HORMONSUBSTITUTION

Anwendungsempfehlungen

für die gynäkologische Praxis zur Hormonsubstitution im Klimakterium und in der Postmenopause

Aktualisierte Empfehlungen, Oktober 2012

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

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: K. Bühler)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (Präsident: R. Schulz-Wendtland)

Deutsche Gesellschaft für Frauengesundheit (Präsident: K.J. Bühling)

Die Empfehlungen aus 2010 (FRAUENARZT 51, S. 1023–1025) werden hiermit in einigen Punkten präzisiert und aktualisiert. Wie bisher ergänzen sie die ausführlichen S3-Leitlinien (1), die aufgrund einer strengen Logistik auf höchstem Evidenzlevel, und bei einer interdisziplinären Beteiligung von 19 Gesellschaften, die praktischen Bedürfnisse nicht immer so reflektieren können, wie dies speziell für die gynäkologische Praxis erforderlich sein kann. So 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 dem Beginn einer HRT unter 60 Jahren. Aufgrund der geringen Fallzahl der jüngeren Altersgruppe in der WHI erscheint trotz niedrigerem Evidenzniveau für die Praxis auch wichtig, Daten aus einschlägigen Fall/Kontroll- und großen Kohortenstudien mit zu berücksichtigen, die mehr den Praxisbedingungen entsprechen. Jüngste Ergebnisse aus solchen groß angelegten Studien, wie eine signifikante Reduktion des Kolonkarzinoms auch für die Estrogenmonotherapie oder Reduktion des Insultrisikos unter transdermaler HRT, können im Einzelfall einen Zusatznutzen bedingen, so wie auch der hohe Zusatznutzen einer hormonalen Kontrazeption regelmäßig in der gynäkologischen Praxis eine Berücksichtigung findet, obwohl sämtlich nur durch Beobachtungsstudien aufgezeigt. Dies entspricht auch Empfehlungen etwa der International Menopause Society (2) oder der angloamerikanischen endokrinologischen Gesellschaften (3). Des Weiteren sollte die Therapieentscheidung auch nach der biologischen Plausibilität sowie nach klinischen Erfahrungen und basierend auf einer individualisierten Nutzen/Risiko-Analyse erfolgen, die auch den persönlichen Wünschen oder Ängsten der Patientinnen gerecht wird.

Eine Hormonsubstitution (Hormone Replacement Therapy, HRT) im Klimakterium und in der Postmenopause soll nur eingesetzt werden, wenn dafür eine Indikation besteht. Eine Substitution im endokrinologischen Sinne des Ersatzes fehlender Sexualhormone ist keine Indikation, mit Ausnahme der prämaturen Menopause zur Vermeidung vor allem eines Knochenverlustes. Hier wird bis zu einem Alter von ca. 50 Jahren eine eigentliche „Substitution" empfohlen, obwohl dazu nur wenige gezielte Studien vorliegen.

Zugelassene Indikationen sind klimakterische und urogenitale Beschwerden. Hinsichtlich präventiver Wirkungen ist derzeit die Primärprävention der Osteoporose zugelassen. Diese Indikation ist in Deutschland noch insofern eingeschränkt, als dass ein hohes Frakturrisiko sowie Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln vorliegen müssen. Die Wirksamkeit der Estrogene als effektivste therapeutische Maßnahme zur Primärprävention war aber nie umstritten. Zu prüfen ist, inwieweit dieser Nutzen gegenüber Risiken überwiegt, was für Frauen unter 60 Jahren und erhöhtem Frakturrisiko zumeist der Fall sein dürfte. Weitere mögliche präventive Wirkungen, die im Einzelfall berücksichtigt werden können, sind eine Protektion des Kolonkarzinoms, die Reduktion des Risikos hinsichtlich der Entwicklung eines Diabetes mellitus (und damit auch des metabolischen Syndroms) und von Myokardinfarkten, Letzteres nur bei Beginn der HRT unter 60 Jahren.

