



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen
Stand September 2009

- 2. Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
- 2.1. Gynäkologische Endokrinologie
- 2.1.4. Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG, herausgebende Fachgesellschaft), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS), Dachverband Osteologie (DVO), Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA), Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS), Deutsche Menopausengesellschaft (DMG), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFH), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF), Berufsverband für Frauenärzte (BVF), Women's Health Coalition (WHC), Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.

Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT)

Interdisziplinäre S 3-Leitlinie

AWMF 015/062

Kurzversion

Inhaltsverzeichnis

- | | |
|---|--|
| Präambel | 14. Kognition |
| 1. Einleitung | 15. Demenz |
| 2. Substanzen, Darreichungsformen,
Pharmakologie | 16. Mammakarzinom |
| 3. Klimakterische Beschwerden und
deren Behandlung | 17. Endometriumkarzinom |
| 4. Vulvovaginale Atrophie | 18. Ovarialkarzinom |
| 5. Harninkontinenz | 19. Kolorektale Karzinome |
| 6. Rezidivierende Harnwegsinfekte | 20. HT nach Malignomerkrankung |
| 7. Bewegungsapparat und Knochen-
stoffwechsel | 21. Prämatüre Menopause |
| 8. Koronare Herzkrankheit | 22. Alternative Therapien |
| 9. Zerebraler Insult | 23. Risikokommunikation |
| 10. Venöse Thromboembolien | 24. Anhang |
| 11. Alterungsprozesse der Haut | 24.1 Liste der verwendeten Abkürzungen |
| 12. Androgenisierungserscheinungen der Haut | 24.2 Evidenzlevel |
| 13. Erkrankungen der Gallenblase
und -gänge | 24.3 Konsensuskriterien |
| | 25. Literatur |
| | 26. Balance Sheet |
| | 27. Leitlinien- und Methodenreport |

Präambel

Die Kurzversion der interdisziplinären S3-Leitlinie zur Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) soll Ärztinnen und Ärzten sowie Frauen, die eine HT erwägen, bei der Entscheidungsfindung behilflich sein. Sie dient der Anwendung im ärztlichen Alltag. Sie stellt eine gekürzte Fassung der Langversion dar. Dieser sind die detaillierten Informationen zum Entstehungsprozess der Leitlinie, insbesondere zur Aufarbeitung der Evidenz, zu entnehmen. Die vollständig wiedergegebenen Statements und Empfehlungen sind mit den dazugehörigen Levels of Evidence (LoE) und Empfehlungsgraden versehen. Dabei wurde das Klassifikationssystem des Centre for Evidence-based Medicine in Oxford angewendet (Anhang).

1. Einleitung

Oft suchen Frauen in der Peri- und Postmenopause ärztliche Beratung wegen klimakterischer Beschwerden (z. B. Hitzewallungen und Schweißausbrüche) und erwägen eine HT zur Behandlung dieser Symptome. Von der HT erwarten sie eine Verminderung dieser Symptome, ggf. eine Verbesserung ihrer Lebensqualität. Mit zunehmendem Alter können sich Symptome ändern und Störungen bzw. Erkrankungen auftreten, die auch sexualhormonabhängig sind. Dies kann die Bewertung der Nutzen/Risiko-Relation beeinflussen. Auch Fragen zur Prävention häufiger Erkrankungen werden in diesem Zusammenhang gestellt.

2. Substanzen, Darreichungsformen, Pharmakologie

Zwischen den verfügbaren Östrogenen und Gestagenen und Östrogen-Gestagen-Kombination sowie zwischen den unterschiedlichen Darreichungsformen der HT bestehen hinsichtlich dem Nutzen und einiger Risiken klinisch relevante Unterschiede, die individuell berücksichtigt werden sollten.

3. Klimakterische Beschwerden und deren Behandlung

Im Klimakterium leiden Frauen häufig unter vasomotorischen Beschwerden (Hitzewallungen) und vaginaler Trockenheit. Diese Symptome wurden in Studien am konsistentesten in dieser Lebensphase gefunden. Weitere Beschwerden, wie Schlafstörungen, unterschiedliche körperliche Beschwerden, Schmerzen, Harnwegsbeschwerden, sexuelle Probleme und Stimmungsänderungen, haben weniger konsistente Beziehungen zur menopausalen Transition. Hitzewallungen und vaginale Atrophie können am effektivsten durch Östrogene behandelt werden. Ihre Häufigkeit wird durch eine HT deutlich vermindert oder diese Beschwerden sistieren vollständig. Auch andere mit dem Klimakterium in Zusammenhang gebrachte Beschwerden können möglicherweise mit einer HT gelindert werden. Bei indizierter HT ist eine Verbesserung der Befindlichkeit möglich.

