät auftretende Erkrankung potenziell zu verhindern. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Demenz (nicht M. Alzheimer) wurde in der WHI-Studie nur bei Beginn der HRT bei Frauen über 65 Jahren (mittleres Alter 70 Jahre) beobachtet, vermutlich aufgrund eher vaskulärer Risiken.

Solche Ergebnisse sind für die Praxis nahezu irrelevant, da allgemein von einem Beginn der HRT in so hohem Alter abgeraten wird.

Da koronare Herzerkrankungen bei Frauen die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität darstellen, sollte auch in der gynäkologischen Praxis auf allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren geachtet und bei Gefährdung die Patientin entsprechend beraten werden. Eine hinsichtlich Art und Applikationsform differenziert gewählte HRT hat einen positiven Effekt auf Risikofaktoren wie Dyslipoproteinämie und diabetische Stoffwechsellage, und sie beeinflusst nicht negativ, eher positiv, wichtige Risikofaktoren wie Adipositas oder Hypertonie.

Es existieren zahlreiche Hinweise, dass bei frühem Behandlungsbeginn das Herzinfarktrisiko reduziert werden kann. Dies sollte in der Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigt werden, stellt jedoch derzeit keine primäre Indikation für eine HRT dar, da die Risikoreduktion für Frauen unter 60 Jahren im kombinierten Arm der WHI-Studie nicht signifikant war. Im Estrogenmonoarm ist in dieser Altersgruppe die kardiovaskuläre Prävention signifikant, falls (zur Erhöhung der statistischen Power) hinsichtlich kombinierter Endpunkte wie Myokardinfarkte plus Häufigkeit von koronaren Revaskularisationen ausgewertet wird. Insgesamt ist die Fallzahl in der WHI-Studie für beide Arme in der entscheidenden Altersgruppe unter 60 Jahren zu gering, um aus dieser Studie sichere Rückschlüsse zur kardiovaskulären Prävention zuzulassen. Gerade deshalb erscheint es sinnvoll, auch die positiven Ergebnisse aus über 30 Fall-Kontroll- und Kohortenstudien, unter Praxisbedingungen durchgeführt, in diese Empfehlungen mit einzubeziehen.

Für ältere bzw. kardiovaskulär vorbelastete Frauen kann initial ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bestehen. Vor allem wird in dieser Altersgruppe

das Risiko für ischämische Hirninsulte erhöht, vermutlich jedoch nur bei prädisponierten Patientinnen (z. B. mit Hypertonie). Auch das Risiko venöser Thrombosen steigt an, insbesondere bei Frauen mit Thrombophilie. Eine systemisch wirksame HRT sollte daher bei älteren Frauen (über 60 Jahre) nur ausnahmsweise, unter strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung, begonnen werden. Bei Vorliegen von koronaren Herzerkrankungen ist mit keinem Nutzeffekt, sondern eher mit einem erhöhten Risiko zu rechnen, so etwa einem erhöhten Rezidivrisiko im ersten Jahr nach einem Myokardinfarkt.

Bei prädisponierten Patientinnen sind venöse und arterielle Thromboembolierisiken auch in der jüngeren Altersgruppe zu beachten. Diese werden jedoch durch Wahl einer transdermalen HRT (Pflaster, Gele) auf Basis von Beobachtungsstudien und experimentell belegter Plausibilität verringert. So wurde bislang ein Risikoanstieg für venöse Thrombosen nur unter oraler HRT beobachtet. Zur Vermeidung einer Risikoerhöhung für ischämische Insulte sollte bei gefährdeten Patientinnen keine orale, sondern eine transdermale Estradiolsubstitution erfolgen, jedoch nicht höher als mit 50 Mikrogramm/die. Bei höheren Dosierungen ist ein Risikoanstieg auch mit transdermaler HRT nicht auszuschließen. Vorteile der transdermalen Applikation zeigen sich auch für eine Reihe anderer Erkrankungen, wie etwa Gallenwegserkrankungen, wobei diese Unterschiede in der Applikationsform vermutlich nur bei besonderer Prädisposition relevant werden.

Unter Langzeittherapie ist ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs nicht auszuschließen. Eine Risikoerhöhung wurde für die Kombination mit bestimmten Gestagenen wie Medroxyprogesteronacetat oder Norethisteronacetat bei mehr als fünfjähriger Behandlung nachgewiesen. Dabei gibt es einige Hinweise auf dosisabhängige Effekte. Ob durch Langzeitanwen-

dung von Progesteron oder Dydrogesteron in der HRT der Risikoanstieg für ein Mammakarzinom vermieden werden kann, muss in weiteren Studien verifiziert werden. Dies gilt auch für das im Vergleich zu Placebo verringerte Brustkrebsrisiko unter Estrogentherapie bei hysterektomierten Frauen in der WHI-Studie. Letzteres Ergebnis ist aber insofern bemerkenswert, da die während der ca. sechsjährigen Therapie signifikante Risikoreduktion auch nach Absetzen der Estrogene für mindestens weitere sechs Jahre anhielt und auch die Mortalität im Vergleich zu Placebo signifikant gesenkt wurde, wie eine kürzliche Auswertung der WHI-Studie gezeigt hat. Dies lässt auf gewisse protektive Estrogenwirkungen schließen (nachgewiesen z. B. apoptotische Effekte).

