

69. Arbeitstreffen des “Zürcher Gesprächskreises” November 2022

Empfehlungen zur Hormontherapie mit Estrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause

[Prof. M. Birkhäuser (Basel)]

PD Dr. B. Böttcher, Innsbruck

Prof. A. Germeyer, Heidelberg

Prof. P. Hadji, (Frankfurt)

Prof. B. Imthurn, (Zürich)

[Prof. A.O. Mueck (Tübingen/Peking)]

Prof. J. Neulen (Aachen)

Prof. P. Stute (Bern)

Prof. C.J. Thaler (München)

Prof. I. Wiegratz, (Frankfurt)

Prof. L. Wildt, (Innsbruck)

Sexualhormone haben nicht nur eine essentielle Bedeutung für die Fortpflanzung, sondern auch für den Stoffwechsel, das Herz-Kreislauf-System, Knochenstoffwechsel sowie das körperliche und seelische Wohlbefinden. Nach Ausfall der reproduktiven Ovarialfunktion kann es daher als Folge des Estrogendefizits und von Änderungen des Endokriniums zu Störungen im Bereich des vegetativen und zentralen Nervensystems, der allgemeinen Befindlichkeit und zu Stoffwechselveränderungen mit möglichen Folgeerkrankungen kommen (klimakterisches Syndrom inklusive Sexualstörungen, urogenitale Atrophie, postmenopausale Osteoporose, Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen). Bei Estrogenmangelsymptomen ist eine Hormonsubstitution aus therapeutischen Gründen indiziert; eine langfristige Therapie kann bei individueller Indikation in Erwägung gezogen werden. In einem ärztlichen Gespräch sollte die Patientin ausführlich über die Auswirkungen eines Estrogenmangels und die Möglichkeiten und Risiken einer Hormonersatztherapie (HRT) aufgeklärt werden. Unsachgemäße Darstellungen und Diskussionen führen immer wieder zur Verunsicherung und zu Bedenken gegenüber der Anwendung von Sexualhormonen. Neue Ergebnisse sollten daher erst nach sorgfältiger Analyse der zugrunde liegenden Studien und der bisher vorhandenen Daten gewertet werden.

Prospektiv randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind ein wesentlicher Bestandteil der Beweisführung einer effektiven und sicheren Behandlung von Erkrankungen. Die gesamte zur Verfügung stehende Datenlage, inkl. einer biologischen Plausibilität muss beachtet werden. Deren Stellenwert hängt davon ab, in wie weit das Untersuchungskollektiv den Patientinnen entspricht, die indikationsabhängig in der Praxis behandelt werden (Alter, Beschwerdebild, Vorerkrankungen, Risikofaktoren).

1. Vegetative Symptome des Estrogenmangels wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Schlafstörungen lassen sich durch eine sachgerechte HRT beheben. Gleichzeitig können auch andere durch Estrogenmangel bedingte Symptome (z.B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung, Störungen der Sexualität) gebessert werden, sodass Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erhalten bleiben. Gestagene können die Wirkung der Estrogene organabhängig verstärken oder abschwächen.

Psychopharmaka haben ihre eigene Indikation; sie sind primär nicht zur Behandlung von Beschwerden geeignet, die auf einen Estrogenmangel zurückzuführen sind. Sie können jedoch eingesetzt werden, wenn eine Estrogentherapie kontraindiziert ist.

2. Estrogene fördern die Durchblutung und Rehydratisierung vieler Organsysteme, steigern die Bildung von Kollagen und haben dadurch eine günstige Wirkung auf Muskeln und Gelenke. Darüber hinaus haben sie vorteilhafte Auswirkungen auf Haut und Schleimhäute (Mund, Nase, Augen, Vagina). Sie wirken Androgenisierungserscheinungen entgegen, die wegen des Überwiegens der Androgenwirkung bei einem Estrogenmangel auftreten können (Akne, Seborrhoe, Hirsutismus, Haarausfall). Mit der erwünschten Rehydratisierung des Gewebes kann eine leichte Gewichtszunahme verbunden sein. Der altersabhängige Anstieg des Körpergewichts wird dagegen abgeschwächt.