Statements

Hitzewallungen und vaginale Trockenheit sind mit dem Übergang von der Prä- zur Postmenopause assoziiert und werden mit unterschiedlicher Häufigkeit berichtet. (LoE 2a)

Schlafstörungen, verschiedene körperliche Beschwerden, Harnwegsbeschwerden, sexuelle Probleme, Stimmungsänderungen sind inkonsistent berichtete Beschwerden. (LoE 2a)

Konsensstärke1: starker Konsens

Östrogene sind wirksam zur Behandlung von Hitzewallungen. (LoE: 1a)

Konjugierte equine Östrogene, orales 17 β -Östradiol und transdermales 17 β -Östradiol vermindern Hitzewallungen in vergleichbarer Weise. (LoE: 1a)

Eine zusätzliche Gestagenbehandlung beeinträchtigt die Wirkung von Östrogenen hinsichtlich vasomotorischer Beschwerden nicht. (LoE: 1a)

Tibolon ist wirksam zur Behandlung von Hitzewallungen. (LoE: 1a)

Wirkungen von Östrogentherapien auf Hitzewallungen unterscheiden sich nicht zwischen Frauen mit natürlicher Menopause oder bilateraler Ovariectomie. (LoE: 1a)

(Verweis auf Kapitel urogenitale Symptome)

Konsensstärke: starker Konsens

Bei Frauen, die mit unterschiedlichen Östrogenen bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen behandelt worden sind, werden sowohl positive und negative Effekte als auch das Fehlen von Effekten auf die Lebensqualität von Frauen gefunden. (LoE 1a)

Konsensstärke: Konsens

Empfehlung

Bei der Nutzen-Risiko-Bewertung muss bedacht werden, dass nur Hitzewallungen und vaginale Trockenheit die Beschwerden darstellen, die am konsistentesten von Frauen zur Zeit des menopausalen Übergangs angegeben werden. (A)

Konsensstärke: Konsens

Zur Behandlung von Hitzewallungen können Östrogene, ggf. Östrogen-Gestagenkombinationen oder Tibolon eingesetzt werden. (A)

Bei der Indikationsstellung sind die in dieser Leitlinie dargestellten möglichen Nutzen und Risiken zu beachten. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

Die alleinige Verbesserung der so genannten allgemeinen oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist keine Indikation zur HT. (B)

Konsensstärke: starker Konsens

4. Vulvovaginale Atrophie

Eine systemische HT bzw. eine lokale Östrogentherapie (ET) verhindern die vaginale Atrophie bzw. führen zu ihrer Rückbildung. Eine niedrig dosierte lokale ET ist gleich effektiv wie eine systemische. Die lokale ET ist einer Placebo- oder hormonfreien Lokalthherapie signifikant überlegen.

Statement

Eine HT ist zur Vermeidung und/oder Behandlung der Vaginalatrophie geeignet. (LoE 1a)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Wenn eine symptomatische Vaginalatrophie die einzige Therapieindikation ist, soll eine lokale vaginale ET empfohlen werden. (A)

Konsensstärke: Konsens

5. Harninkontinenz

Ältere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine ET eine Harninkontinenz verbessern bzw. heilen kann. Dies galt insbesondere für die Urge-Inkontinenz. Unter Einbeziehung der Daten von Women's Health Initiative Studie (WHI) und Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) gelangen die neueren systematischen Reviews zu dem Ergebnis, dass eine orale HT das Risiko für das Auftreten einer Harninkontinenz erhöht bzw. eine bestehende Inkontinenz verschlechtert. Die transdermale oder vaginale Östrogenapplikation resultierte in nicht eindeutigen Verbesserungen einer Inkontinenz. Die Wirksamkeit einer Reihe von physiotherapeutischen, operativen und nicht hormonellen medikamentösen Therapien ist belegt. Eine lokale ET wird häufig als Zusatzmaßnahme beispielsweise einer operativen Therapie durchgeführt.

Statement

Eine orale HT hat einen negativen Effekt auf die Harninkontinenz. (LoE 1a)
Ein eindeutiger positiver Effekt einer lokalen und transdermalen Therapie konnte nicht gezeigt werden. (LoE 1a)

Konsensstärke: Konsens

Empfehlung

Zur Therapie der Harninkontinenz sollte keine orale HT empfohlen werden. (B)

Konsensstärke: Konsens

Statement

Zur Therapie der Harninkontinenz stehen andere Medikamente und sonstige Therapieverfahren mit nachgewiesener Wirkung zur Verfügung, die eingesetzt werden sollten. (LoE 1a)

Konsensstärke: Konsens

6. Rezidivierende Harnwegsinfekte

In Studien hatte eine orale ET keine Wirkung hinsichtlich des Auftretens von Harnwegsinfekten. In einigen kleineren und methodologisch heterogenen Studien führte die vaginale Östrogenbehandlung zu einer signifikanten Reduktion von Harnwegsinfekten.

Statement

Eine orale HT ist zur Prävention rezidivierender Harnwegsinfekte nicht geeignet. (LoE 1a)

Eine vaginale Östrogenbehandlung ist wirksam. (LoE 2a)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Eine vaginale Östrogenbehandlung kann bei rezidivierenden Harnwegsinfekten empfohlen werden. (B)

Konsensstärke: starker Konsens

7. Bewegungsapparat und Knochenstoffwechsel

In einer großen Anzahl von Studien konnte eine Reduktion der Frakturinzidenz durch eine HT gezeigt werden. Eine HT bewirkte sowohl die Senkung der klinischen Frakturrate als auch von so genannten osteoporoseassoziierten Frakturen. Bereits niedrige Dosen (0,3 mg konjugierte Östrogene; 0,5 mg oral oder 14 µg transdermal appliziertes 17-β-Östradiol) reduzieren den Knochenmasseverlust, eine fraktursenkende Wirkung dieser Dosen ist nicht eindeutig nachgewiesen. Durch eine HT kann eine wirksame Primärprävention der Osteoporose und osteoporosebedingter Frakturen geleistet werden.