Eine Reihe von Beobachtungsstudien zeigt jedoch ein erhöhtes Risiko auch unter Estrogenmonotherapie. Biologisch plausibel ist ein erhöhtes Risiko von Brustkrebs für jede Form einer länger durchgeführten HRT, da präexistente Karzinomzellen bei Vorliegen bestimmter Zellkomponenten und Stromaaktivitäten mit Estrogenen stimuliert werden können, verstärkt durch die Kombination mit bestimmten Gestagenen. Dadurch steigt das Risiko, dass die klinische Diagnose früher gestellt wird. Es gibt jedoch keinen Beweis, dass eine HRT kausal Brustkrebs auslösen könnte. Insgesamt ist in absoluten Zahlen sowohl eine mögliche Risikoerhöhung durch kombinierte HRT als auch eine Risikoreduktion durch Estrogentherapie gering. So ist die Konsequenz für die Praxis, dass eine Aufklärung über die Risikoerhöhung erfolgen muss. Es sollten jedoch auch andere Risikofaktoren angesprochen werden, die ein zum Teil vielfach höheres Risiko bedingen können. Daher sollte jede Frau, ob mit oder ohne HRT, regelmäßig gynäkologisch kontrolliert werden.

Eine junge Metaanalyse zeigte ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko unter HRT. Zu berücksichtigen ist aller-

dings, dass die Evidenz aus Beobachtungsstudien stammt und die Inzidenz des Malignoms deutlich geringer ist als die des Mammakarzinoms.

Hysterektomierte Frauen sollen mit einer Estrogen-Monotherapie behandelt werden, so lange noch nicht sicher geklärt ist, inwieweit nur bestimmte Gestagene bei Kombination mit Estrogenen zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko führen können. Bei Frauen mit Uterus sollte die systemische Estrogentherapie mit einer ausreichend langen Gabe von Gestagenen (12–14 Tage pro Monat, bzw. kontinuierlich kombinierte Zugabe) in suffizienter Dosierung kombiniert werden. Natürliches Progesteron kann eingesetzt werden. Zu berücksichtigen ist allerdings eine geringere endometriale Sicherheit bei Langzeitanwendung. Ob im Einzelfall und mit entsprechend engmaschigen vaginalsonografischen Kontrollen eine Gestagenzugabe auch ‚nach Bedarf‘, d. h. in Abhängigkeit von der Endometriumdicke, oder in längeren als monatlichen Abständen zur Anwendung kommen kann (‚lange Zyklen‘, off label), ist ungeklärt. Eine Endometriumprotektion kann auch durch ein intrauterines gestagenhaltiges System (5-Jahres-IUS) erreicht werden (off label in Deutschland).

Es gibt klinisch relevante Unterschiede zwischen den verfügbaren Gestagenen und Applikationsformen der HRT hinsichtlich Nutzen und Risiko, die individuell berücksichtigt werden sollten. Sowohl die Estrogen- als auch die Gestagensubstitution sollte so niedrig wie möglich gewählt werden.

Nach aktueller Datenlage ist zu erwarten, dass bei früher Substitution (im Alter unter ca. 60 Jahren), unter Vermeidung langjähriger Estrogendefizite, für nicht mit speziellen Risikofaktoren oder Vorerkrankungen belastete Frauen, der Nutzen einer indizierten HRT die Risiken meist überwiegt. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung der HRT muss, wie jede andere Therapieentscheidung auch,

gemeinsam mit der Patientin erfolgen, unter Darstellung der wichtigsten Risiken (Thrombosen, Insulte, Brustkrebs) möglichst verständlich in absoluten Zahlen. Sie liegen etwa im Bereich von ca. 1–3 Promille/Jahr und sind damit, ohne besondere Prädisposition, gering. Diese Aufklärung muss wie üblich dokumentiert werden. Die Indikation zur HRT sollte mindestens jährlich überprüft werden, eine generelle Begrenzung für die Dauer einer HRT besteht jedoch nicht. Ein Absetzen einer HRT, das man zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden nach 3–5 Jahren erwägen kann, sollte möglichst „aus-schleichend“ erfolgen, d. h. Verringerung der Dosis bzw. Verlängerung der Applikationsintervalle für einen Zeitraum von ca. 2–3 Monaten.

Pflanzliche Präparate zur Behebung von Symptomen der Wechseljahre sind hinsichtlich ihres Nutzens und ihres Risikos derzeit nicht ausreichend zu bewerten. Wirksame Alternativen zur Behandlung von Hitze-wallungen sind spezielle Serotonin-Reuptake-Hemmer (SRIs), deren Langzeitrisiken jedoch wie für die pflanzlichen Präparate unbekannt sind. Bei leichteren Beschwerden und vor allem bei Kontraindikationen für HRT kann ein mehrmonatiger Versuch dieser Alternativen in Frage kommen.

Literatur

Für ausführliche Literatur zu den Empfehlungen sei z. B. auf die folgenden Publikationen hingewiesen:

1. Ortmann O (federführend): Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause. Kurzversion der interdisziplinären S3-Leitlinie. Frauenarzt 50 (2009) 840–851. Langversion: <http://www.dggg.de>, Bereich „Leitlinien“, AWMF-Leitlinie Reg. Nr. 015/062
2. Endocrine Society Scientific Statement (Santen RJ et al). Postmenopausal hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab 95 (2010) Suppl 1, 51–566.
3. IMS Position Statement: Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 16 (2013) 316–337.
4. NAMS: The 2012 Hormone Therapy Position Statement of the North American

Menopause Society. Menopause 19 (2012) 257–271.

5. Zürcher Kreis: 10 Jahre Women's Health Initiative (WHI): Was haben wir gelernt? J Gynäkol Endokrinol 23 (2013) 6–19.
6. National Institute for Health and Care Excellence in commission with National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: NICE Clinical Guideline Menopause (NCC-WCH). Version 1.2. June 1, 2015. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cg-wave0639>

Korrespondenzadresse

AG Hormone des BVF

Arnulfstraße 58
80335 München
(federführend:
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Alfred O. Mueck, Universitäts-
Frauenklinik Tübingen, Calwer
Str. 7, 72076 Tübingen)