Gesicherte 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. Auch nach rezeptornegativem Mammakarzinom besteht eine Kontraindikation. Nur in Ausnahmefällen bei strenger Indikationsstellung und Versagen von Alternativen kann eine kurzfristige HRT nach entsprechender Risikoaufklärung 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. Falls diese Beschwerden erstmals oder verstärkt im Klimakterium beobachtet werden, kann ein Estrogenmangel mit die Ursache sein und damit eine HRT indiziert sein.

Die topisch wirkende vaginale sowie auch die systemisch wirksame (wie orale oder transdermale) Gabe von Estrogenen sind zur Therapie und Prophylaxe der Urogenitalatrophie geeignet, wodurch dann auch eine Prävention hinsichtlich rezidivierender Harnwegsinfekte erfolgen kann. Auch urologische Beschwerden wie Polyurie, Dysurie, Nykturie usw. können gebessert werden. Falls ausschließlich vaginale Beschwerden vorliegen, soll eine lokal-vaginale Estrogenbehandlung erfolgen. Letztere wird häufig auch als Zusatzmaßnahme beispielsweise bei operativen Therapien durchgeführt. 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 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 sollte dies in einer Nutzen/Risiko-Abwägung mit beachtet werden, obwohl dies derzeit keine Indikation für den Beginn einer HRT darstellt. In der WHI wurde dies nur für die kombinierte HRT nachgewiesen; auf Basis von groß angelegten aktuellen Beobachtungsstudien ist eine wirksame Prävention jedoch auch mit einer Estrogenmonotherapie zu erwarten.

Auf Basis von Beobachtungsstudien erscheint bei frühem Beginn auch eine Prävention für M. Alzheimer möglich. Aus praktischen Aspekten erscheint dies jedoch weniger relevant, da die HRT über viele Jahre erfolgen müsste, um die erst spät auftretende Erkrankung potenziell zu verhindern. Ein erhöhtes Risiko von Demenz (nicht M. Alzheimer) wurde in der WHI nur bei Beginn der HRT für Frauen über 65 Jahre (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 auch für Frauen die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität darstellen, sollte auch in der gynäkologischen Praxis auf allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren geachtet werden, und bei Gefährdung sollte die Patientin darauf angesprochen werden. Eine hinsichtlich Art und Applikationsform differenziert gewählte HRT hat einen positiven Effekt auf Risikofaktoren wie Dyslipoproteinämie und diabetische Stoffwechsellage und beeinflusst nicht negativ, eher positiv, wichtige Risikofaktoren wie Adipositas oder Hypertonie.

Zahlreiche Hinweise existieren, dass bei frühem Behandlungsbeginn das Risiko für Herzinfarkte reduziert werden kann. Dies sollte in der Nutzen/Risiko-Abwägung berücksichtigt werden, ist derzeit jedoch keine primäre Indikation für eine HRT, weil die Risikoreduktion für Frauen unter 60 Jahren im kombinierten Arm der WHI 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 werden. Insgesamt ist die Fallzahl in der WHI für beide Arme in der entscheidenden Altersgruppe unter 60 Jahren zu gering, um aus dieser Studie sichere Rückschlüsse zur kardiovaskulären Prävention zuzulassen. Gerade auch 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, insbesonderse 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.

Für prädisponierte Patientinnen sind venöse und arterielle Thromboembolierisiken auch für die jüngere Altersgruppe zu beachten, die jedoch

durch Wahl einer transdermalen HRT (Pflaster, Gele) auf Basis von Beobachtungstudien und experimentell belegter Plausibilität verringert werden. So wurde bislang ein Risikoanstieg für venöse Thrombosen nur unter oraler HRT beobachtet. Zur Reduktion des Risikos ischämischer Insulte sollte für gefährdete Patientinnen eine transdermale Estradiolsubstitution nicht höher als mit 50 Mikrogramm/die erfolgen, bei höheren Dosierungen ist ein Risikoanstieg nicht auszuschließen. Vorteile der transdermalen Applikation zeigen sich auch für eine Reihe anderer Erkrankungen, wie etwa Gallenwegserkrankungen, wobei diese Unterschiede in der Applikationsform allerdings praktisch vermutlich nur bei besonderer Prädisposition relevant werden.