Statement

Eine HT reduziert signifikant die Inzidenz von Frakturen. (LoE 1a)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Bei Frauen mit hohem Frakturrisiko kann eine HT zur Prävention einer Fraktur, unter Berücksichtigung der Nutzen-Risiko Abwägung, eingesetzt werden, sofern eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporosetherapie vorrangig empfohlenen Arzneimitteln besteht. (A)

Konsensstärke: Konsens

8. Koronare Herzkrankheit

Eine HT ist nicht zur Primär- oder Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit bei Frauen jeglichen Alters indiziert, da andere Strategien zur Verfügung stehen, deren Wirksamkeit bewiesen ist. Es existieren zwar zahlreiche Hinweise aus Beobachtungsstudien, dass bei frühem Behandlungsbeginn das Risiko für Herzinfarkte reduziert werden kann. Im Gegensatz dazu wurde in der WHI, einer randomisierten kontrollierten Studie, ein nichtsignifikanter Trend zur Risikoreduktion unter ET in der Altersgruppe von 50–59 Jahre beobachtet, nicht aber bei älteren Frauen. Unter Östrogen-Gestagen-Therapie (EPT) war das Risiko zu Behandlungsbeginn erhöht, nicht jedoch nach einer Behandlungsdauer über 5,6 Jahre. Insbesondere für ältere bzw. kardiovaskulär vorbelastete Frauen besteht initial ein erhöhtes Risiko. Eine systemisch wirksame HT sollte daher gerade bei älteren Frauen (über 60 Jahre) nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung und unter Berücksichtigung der Risikofaktoren begonnen werden.

Empfehlung

Eine HT ist nicht zur Primär- oder Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit indiziert. (B)

Zur Primär- und Sekundärprävention stehen andere Strategien zur Verfügung, deren Wirksamkeit bewiesen ist. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

9. Zerebraler Insult

Eine HT erhöht das Risiko für einen zerebralen ischämischen Insult. Dieses Risiko sollte in einer Nutzen-Risiko-Abwägung immer beachtet werden, insbesondere bei älteren Frauen.

Statement

Eine HT erhöht das Risiko für einen zerebralen ischämischen Insult. (LoE 1a)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Die Erhöhung des Schlaganfallrisikos muss in die Nutzen-Risiko-Abwägung einer HT eingehen. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

10. Venöse Thromboembolien

Eine HT erhöht das Risiko für venöse Thrombosen und Lungenembolien, besonders im ersten Jahr und bei Vorliegen von Risikofaktoren wie z. B. angeborene Gerinnungsstörungen. Eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien zeigt, dass das Risiko unter transdermalen HT geringer ist.

Statement

Eine orale HT erhöht das Risiko für venöse Thrombosen und Lungenembolien (VTE). (LoE1a)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Das erhöhte Risiko für VTE muss in die Nutzen-Risiko-Abwägung einer HT eingehen, wobei das Risiko während des ersten Jahres besonders hoch ist und sich bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für VTE zusätzlich erhöht. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

11. Alterungsprozesse der Haut

Die Datenlage ist insuffizient, um belastbare Aussagen zur Wirkung einer HT auf Alterungsprozesse der Haut zu machen. Kleinere Vergleichsstudien haben z. T. positive Wirkungen von Östrogenen auf Parameter der Hautalterung gezeigt. Aus wenigen randomisierten Studien mit kleinen Fallzahlen und erheblichen methodischen Mängeln liegen keine ausreichend abgesicherten Ergebnisse vor.

Statement

Eine Abmilderung der Alterungsprozesse der Haut durch eine HT ist nicht belegt. (LoE 2b)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Eine HT ist nicht indiziert, um die Alterungsprozesse der Haut abzumildern. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

12. Androgenisierungserscheinungen der Haut

Für den Einsatz einer HT mit antiandrogenen Gestagenen (Cyproteronacetat [CPA], Chlormadinonacetat [CMA], Dienogest [DNG], Drospirenon [DRSP]) im Klimakterium und in der Postmenopause gibt es nur wenige verwertbare Studien. Insbesondere ist eine Aussage darüber, ob eine HT mit einem antiandrogen wirksamen Gestagen eine signifikante Verbesserung kutaner Androgenisierungserscheinungen bewirkt, nicht möglich, da zu dieser Fragestellung bisher keine Studien durchgeführt worden sind. Wenn allerdings eine Östrogen-Gestagen-Therapie infrage kommt, sollten bei Frauen mit kutanen Androgenisierungserscheinungen eher Präparate mit antiandrogener Gestagenkomponente eingesetzt werden anstelle von Präparaten, deren Gestagen zur Gruppe der 17-Nortestosteronderivate gehören.

Statement

Eine Verminderung von Androgenisierungserscheinungen der Haut durch eine HT ist nicht belegt. (LoE 5)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Eine HT ist nicht indiziert, um Androgenisierungserscheinungen der Haut abzumildern. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

13. Erkrankungen der Gallenblase und -gänge

Eine HT erhöht das Risiko für Gallenwegserkrankungen. Dies ist im Wesentlichen auf die Östrogenkomponente zurückzuführen. Das Risiko ist unter transdermaler Therapie wahrscheinlich weniger stark erhöht.

