



Anwendungsempfehlung für die Frau in der Beratung zur Hormonsubstitution im Klimakterium und in der Postmenopause

Basierend auf "Anwendungsempfehlungen für die gynäkologische Praxis zur Hormonsubstitution im Klimakterium und in der Postmenopause"

Sehr geehrte Patientin,

im Oktober 2012 wurde von den wichtigsten gynäkologischen Fachgesellschaften in Deutschland für Frauenärzte eine Anwendungsempfehlung zur Hormontherapie für die Frau in den Wechseljahren und danach veröffentlicht.

Die folgende Zusammenfassung soll Ihnen einen aktuellen Überblick über die Studienlage, aber auch über die ärztliche Interpretation und Wertigkeit geben.

Als Grundlage dient die für Ihre betreuende Frauenärztin/Ihren betreuenden Frauenarzt verfasste Anwendungsempfehlung. Wir haben uns bewusst nah an den für die Ärzte vorgesehenen Text gehalten, damit keine Informationen für Sie verloren gehen.

Wir hoffen Ihnen damit eine gute Übersicht und Grundlage für den Dialog mit Ihrer Fachärztin/Ihrem Facharzt und Ihrer Entscheidung für oder gegen die hormonelle Therapie geben zu können.

Dies ist die Original- Erläuterung für die neue ärztliche Anwendungsempfehlung:

Die Empfehlungen aus 2010 (Frauenarzt 51:1023-25) 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 unter 60 J. 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 großangelegten 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). Desweiteren 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.

Indikation/medizinische Begründung

Eine Hormonsubstitution (= Hormonelle Therapie, Hormone Replacement Therapy, HRT) im Klimakterium, Wechseljahren und in der Zeit danach (=Postmenopause) soll nur eingesetzt werden, wenn dafür eine medizinische Begründung (=Indikation) besteht.

Eine Gabe nur aufgrund des natürlichen und physiologischen Eintretens der Wechseljahre und damit der Erniedrigung/Fehlens der Sexualhormone ist keine Indikation per se.

Eine Ausnahme stellen die vorzeitigen Wechseljahre, vor allem zur Vermeidung eines Knochendichteverlustes, dar. Hier wird bis zu einem Alter von ca. 50 Jahren eine eigentliche "Substitution", das bedeutet den Ersatz eines fehlenden aber wichtigen Hormons, empfohlen. Obwohl dazu nur wenige gezielte Studien vorliegen.

Zugelassene Indikationen für die HRT sind klimakterische, Wechseljahrs bedingte Beschwerden wie zum Beispiel Hitzewallungen und Beschwerden im Blasen- und vaginalen Bereich.

Prävention/Schutzmöglichkeit

Hinsichtlich präventiver und damit schützender Wirkungen ist derzeit die Primärprävention der Osteoporose zugelassen, d.h., der Schutz vor Verlust der Knochendichte aufgrund eines Estrogenmangels und damit der Schutz vor einer Osteoporose.

Diese Indikation ist in Deutschland noch insofern eingeschränkt, als dass ein hohes Knochenbruchsrisiko sowie Unverträglichkeit oder Kontraindikationen (=Gegenanzeige) gegenüber anderen zur Osteoporosebehandlung zugelassenen Arzneimitteln vorliegen muss.

Die Wirksamkeit der Estrogene als effektivste therapeutische Maßnahme zum Schutz vor einem Knochen-dichteverlust war aber nie umstritten. Gemeinsam mit Ihrer Gynäkologin/Ihrem Gynäkologen ist zu prüfen, inwieweit dieser Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt. Zumeist ist dies für Frauen unter 60 Jahren und erhöhtem Knochenbruchrisiko der Fall.

Weitere wichtige präventive, schützende Wirkungen, die im Einzelfall in der Beratung berücksichtigt werden sollten, sind zum einen eine schützende Wirkung gegen das Auftreten eines bösartigen Tumors des Darmes, dem Kolonkarzinom. Zum anderen die Senkung des Risikos hinsichtlich der Entwicklung einer Zuckererkrankung/ Diabetes mellitus (damit auch des metabolischen Syndroms) und von Herzinfarkten, letzteres nur bei Beginn der hormonellen Therapie unter dem 60. Lebensjahr. Das metabolische Syndrom gehört zu den wichtigsten Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen und beinhaltet die abdominale (den Bauchraum betreffend) Fettleibigkeit, Bluthochdruck (Hypertonie), veränderte Blutfettwerte (Dyslipidämie) und Insulinresistenz.