3. Atrophische Veränderungen im Urogenitaltrakt und deren Folgeerscheinungen (z.B. vulvovaginale Beschwerden, Dyspareunie, Kolpitis, Urethrozystitis) werden durch eine systemische oder lokale Estrogentherapie gebessert. Die durch einen Estrogenmangel hervorgerufenen Beschwerden können günstig beeinflusst werden. Zur alleinigen Therapie atrophischer Erscheinungen im Urogenitaltrakt und zur Behandlung der Dranginkontinenz ist lokal appliziertes Estriol oder Estradiol in niedriger Dosierung geeignet. Bei der Stressinkontinenz ist die lokale Estrogentherapie zu bevorzugen. Bei der Anwendung von Estradiol sind systemische Wirkungen nicht vollständig auszuschließen. Zur Behandlung einer vaginalen Atrophie ist als Lokalthapeutikum auch Dehydroepiandrosteron (DHEA) wirksam und zugelassen.

4. Einzelne Pflanzenextrakte können klimakterische Beschwerden bessern. Grundsätzlich müssen solche Wirkungen placebokontrolliert untersucht werden. Einige der Extrakte enthalten estrogenwirksame Substanzen (Phytoestrogene), deren Effekte im Einzelnen nicht ausreichend untersucht sind.

5. Eine sachgerechte Therapie verhindert den durch ein Estrogendefizit bedingten Knochenmasseverlust und senkt die Frakturnrate. Einige Gestagene (z. B. Norethisteron) können hierbei die günstige Wirkung der Estrogene verstärken. Durch diesen osteoprotektiven Effekt wird das Absinken der Knochendichte bis zur Frakturschwelle verzögert, so dass die Gabe von Estrogenen in den ersten 10 Jahren nach der Menopause das Mittel der Wahl zur primären

Osteoporose-Prävention ist. Sie sind besonders indiziert bei vor- und frühzeitiger Menopause bzw. prämaturer ovarieller Insuffizienz (POI).

Körperliche, knochenbelastende Aktivität und eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D sind entscheidende Voraussetzungen für einen normalen Knochenstoffwechsel. Bei behandlungsbedürftiger Osteoporose ist eine spezifische medikamentöse Therapie erforderlich (z.B. Bisphosphonate, Raloxifen, Basedoxifen, Teriparatid, Denusomab, Romosozumab), deren Langzeiteffekte zum Teil jedoch noch nicht hinreichend untersucht sind. Estrogene können bezogen auf die Knochendichte den günstigen Effekt verstärken. Selektive Serotonin Reuptake-Hemmer erhöhen das Frakturrisiko.

6. Durch ihren Einfluss auf die Gefäßwand und den Fettstoffwechsel wirken Estrogene bei frühzeitigem Therapiebeginn der Atheroskleroseentwicklung entgegen. Estrogene haben durch ihre endothelprotektiven und vasodilatatorischen Effekte günstige Auswirkungen auf das arterielle System, sofern keine schweren Schädigungen vorliegen. Dies gilt insbesondere für Frauen mit POI. Inwieweit die verschiedenen Gestagene die positiven Estrogenwirkungen beeinflussen, ist nicht abschließend geklärt. Bei bestehenden kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen kann eine neu begonnene HRT einen ungünstigen Einfluss haben. Die HRT ist nach den derzeit vorliegenden Daten zur sekundären Prävention von koronaren Herzerkrankungen nicht geeignet.

Bei entsprechender Indikation kann eine HRT auch nach einem kardiovaskulären Ereignis bei entsprechender internistischer Behandlung in Absprache mit dem behandelnden Kardiologen ggf. beibehalten werden.

7. Die vorliegenden epidemiologischen Daten weisen auf eine Erhöhung des Risikos venöser thromboembolischer Erkrankungen unter der HRT hin. Bei einer 50-jährigen Frau verdoppelt sich unter oraler HRT das Risiko (von ca. ein auf zwei Fälle pro 1.000 Frauen/Jahr). Es ist vor allem zu Beginn der Therapie erhöht und nimmt altersabhängig zu. Sind in der Eigen- und/oder Familienanamnese Hinweise auf eine Thrombophilie gegeben, so ist zu beachten, dass die orale HRT das Risiko einer Thrombose erheblich steigern kann. Beobachtungsstudien zeigen, dass die Zunahme bei transdermaler Gabe (auch bei Risikogruppen, z.B. Faktor V-Leiden Mutation, Adipositas) nicht erhöht ist. Bei sachgerechter Thromboseprophylaxe besteht keine Notwendigkeit, vor Operationen die HRT abzusetzen.