Statement

Unter HT finden sich Hinweise für eine erhöhte Häufigkeit von Gallenblasen/-gangserkrankungen, insbesondere von Cholezystolithiasis und Cholezystitis/Cholangitis sowie auch von Cholezystektomien. (LoE Ib)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Bei der Nutzen-Risiko-Abwägung ist das erhöhte Risiko für Cholezystitis/Cholangitis, Cholezystolithiasis und Cholezystektomien mit einzubeziehen. (A)

Konsensstärke: Konsens

14. Kognition

Für prämenopausale Frauen nach beidseitiger Oophorektomie existiert begrenzte Evidenz aus älteren klinischen Studien, dass eine ET einen kurzzeitigen kognitiven Nutzen mit sich bringt. Die langfristigen Wirkungen einer während der menopausalen Transition oder in der frühen Postmenopause begonnenen HT sind unbekannt. Weder eine ET noch eine EPT hat das Nachlassen kognitiver Funktionen bei älteren postmenopausalen Frauen verhindert, weder als kurzzeitige noch als längerfristige Therapie. Die Evidenz ist nicht ausreichend, um einschätzen zu können, ob spezielle Formen der HT einen Nutzen haben könnten.

Statement

Eine HT hat keine positive Wirkung auf die Kognition bei älteren postmenopausalen Frauen. (LoE 2a)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Eine HT soll nicht zur Verringerung kognitiver Beeinträchtigungen bei postmenopausalen Frauen empfohlen werden. (B)

Konsensstärke: starker Konsens

15. Demenz

Beobachtungsstudien zeigten bei HT-Anwendung eine Reduktion des Risikos für eine Demenz, z. B. für M. Alzheimer. Die Untersuchungen sind jedoch heterogen und weisen substantiellen Bias auf, so dass aufgrund der unzureichenden Datenqualität keine Empfehlungen ableitbar sind.

Der Zusammenhang von HT und Demenz wurde in der The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) als Teil der WHI an über 65-jährigen Frauen untersucht. Der Endpunkt „milde kognitive Beeinträchtigung“ war weder nach kombinierter Anwendung von konjugierten equinen Östrogenen (CEE) und Medroxyprogesteronacetat (MPA) noch nach alleiniger Anwendung von CEE signifikant unterschiedlich von der Placebo-Gruppe. Bei dem Endpunkt „mögliche Demenz“ ergab sich ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für CEE und MPA, jedoch kein Unterschied für CEE alleine versus Placebo.

Bei Frauen mit der Diagnose einer milden bis mäßigen Alzheimer-Demenz konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer einjährigen Östrogentherapie und Placebo im Bezug auf das Gesamtbild der Alzheimer-Demenz gezeigt werden.

Statements

Eine HT zeigt keinen Nutzen in Bezug auf Demenzsymptome bei Frauen mit Alzheimer-Erkrankung. (LoE 1a)

Konsensstärke: starker Konsens

Eine kombiniert kontinuierliche HT erhöht das Risiko einer Demenz für Frauen im Alter über 65 Jahre. (LoE 2a)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Eine HT soll zur Verringerung des Risikos einer Demenz nicht empfohlen werden. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

16. Mammakarzinom

Die Anwendung einer EPT erhöht das Brustkrebsrisiko. Die Risikoerhöhung zeigte sich ab einer Anwendungsdauer von fünf oder mehr Jahren. Metaanalysen, die Beobachtungsstudien und randomisiert-kontrollierte Studie einbezogen haben, zeigten eine Steigerung des Brustkrebsrisikos auch durch eine ET. Der Effekt war schwächer ausgeprägt als der einer EPT. Zudem war die Risikoerhöhung im Vergleich zur EPT erst nach längeren Anwendungszeiten zu beobachten. Die WHI

hat kein erhöhtes Risiko nach einer mittleren Anwendungszeit der ET von 7,1 Jahren gezeigt. Nach Absetzen einer HT sinkt das Risiko und ist nach wenigen Jahren nicht unterschiedlich zu dem von Frauen, die niemals eine HT angewendet haben.

Statements

Eine EPT erhöht das Brustkrebsrisiko. (LoE1b)

Eine ET erhöht das Brustkrebsrisiko weniger als eine EPT. (LoE2a)

Konsensstärke: starker Konsens/Konsens

Empfehlung

Die Erhöhung des Brustkrebsrisikos muss in die Nutzen-Risiko-Bewertung der HT eingehen. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

17. Endometriumkarzinom

Eine ET führt zu einem erhöhten Endometriumkarzinomrisiko. Dieser Effekt ist zeit- und dosisabhängig. Eine kombinierte EPT mit einem Gestagen in adäquater Dosierung für mindestens zehn Tage pro Behandlungsmonat erhöht das Endometriumkarzinomrisiko nicht.

Eine niedrig dosierte vaginale ET, wie sie zur Vermeidung der Vaginalatrophie eingesetzt wird, erhöht das Endometriumkarzinomrisiko wahrscheinlich nicht. Die Datenlage ist jedoch diesbezüglich sehr eingeschränkt.