Gegenanzeigen/Kontraindikationen

Es sollte keine hormonelle Therapie durchgeführt werden bei gesicherten bösartigen Brust- und Gebärmutter-schleimhauttumoren, Thromboembolien, das heißt Verschlüssen der Venen und/oder Arterien (ischämische Hirninsulte/ Schlaganfälle infolge von Gefäßverschlüssen, Herzmuskelinfarkt). Ebenfalls sollte keine hormonelle Therapie gegeben werden bei Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben. Auch nach rezptornegativem, nicht hormonsensiblen Brustkrebs, besteht eine Kontraindikation. Nur in Ausnahmefällen bei strenger Indikationsstellung und Versagen von Alternativen kann eine kurzfristige hormonelle Therapie nach entsprechender Risikoauflärung erwogen werden.

Wirksamkeit der hormonellen Therapie (HRT)

Die HRT ist die wirksamste Behandlungsform vasomotorischer, d.h. die Gefäßregulation betreffender Symptome (Leitsymptom Hitzewallungen). Auch andere Beschwerden können gebessert oder behoben werden, wie Schlafstörungen, depressive Verstimmungen, Leistungs- und Gedächtnisverminderung, Knochen- und Gelenksymptome, Seh-, Haut- und Schleimhautveränderungen, Effluvium (=Haarausfall) u.a.. Häufig kann auch eine sexuelle Funktionsstörungen wie z.B. Libidoverlust, Scheidentrockenheit, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr gebessert werden. Falls diese Beschwerden erstmals oder verstärkt im Klimakterium beobachtet werden, kann ein Estrogenmangel mit die Ursache sein und damit auch der Ausgleich dieses Mangels begründet sein.

Vaginale Beschwerden, Scheidentrockenheit und Blasenbeschwerden

Die lokal wirkende vaginale sowie auch die systemisch (=im ganzen Körper) wirksame Gabe von Estrogenen sind zur Therapie und Prophylaxe der Urogenitalatrophie (=wahrgenommener Gewebeschwund) geeignet, wodurch dann auch eine Schutz hinsichtlich immer wieder kehrender Blasenentzündungen erfolgen kann. Auch Beschwerden wie Polyurie (=häufiger Toilettengang), Dysurie (=Brennen beim Wasserlassen und Nykturie (=nächtlicher Harndrang) usw. können gebessert werden. Falls ausschließlich Beschwerden in der Scheide vorliegen, soll eine lokal-vaginale Estrogenbehandlung erfolgen. Letztere wird häufig auch als Zusatzmaßnahme beispielsweise bei operativen Therapien durchgeführt. Die Datenlage zur Behandlung einer Harninkontinenz, d.h. Verlust von Urin zum Beispiel beim Husten, Niesen oder Lachen, ist derzeit unklar. Eine hochdosierte orale HRT kann die Inkontinenz verschlechtern. Eine Dranginkontinenz ist jedoch eindeutig eine Indikation für systemische oder/und lokal vaginale Estrogentherapie.

Darmkrebs

Bereits eine kurzfristige (drei bis fünfjährige) hormonelle Therapie kann das Risiko für kolorektale Karzinome (= Dickdarmkrebs) senken. Aufgrund der großen Bedeutung dieses bösartigen Tumors sollte dies in einer Nutzen/Risiko-Abwägung mit beachtet werden, obwohl dies derzeit keine Indikation für den Beginn einer HRT darstellt. In der WHI (Women Health Initiative, eine große amerikanische Studie) wurde dies nur für die kombinierte hormonelle Therapie, mit Estrogenen und Gelbkörperhormonen nachgewiesen. Auf Basis von großangelegten aktuellen Beobachtungsstudien ist eine wirksame Prävention jedoch auch mit Estrogen allein zu erwarten.

Morbus Alzheimer

Auf Basis von Beobachtungsstudien erscheint bei frühem Beginn auch eine Schutzmöglichkeit für M. Alzheimer vorhanden zu sein. Aus praktischen Aspekten erscheint dies jedoch weniger relevant, da die Hormontherapie über viele Jahre erfolgen müsste, um die erst dann spät auftretende Erkrankung potentiell zu verhindern. Ein erhöhtes Risiko von Demenz (nicht M. Alzheimer) wurde in der WHI nur bei Beginn der hormonellen Therapie für Frauen über 65 Jahre (mittleres Alter 70 Jahre) beobachtet, vermutlich aufgrund eher gefäßbedingter Risiken. Solche Ergebnisse sind für die Praxis nahezu irrelevant, da allgemein von einem Beginn der HRT in so hohem Alter abgeraten wird.