Unter Langzeittherapie ist ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs nicht auszuschließen, nachgewiesen für die Kombination mit bestimmten Gestagenen wie Medroxyprogesteronacetat bei mehr als fünfjähriger Behandlung. Dabei gibt es einige Hinweise auf dosisabhängige Effekte. Beobachtete geringere Risiken durch Verwendung von Gestagenen wie Progesteron oder Dydrogesteron müssen noch in weiteren Studien verifiziert werden, wie auch der in der WHI erfolgte Nachweis eines im Vergleich zu Plazebo verringerten Brustkrebsrisikos unter Estrogentherapie bei hysterektomierten Frauen. Letzteres Ergebnis ist aber insofern bemerkenswert, weil die während ca. sechsjähriger Therapie signifikante Risikosenkung auch nach Absetzen der Estrogene für mindestens weitere sechs Jahre anhält und auch die Mortalität im Vergleich zu Plazebo signifikant gesenkt wird, wie eine kürzliche Auswertung der WHI gezeigt hat. Dies lässt auf gewisse protektive Estrogenwirkungen schließen (nachgewiesen z. B. apoptotische Effekte).

Eine Reihe von Beobachtungsstudien weisen jedoch auf ein mögliches erhöhtes Risiko auch unter Estrogenmonotherapie hin, zumeist jedoch nur nach langen Behandlungszeiten (zehn und mehr Jahre). 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 Estrogenmonotherapie gering. So ist die Konsequenz für die Praxis, dass eine Aufklärung über dieses Risiko erfolgen soll, unter Vergleich jedoch auch mit anderen Risikofaktoren, die ein zum Teil vielfach höheres Risiko bedingen können. Daher sollte jede Frau, ob mit oder ohne HRT, regelmäßig gynäkologisch kontrolliert werden.

Hysterektomierte Frauen sollen mit einer Estrogenmonotherapie behandelt werden, solange 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 (mindestens 10, besser 12–14 Tage pro Monat, bzw. kontinuierlich kombinierte Zugabe) in suffizienter Dosierung kombiniert werden. Im Einzelfall und mit entsprechend engmaschigen vaginalsonografischen Kontrollen kann eine Gestagenzugabe auch „nach Bedarf", d. h. in Abhängigkeit der Endometriumdicke, oder in längeren als monatlichen Abständen zur Anwendung kommen („lange Zyklen"). Vermutlich dürfte eine Endometriumprotektion auch durch ein intrauterines gestagenhaltiges System (IUS) erreicht werden. Sowohl die Gestagenzugabe „nach Bedarf" oder in „langen Zyklen" als auch die endometriale Protektion mittels IUS entsprechen einem ‚Off-Label-Use', was nach entsprechender Patientenaufklärung, auch über die insgesamt schwache Datenlage, dokumentiert werden sollte.

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 Gestagendosis 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 Östrogendefizite, 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 nicht. Ein Absetzen einer HRT, was man zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden nach 3–5 Jahren erwägen kann, sollte möglichst „ausschleichend" 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 Hitzewallungen 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: www.dggg.de, Bereich „Leitlinien“, AWMF-Leitlinie Reg. Nr. 015/062.
2. International Menopause Society (Sturdee DW, Pines A for the Writing Group): Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 14 (2011) 302–320.
3. Endocrine Society Scientific Statement (Santen RJ et al): Postmenopausal hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab 95 (2010) Suppl 1, 51–566.
4. North American Menopause Society: Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of the NAMS. Menopause 17 (2010) 242–255.
5. Zürcher Gesprächskreis (45. Arbeitstreffen): Empfehlungen zur Hormontherapie mit Estrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause. Frauenarzt 52 (2011) 674–680.

Korrespondenzadresse

AG Hormone des BVF
(federführend:
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Alfred O. Mueck)
Arnulfstraße 58
80335 München

Geschäftsstelle
Deutsche Menopause Gesellschaft e.V.
Weißdornweg 17
35041 Marburg
Tel. +49 6420 329486
Fax +49 6420 826766
Info-DMG@email.de
www.menopause-gesellschaft.de