Statement

Eine ET erhöht das Endometriumkarzinomrisiko, eine kombinierte EPT mit mindestens 10-, besser 12-tägiger Gestagenanwendung pro Behandlungsmonat nicht. (LoE1a)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Eine ET soll nur bei hysterektomierten Frauen durchgeführt werden. Eine kombinierte EPT bei nicht hysterektomierten Frauen soll eine mindestens 10-, besser 12-tägige Gestagenanwendung pro Behandlungsmonat enthalten. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

18. Ovarialkarzinom

In der Vergangenheit wurde der Zusammenhang zwischen der Anwendung einer HT und dem Ovarialkarzinomrisiko kontrovers diskutiert. Jüngere Metaanalysen konnten eine Steigerung des Ovarialkarzinomrisikos bei Anwendung einer ET oder EPT nachweisen.

Statement

Eine HT erhöht das Ovarialkarzinomrisiko; inwieweit Unterschiede zwischen ET und EPT bestehen, ist unklar. (LoE 2a)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Die Erhöhung des Ovarialkarzinomrisikos muss in die Nutzen-Risiko-Bewertung einer HT eingehen. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

19. Kolorektale Karzinome

Das Risiko für Kolon- und Rektumkarzinome ist Beobachtungsstudien zufolge bei Frauen, die jemals eine ET oder eine EPT angewendet haben, erniedrigt. Bei laufender Anwendung einer HT war diese Wirkung stärker. In der WHI als randomisierter Placebo-kontrollierter Studie ergab sich nur für die EPT eine signifikante Risikoreduktion.

Statement

Eine EPT senkt das Risiko für kolorektale Karzinome, eine ET nicht. (LoE 2a)

Konsensstärke: Konsens

Empfehlung

Hieraus ergibt sich keine Indikation für eine HT. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

20. HT nach Malignomerkrankung

Nach Mammakarzinom zeigte sich in einer jüngeren randomisierten Studie unter einer HT ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko.

Zur Bewertung des Risikos der HT nach Endometrium-, Ovarial- und kolorektalen Karzinomen liegen nur einige Beobachtungsstudien vor. Diese zeigen kein erhöhtes Rezidivrisiko unter Anwendung einer HT. Die Fallzahlen sind zu gering, um zuverlässige Aussagen zur Sicherheit der HT nach Behandlung der oben angegebenen Malignome zu machen.

Statements

Eine HT steigert das Risiko für ein Rezidiv nach behandeltem Mammakarzinom. (LoE 2 b)

Das Risiko einer HT nach behandelten Endometrium-, Ovarial- oder kolorektalen Karzinomen ist nicht ausreichend untersucht. (LoE 2b)

Zu anderen Tumorentitäten können aufgrund fehlender Daten keine Aussagen gemacht werden. (LoE 5)

Konsensstärke: starker Konsens/Konsens

Empfehlung

Eine HT ist nach behandeltem Mammakarzinom kontraindiziert. (A)

Konsensstärke: starker Konsens

21. Prämatüre Menopause

Frauen mit einem vorzeitigen Einsetzen der Menopause. (< 40. Lebensjahr) stellen eine heterogene Gruppe dar. Die vorliegenden Studien untersuchten überwiegend Frauen, die ovariectomiert wurden. Es erscheint klinisch sinnvoll, bei Frauen mit prämatürer Menopause eine HT mindestens bis zum durchschnittlichen Menopausealter (ca. 50 Jahre) einzusetzen.

Statements

Ob Nutzen und Risiken einer HT bei Frauen mit prämatürer Menopause verschieden sind von denen bei Frauen mit Eintritt der Menopause um das 50. Lebensjahr, ist unklar. (LoE 2a)

Eine HT ist bei symptomatischen Frauen mit prämatürer Menopause zur Behandlung von Hitzewallungen und vaginaler Atrophie geeignet. (LoE 2a)

Konsensstärke: starker Konsens/Konsens

Empfehlung

Eine HT kann bei Frauen mit prämatürer Menopause bis zum durchschnittlichen Menopausealter durchgeführt werden. (O)

Konsensstärke: Konsens

22. Alternative Therapien

Es gibt derzeit keinen Nachweis einer sicheren Effektivität pflanzlicher Therapien auf vasomotorische Beschwerden. Isoflavone oder Cimicifuga racemosa können bei leichten Hitzewallungen und Schweißausbrüchen in Erwägung gezogen werden, da in Einzelfällen eine Reduktion der klimakterischen Beschwerden möglich ist. Die Wirksamkeit kann individuell nicht vorausgesagt werden. Bei starken vasomotorischen Beschwerden ist ein ausreichender therapeutischer Effekt nicht zu erwarten. Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen hormonale Therapien und dringendem Therapiewunsch kommen als individueller Therapieversuch selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) und Gabapentin infrage. Beide Substanzen sind für diese Indikation allerdings derzeit nicht zugelassen. Notwendig ist daher eine medizinische Begründung auf Basis der Nutzen-Risiko-Abwägung und eine Aufklärung der Patientin/des Patienten über den Sachverhalt („off-label-use“). Für alle alternativen Therapien liegen heute keine ausreichenden Daten zur Langzeitsicherheit vor.