Herz- Kreislauferkrankungen

Da Gefäßerkrankungen am Herzen auch für Frauen die häufigste Ursache für eine schwere Erkrankung mit einer starken Lebensqualitätseinschränkung und erhöhter Sterblichkeit darstellen, sollte auch in der Frauenarztpraxis auf allgemeine Risiken wie z.B. Übergewicht, Nikotingebrauch etc. als Risikofaktoren geachtet werden. Bei Gefährdung sollte die Patientin darauf angesprochen werden. Eine hinsichtlich Art und Applikationsform(=Gabe über die Haut oder als Tablette) sorgfältig gewählte hormonelle Therapie hat einen positiven Effekt auf Risikofaktoren wie Fettstoffwechselstörungen und Zuckererkrankung. Sie beeinflusst nicht negativ, eher positiv, wichtige Risikofaktoren wie Übergewicht und Blutdruckerhöhung.

Zahlreiche Hinweise existieren, dass bei frühem Behandlungsbeginn das Risiko für Herzinfarkte gesenkt werden kann. Dies sollte in der Nutzen/Risiko-Abwägung berücksichtigt werden, ist derzeit jedoch keine primäre Indikation, d.h. alleinige Begründung für eine Hormontherapie, weil die Risikosenkung für Frauen unter 60 Jahren im kombinierten Arm der WHI nicht klar nachgewiesen wurde.

Im Estrogenmonoarm, also der Therapie mit Estrogenen alleine ist in dieser Altersgruppe die Schutzwirkung nachgewiesen worden, wenn man die Herzinfarkte plus die Herzkranzgefäßoperationen mit Wiederherstellung des Blutdurchflusses zusammen auswertet. Leider ist die Anzahl der beteiligten jungen Frauen in der Altersgruppe unter 60 Jahre zu gering, um aus dieser Studie sichere Rückschlüsse zu Schutzmöglichkeiten an den Herzgefäßen durch eine hormonelle Therapie 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. im Herzkreislauf vorbelastete Frauen kann zu Beginn der hormonellen Therapie ein erhöhtes Risiko bestehen. Vor allem wird in dieser Altersgruppe das Risiko für Schlaganfälle durch Gefäßverschlüsse erhöht, vermutlich jedoch nur bei Patientinnen mit Risikofaktoren z.B. mit zu hohem Blutdruck. Auch das Risiko venöser Thrombosen steigt an, insbesondere bei Frauen mit Thrombophilie (Gerinnungsstörungen mit einem erhöhten Thromboserisiko). Eine systemisch, im ganzen Körper wirksame HRT sollte daher bei älteren Frauen (über 60 Jahre) nur ausnahmsweise, unter strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung, begonnen werden. Bei Vorliegen von Herzerkrankungen ist mit keinem Nutzeffekt, sondern eher mit einem erhöhtem Risiko zu rechnen. So ist das Risiko für einen erneuten Herzinfarkt im ersten Jahr nach dem ersten Herzinfarkt erhöht.

Für gefährdete, das heißt Frauen mit einem bestehenden Risiko, sind Verschlüsse der großen Venen und Arterien (=Thromboembolien) auch für die jüngere Altersgruppe zu beachten, die jedoch durch die Wahl einer Hormontherapie über die Haut (Pflaster, Gele) auf Basis von Beobachtungsstudien und experimentell belegter Plausibilität verringert werden. So wurde bislang ein Risikoanstieg für venöse Thrombosen nur unter oraler Hormontherapie (=Tabletten) beobachtet.

Zur Senkung des Risikos von Schlaganfällen sollte für gefährdete Patientinnen eine Östrogentherapie über die Haut nicht höher als mit 50 Mikrogramm/Tag erfolgen. Bei höheren Dosierungen ist ein Risikoanstieg nicht auszuschließen. Vorteile der Gabe über die Haut zeigen sich auch für eine Reihe anderer Erkrankungen, wie etwa Gallenwegserkrankungen, wobei diese Unterschiede in der Art der Gabe allerdings vermutlich nur bei besonderer Vorbelastung relevant werden.