8. Eine längerfristige, alleinige Estrogeneinwirkung auf das Endometrium ist mit einem erhöhten Risiko einer Hyperplasie bzw. eines Karzinoms verbunden. In der Prä- und Perimenopause sind – bei fehlender oder unzureichender Corpus-luteum-Funktion – sporadisch erhöhte Estrogenspiegel vorhanden. Bei klinisch relevanten Blutungsstörungen empfiehlt sich eine zyklische Gestagengabe zur Verhinderung einer Endometriumhyperplasie und damit zur Prävention des Endometriumkarzinoms. Aus den gleichen Gründen ist ein regelmäßiger Gestagenzusatz von ausreichender Dosis und Dauer (mindestens 12 Tage) zur Estrogentherapie

notwendig. Im Vergleich zur sequenziellen HRT reichen bei der kontinuierlich-kombinierten Therapie geringere tägliche Gestagendosen zur Protektion des Endometriums aus. Uterus myomatosis und Endometriose sind keine Kontraindikationen für eine HRT.

9. Sexualsteroiden sind keine Karzinogene. Sie können aber das Wachstum von hormonabhängigen Tumoren beeinflussen. Alle Gestagene können die estrogenabhängige Proliferation des Brustdrüsengewebes verstärken. Der bei Frauen unter einer mehrjährigen Therapie mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen gefundene geringe Anstieg der Mammakarzinominzidenz ist in den meisten Studien nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Übergewicht erhöht das Brustkrebsrisiko. Dieses Risiko wird durch eine HRT nicht weiter gesteigert.

Eine Estrogenmonotherapie kann das Mammakarzinomrisiko und die Brustkrebs-spezifische Mortalität selbst Jahre nach dem Absetzen reduzieren. Bei langfristigen Estrogenmonotherapien ist eine geringfügige Risikosteigerung jedoch nicht auszuschließen. Die Datenlage zur Entwicklung eines Ovarialkarzinoms unter HRT ist derzeit noch nicht ausreichend.

Für die Indikation einer langfristigen Hormonsubstitution müssen die Vorteile gegenüber möglichen Risiken abgewogen werden. Endometrium- und Mammakarzinom, auch triple negativ, gelten als Kontraindikation für eine HRT. Ob nach behandeltem Endometrium- oder Mammakarzinom in Einzelfällen eine HRT durchgeführt werden kann, muss nach entsprechender Aufklärung der Patientin individuell entschieden werden. Im Z.n. nach einem Plattenepithelkarzinom der Zervix ist eine HRT nicht kontraindiziert. Dagegen ist das Adenokarzinom der Zervix wie ein Endometriumkarzinom einzuschätzen. Im Z.n. Ovarialkarzinom gibt es derzeit keine Hinweise auf ein erhöhtes Rezidivrisiko. Möglicherweise wird das Rezidivrisiko reduziert.

10. Zur Therapie sind Estrogene wie Estradiol und dessen Ester sowie konjugierte equine Estrogene geeignet. Eine HRT sollte mit einer möglichst niedrigen Estrogendosis begonnen und bei Bedarf angepasst werden. Estriol hat bei adäquater, topischer Dosierung keine proliferative Wirkung auf das Endometrium und keinen ausreichenden Effekt auf Knochen- und Fettstoffwechsel. Ethinylestradiol ist wegen seiner starken hepatischen Wirkung und der damit verbundenen ungünstigen Nebenwirkungen zur HRT nicht zu empfehlen. Bezogen auf Hitzewallungen ist Ethinylestradiol weniger wirksam, deshalb können in der Perimenopause unter der Anwendung niedrig dosierter Ovulationshemmer Hitzewallungen auftreten.

Sowohl in der Perimenopause als auch unter Estrogenbehandlung lässt sich ein zuverlässiger Schutz vor einer Endometriumhyperplasie nur durch eine reguläre sekretorische Endometriumtransformation oder eine gestageninduzierte Atrophie des Endometriums erreichen. Bei zyklischer Behandlung sollte das Gestagen in adäquater Dosierung über mindestens 12 Tage pro Monat gegeben werden.