Statements

Isoflavonhaltige Nahrungsergänzungsmittel aus Soja und Rotklee oder eine phytoöstrogenreiche Ernährung vermindern Hitzewallungen nicht oder, wenn überhaupt, dann nur marginal. (*LoE1a*)

Mögliche Risiken alternativer Therapien können heute nicht ausreichend bewertet werden. (*LoE1a*)

Konsensstärke: starker Konsens

Empfehlung

Phytoöstrogene, andere pflanzliche und nichthormonale Therapien können nicht als Alternative zur HT empfohlen werden. (*0*)

Konsensstärke: starker Konsens

23. Risikokommunikation

Die Risikokommunikation besteht darin, die Nutzenwahrscheinlichkeiten und die Schadensrisiken der HT der Patientin und ggf. auch einer Begleitperson zu vermitteln.

Für die individuelle Abschätzung und Abwägung der Nutzenwahrscheinlichkeiten und der Schadensrisiken einer HT sind individuelle Faktoren wie allgemeiner Gesundheitszustand, Alter, Menopausenalter, vorausgehende HT, Anwendungsdauer, Dosierung und Typ der HT, Erkrankungen unter HT-Anwendung zu berücksichtigen. Um ratsuchende Frauen über Risiken der HT adäquat zu informieren, muss die Ärztin/der Arzt die Prinzipien der Risikokalkulation kennen. Er/sie sollte darüber hinaus in der Lage sein, diese so zu vermitteln, dass die Patientin eine individuelle Entscheidung für oder gegen die Einleitung einer HT treffen kann. Die für das Gespräch notwendigen Zahlen finden Sie in der Langversion (s. Kapitel Risikokommunikation) und dem Balance Sheet (s. Anhang).

24. Anhang

24.1 Liste der verwendeten Abkürzungen

HT	Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause
ET	Östrogentherapie
EPT	Östrogen-Gestagen-Therapie
LoE	Level of Evidence
WHI	Women's Health Initiative
HERS	Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
VTE	venöse Thromboembolien
CPA	Cyproteronacetat
CMA	Chlormadinonacetat
DNG	Dienogest
DRSP	Drospirenon
WHIMS	The Women's Health Initiative Memory Study
CEE	konjugierte equine Östrogene
MPA	Medroxyprogesteronacetat
SSRI	Serotoninwiederaufnahmehemmer

24.2 Evidenzlevel

LoE	Studien zur Diagnose nach (1)
1a	systematische Übersicht über Level-1-diagnostische Studien oder diagnostische Entscheidungsregel, begründet auf 1b-Studien, validiert in verschiedenen klinischen Zentren
1b	Validierungs-Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard oder diagnostischer Entscheidungsregel, validiert in einem Zentrum
1c	Alle-oder-Keiner-Prinzip (absolute SpPins und SnNouts)
2a	systematische Übersicht über Level-2-diagnostische Studien
2b	explorative Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard
3a	systematische Übersicht über Level-3-diagnostische Studien
3b	nichtkonsequente Studie oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards
4	Fallkontrollstudien, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards
5	Expertenmeinung ohne exakte Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung
LoE	Studien zur Prävention/Ätiologie/Therapie nach (1)
1a	systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
1b	eine RCT (mit engem Konfidenzintervall)
1c	Alle-oder-Keiner-Prinzip
2a	systematische Übersicht über gut geplante Kohortenstudien
2b	eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität
2c	Outcome-Studien, ökologische Studien
3a	systematische Übersicht über Fallkontrollstudien
3b	eine Fallkontrollstudie
4	Fallserien oder Kohorten-/Fallkontrollstudien minderer Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung

24.3 Konsensuskriterien

Konsensuskriterien für den Empfehlungsgrad:	
Konsistenz der Studienergebnisse, klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken, Nutzen-Risiko-Verhältnis, ethische Verpflichtung, Patientenpräferenzen, Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit.	
Grad	Empfehlungsgrad für die Handlungsoption nach (2)
A	starke Empfehlung „SOLL“
B	Empfehlung „SOLLTE“
0	Empfehlung offen „KANN“ (Handlungsoption)
Negativempfehlungen werden sprachlich ausgedrückt: „NICHT“ bei gleichen Symbolen.	
GA	Guideline-Adaptation
GCP	Good Clinical Practice
GEP	Good Epidemiology Practice

25. Literatur

(1) Philipps B, Sackett D, Badenoch D, Strauss S, Haynes B, Dawes M. Centre of Evidence Based Medicine Oxford, 2001. Dt. autorisierte Übersetzung: Schlömer G. FR Gesundheit, Universität Hamburg