Brustkrebsrisiko

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

Eine Reihe von Beobachtungsstudien weisen jedoch auf ein mögliches erhöhtes Risiko auch unter Estrogenmonotherapie hin. Biologisch erklärbar ist ein erhöhtes Risiko von Brustkrebs für jede Form einer länger durchgeführten Hormontherapie, da schon vorhandene/präexistente Tumorzellen bei Vorliegen bestimmter Zellteilchen und Zellaktivitäten 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 hormonelle Therapie der Grund für Brustkrebszellen sein könnte.

Insgesamt ist in absoluten Zahlen sowohl eine mögliche Risikoerhöhung durch kombinierte Hormontherapie 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, schon aufgrund dieses Risikos regelmäßig gynäkologisch kontrolliert werden.

Monotherapie (= Estrogene alleine) oder Kombinationstherapie

Hysterektomierte, das bedeutet Frauen nach operativer Entfernung der Gebärmutter, sollen mit einer Estrogen-Monotherapie behandelt werden, so lange noch nicht sicher geklärt ist, inwieweit nur bestimmte Gelbkörperhormone/Gestagene in Kombination mit Estrogenen zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko führen können.

Bei Frauen mit Gebärmutter sollte die systemische Estrogentherapie mit einer ausreichend langen Gabe von Gelbkörperhormonen (mindestens 10, besser 12 – 14 Tage pro Monat, bzw. kontinuierlich kombinierte Zugabe) in ausreichender Dosierung kombiniert werden. Im Einzelfall und mit entsprechend engmaschigen vaginalsonographischen Kontrollen kann eine Gestagenzugabe auch 'nach Bedarf', d.h. in Abhängigkeit der Gebärmutterschleimhautdicke, oder in längeren als monatlichen Abständen zur Anwendung kommen ('lange Zyklen'). Vermutlich dürfte ein Gebärmutterschleimhautschutz auch durch ein intrauterines gestagenhaltiges System (= Hormonspirale) erreicht werden. Sowohl die Gestagenzugabe 'nach Bedarf' oder in 'langen Zyklen' als auch der Gebärmutterschleimhautschutz mittels Hormonspirale entsprechen einem 'off label use', d.h. nicht der Medikamentenzulassung entsprechend, was nach entsprechender Patientenaufklärung über die insgesamt schwache Datenlage dokumentiert werden sollte.

Unterschiede in den Gestagenen/Gelbkörperhormonen

Es gibt klinisch relevante Unterschiede zwischen den verfügbaren Gestagenen und Applikationsformen (=Art der Hormongabe) 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.

Zusammenfassung

Nach aktueller Datenlage ist zu erwarten, dass bei früher Gabe (im Alter unter ca. 60 Jahren), unter Vermeidung einer langjährigen Östrogenunterversorgung, für nicht mit speziellen Risikofaktoren oder Vorerkrankungen belastete Frauen, der Nutzen einer medizinisch begründeten hormonellen Therapie den Risiken meist überwiegt. Eine individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung der hormonellen Therapie muss, wie jede andere Therapieentscheidung auch, gemeinsam im Gespräch mit der betreuenden Ärztin /dem betreuenden Arzt und mit der Patientin erfolgen. Dabei sollte eine Darstellung der wichtigsten Risiken (Thrombosen, Schlaganfälle, Brustkrebs) möglichst verständlich in absoluten Zahlen erfolgen. Sie liegen etwa im Bereich von ca. 1-3 Promille/Jahr und sind damit, ohne besondere Risikofaktoren, 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 Hormontherapie, 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 Einnahme/Applikationsintervalle für einen Zeitraum von ca. zwei bis drei Monaten.

Pflanzliche Therapien

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 (SSRIs), deren Langzeitrisiken jedoch auch unbekannt sind. Bei leichteren Beschwerden und vor allem Kontraindikationen für eine hormonelle Therapie kann ein mehrmonatiger Versuch dieser Alternativen zur HRT in Frage kommen.

Patientenempfehlungen, November 2012

Deutsche Menopause Gesellschaft e.V.

Präsident Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. A.O. Mueck
Kontakt: Geschäftsstelle Deutsche Menopause Gesellschaft e.V.
Weißdornweg 17, 35041 Marburg/Lahn
Tel: 06420 329486
Email: info-dmg@email.de
www.menopause-gesellschaft.de

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 2009; 50: 840-851.
Langversion: <http://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 2011; 14:302-320
- 3) Endocrine Society Scientific Statement (Santen RJ et al). Postmenopausal hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 (Suppl 1): 51-566
- 4) North American Menopause Society. Estrogen and Progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of the NAMS. Menopause 2010; 17: 242-255