26. Balance Sheet

Endpunkt (EPT)	Relative Risiken (RR) ET:Östrogentherapie EPT:Östrogen-Gestagen- Therapie	Absolute Risiken (AR)	Number needed to harm (+NNH)/Number needed to treat (-NNT)
Hitzewallungen	OR 0,13 (95% KI 0,07–0,23)	k. A.	k. A.
Rezidivierende Harnwegsinfekte	Vaginale ET (2 Studien): RR 0,25 (95% KI 0,13–0,30) RR 0,64 (95% KI 0,47–0,86)	k. A.	k. A.
Koronare Herzkrankheit	ET: Myokardinfarkt und koronarer Tod: HR 0,91 (95% KI 0,75–1,12)	–5 Ereignisse/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (entsprechend 49 [Hormongruppe] versus 54 Ereignisse [Placebogruppe]; statistisch nicht signifikant)	
	nach Herzinfarkt: HR 0,99 (95% KI 0,70–1,41)		
	EPT: HR 1,24 (95% KI 1,00–1,54)	+6 Ereignisse/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (39 [Hormongruppe] versus 33 Ereignisse [Placebogruppe])	+1667
Insult	ET: zerebrale Insulte: HR 1,39 (95% KI 1,10–1,77)	+12 Ereignisse/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (44 [Hormongruppe] versus 32 Ereignisse [Placebogruppe])	+833

2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT)

	EPT: ischämische Insulte: HR: 1,44 (95% KI 1,09–1,90)	+8 Ereignisse/10.000 Frauen/ Anwendungsjahr (26 [Hormongruppe] versus 18 Ereignisse [Placebogruppe])	+1250
	hämorrhagischer Schlaganfall: HR 0,82 (95% KI 0,43–1,56)	+0 Ereignisse/10.000 Frauen/ Anwendungsjahr (4 [Hormongruppe] versus 4 Ereignis- se [Placebogruppe])	
Thromboembolische Ereignisse	ET: HR 1,47 (95% KI adjustiert 0,87–2,47)	+6 Ereignisse/10.000 Frauen/ Anwendungsjahr (21 [Hormongruppe] versus 15 Ereignisse [Placebogruppe])	+1667
	EPT: HR 2,06 (95% KI adjustiert 1,57–2,70)	+17 Ereignisse/10.000 Frauen/ Anwendungsjahr (35 [Hormongruppe] versus 17 Ereignisse [Placebogruppe])	+588
Demenz	EPT: RR 1,97 (95% KI 1,16–3,33)	+23 Ereignisse/10.000 Frauen/ Anwendungsjahr (45 [Hormongruppe] versus 22 Ereignisse [Placebogruppe])	+435
Frakturen	EPT: Schenkelhalsfrakturen: HR 0,66 (95% KI 0,45–0,98)	–5 Ereignisse/10.000 Frauen/ Anwendungsjahr (10 [Hormongruppe] versus 15 Frakturen [Placebogruppe])	–2000
	Wirbelkörperfrakturen: HR 0,66 (95% KI 0,44–0,98)	–6 Ereignisse/10.000 Frauen/ Anwendungsjahr (9 [Hormongruppe] versus 15 Fraktu- ren [Placebogruppe])	–1667
	Gesamtfrakturrate: HR 0,76 (95% KI 0,69–0,85)	–44 Ereignisse/10.000 Frauen/ Anwendungsjahr (147 [Hormongruppe] versus 191 Frakturen [Placebogruppe])	–227
	ET: proximale Femurfrakturen: HR 0,61 (95% KI 0,41–0,91)	–6 Ereignisse/10.000 Frauen/ Anwendungsjahr (11 [Hormongruppe] versus 17 Frakturen [Placebogruppe])	–1667
	Wirbelkörperfrakturen: HR 0,62 (95% KI 0,42–0,93)	–6 Ereignisse/10.000 Frauen/ Anwendungsjahr (11 [Hormongruppe] versus 17 Frakturen [Placebogruppe])	–1667
	Gesamtfrakturrate: HR 0,70 (95% KI 0,63–0,79)	–56 Ereignisse/10.000 Frauen/ Anwendungsjahr (139 [Hormongruppe] versus 195 Frakturen [Placebogruppe])	–179
Jegliche Gallenwegserkrankungen	ET: HR 1,67 (95% KI 1,35–2,06)	+31 Ereignisse/10.000 Frauen/ Anwendungsjahr (78 [Hormongruppe] versus 47 Ereignisse [Placebogruppe])	+323
	EPT: HR 1,59 (95% KI 1,28–1,97)	+20 Ereignisse/10.000 Frauen/ Anwendungsjahr (55 [Hormongruppe] versus 35 Ereignisse [Placebogruppe])	+500

2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT)

Mamma- karzinom	EPT: RR 1,26 (95% KI 1,00–1,59)	+ 8 Mammakarzinome/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (38 [Hormongruppe] versus 30 Ereignisse [Placebogruppe])	+1250
	ET: RR 0,77 (95% KI 0,59–1,01)	–7 Mammakarzinome/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (statistisch nicht signifikant)	
Ovarialkarzinom	EPT: RR 1,11 (95% KI 1,020–1,207) ET: RR 1,284 (95% KI 1,178–1,399)		
Kolorektal- karzinom	EPT: HR 0,63 (95% KI 0,43–0,92)	–6 kolorektale Karzinome/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (10 [Hormongruppe] versus 16 Ereignisse [Placebogruppe])	–1667
	ET: HR 1,08 (95% KI 0,75–1,55)	+1 kolorektales Karzinom/10.000 Frauen/Anwendungsjahr (statistisch nicht signifikant)	
nach Mamma- karzinom	EPT: HR 2,4 (95% KI 1,3–4,2)		

Literatur siehe Kapitel „Risikokommunikation“ in der Langversion.

Das oben angegebene Balance-Sheet dient zur Darstellung des Risikos einer HT bezüglich einzelner Endpunkte.

Verschiedene Maßzahlen stehen zur Verfügung, um die Stärke des Effektes von Interventionen zu quantifizieren:

Die absolute Risikoreduktion (ARR absolute risk reduction) beschreibt die absolute Differenz der Rate an ungünstigen Ereignissen in der experimentellen Gruppe (E) im Vergleich zur Kontrollgruppe (K), wenn die experimentelle Behandlung wirksam ist ($ARR = K - E$).

Der Kehrwert der ARR ergibt die Number needed to treat ($1/ARR = NNT$). Die NNT ist ein klinisch intuitives Effektmaß für Endpunkte, um die Auswirkung einer Behandlung zu beschreiben. Sie gibt die Anzahl an Patienten wieder, die behandelt werden müssen, um ein zusätzliches ungünstiges Ereignis zu verhindern.

Der Kehrwert der ARI ergibt die Number needed to harm ($1/ARI = NNH$). Die NNH ist ein klinisch intuitives Effektmaß für Endpunkte, um die unerwünschten Auswirkung einer Behandlung zu beschreiben. Sie gibt die Anzahl an Patientinnen wieder, die behandelt werden müssen, um ein zusätzliches ungünstiges Ereignis zu bewirken.

Die absolute Risikozunahme (ARI, absolute risk increase) beschreibt die absolute Differenz der Rate an ungünstigen Ereignissen in der experimentellen Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, wenn die experimentelle Behandlung schlechter ist ($ARI = |K \text{ minus } E|$).

Die relative Risikoreduktion (RRR) bezeichnet die relative Senkung der Rate an ungünstigen Ereignissen in der experimentellen Gruppe einer Studie im Vergleich zur Kontrollgruppe ($RRR = |K \text{ minus } E| / K$).

Beispiel Phlebothrombose

Wenn die jährliche Rate von Phlebothrombosen bei postmenopausalen Anwenderinnen einer oralen ET pro Jahr 22 pro 10.000 Frauen und bei Nichtanwenderinnen 11 pro 10.000 ist, ergibt sich ein RR von:

$$RR = \frac{22}{10.000/\text{Jahr}} \quad \frac{11}{10.000/\text{Jahr}}$$

Dies bedeutet, dass sich das Risiko für eine Phlebothrombose bei einjähriger ET-Anwendung verdoppelt. Ein RR von über 1,0 gibt eine Risikosteigerung an. Ein RR von 1,2 heißt, dass das Risiko um 20% erhöht ist. Ein RR von unter 1,0 zeigt eine Risikoreduktion an. Beispielsweise bedeutet ein RR von 0,50 eine Risikosenkung um 50%, die Wahrscheinlichkeit des Ereignisses ist bei HT-Exposition also nur halb so hoch wie bei Nichtanwendung.

Für die Bewertung von Risiken sind Angaben über das absolute Risiko (AR) häufig hilfreicher. Mit dem AR wird die Risikodifferenz angegeben, indem der Inzidenzunterschied zwischen exponierter und nichtexponierter Population kalkuliert wird. In dem o. a. Beispiel zu dem Risiko von Phlebothrombosen bei ET-Anwendung ist das AR:

$$AR = \frac{22}{10.000/\text{Jahr}} - \frac{11}{10.000/\text{Jahr}} \quad \frac{11}{10.000/\text{Jahr}}$$

Dies bedeutet, dass bei 10.000 Frauen, die eine orale ET anwenden, jährlich 11 zusätzliche Phlebothrombosen auftreten. Die Veränderung des AR hängt dabei allerdings erheblich von dem Ausgangsrisiko der exponierten Personen ab.

27. Leitlinien- und Methodenreport

Langfassung, Literaturerzeichnis und der ausführliche Leitlinien- und Methodenreport sind auf der Homepage der DGGG publiziert (<http://www.dggg.de>, Bereich „Leitlinien“).

Die Leitlinie wurde unter Federführung der DGGG erarbeitet und von folgenden Institutionen bestätigt:

Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)
Dachverband Osteologie (DVO)
Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)
Deutsche Menopausengesellschaft (DMG)
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFG)
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)

Arbeitsgemeinschaften

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AG O)
Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion (AG UB)

Berufsverbände

Berufsverband für Frauenärzte (BVF)

Weitere Institutionen

Women's Health Coalition (WHC)
Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.



Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

C. Albring, E. Baum, M.J. Beckermann, M.W. Beckmann, M. Blettner, B. Böhm, C. Brucker, M. Dören, G. Emons, D. Foth, F. Geithövel, Th. Gudermann, P. Hadji, L. Kiesel, D. Klemperer, K. König, E. Lindhoff-Last, A. Ludolph, A.O. Mueck, I. Naß-Griegolet, D. Noss, O. Ortmann, E. Petri, Th. Rabe, V. Regitz-Zagrosek, H. Schulte, F. Siedentopf, Th. Strowitzki, E. Windler

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. med. Olaf Ortmann
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität Regensburg am
Caritas Krankenhaus St. Josef
Landshuter Str. 65
93053 Regensburg

AWMF 015/062

Gültig bis Dezember 2011

© DGGG 2009