

Empfehlungen zur Hormontherapie mit Estrogenen und Gestagenen in der Peri- und Postmenopause

71. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ November 2023

M. Birkhäuser¹, B. Böttcher², A. Germeyer³, P. Hadji⁴, B. Imthurn⁵, A.O. Mueck⁶, J. Neulen⁷, P. Stute⁸, C.J. Thaler⁹, I. Wiegatz¹⁰, L. Wildt¹¹

■ Eine sorgfältige ärztliche Aufklärung über die Auswirkungen von Estrogenmangel und die Möglichkeiten der Hormonersatztherapie ist entscheidend, wobei eine Bewertung neuer Erkenntnisse durch gründliche Studienanalysen erfolgen sollte, um die passende Behandlung für die Patientinnen abzuleiten. Im Folgenden sind zehn Empfehlungen zur Hormontherapie mit Estrogenen und Gestagenen in der Peri- und Postmenopause aus dem 71. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ im November 2023 aufgeführt.

Sexualhormone haben nicht nur eine essenzielle Bedeutung für die Fortpflanzung, sondern auch für den Stoffwechsel, das Herz-Kreislauf-System, den Knochenstoffwechsel sowie das körperliche und seelische Wohlbefinden. Nach Ausfall der reproduktiven Ovarialfunktion kann es daher als Folge des Estrogendefizits und von Änderungen des Endokri-

niums zu Störungen im Bereich des vegetativen und zentralen Nervensystems, der allgemeinen Befindlichkeit und zu Stoffwechselveränderungen mit möglichen Folgeerkrankungen (klimakterisches Syndrom inklusive Sexualstörungen, urogenitale Atrophie, postmenopausale Osteoporose, Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen, neurodegenerative und psychische Erkrankungen) kommen.

Bei Estrogenmangelsymptomen ist eine Hormonsubstitution als Therapie der ersten Wahl 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, inwieweit das Untersuchungskollektiv den Patientinnen entspricht, die indikationsabhängig in der Praxis behandelt werden (chronologisches Alter, Menopausenalter, 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, sexuelle Funktionsstörung) 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 Be-

¹ Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Bern

² Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck

³ Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universitätsklinikum Heidelberg

⁴ Frankfurter Hormon- und Osteoporosezentrum; Philipps-Universität Marburg

⁵ Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie, Universität Zürich

⁶ Department für Frauengesundheit, Universität Tübingen und Capital Medical University, Beijing, China

⁷ Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin (bis 2020), Klinik für Geriatrie, Uniklinik RWTH Aachen

⁸ Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik Inselspital Bern, Schweiz

⁹ Hormon- und Kinderwunschzentrum, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, LMU München

¹⁰ Kinderwunsch und Hormonzentrum Frankfurt; Goethe-Universität Frankfurt

¹¹ Medizinische Universität Innsbruck

handlung 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 lokale oder systemische 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 lokalem Estradiol kann dosisabhängig eine systemische Wirkung auftreten. Bei der Anwendung von lokalem Estriol in der für die vaginale Atrophie zugelassenen Dosierung ist nicht mit einer klinisch relevanten systemischen Wirkung zu rechnen. Zur Behandlung einer vaginalen Atrophie ist als Lokaltherapeutikum auch Dehydroepiandrosteron (DHEA) wirksam.

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 Frakturrate. Einige Gestagene (z. B. Norethisteron) können hierbei die günstige Wirkung der Estrogene verstärken. Durch diesen osteoprotektiven Effekt wird das Absinken der Knochendichte dosisabhängig verhindert, sodass 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 früher Menopause (Menopausealter 40–45 Jahre) und prämaturer Ovarialinsuffizienz (POI, Menopausealter <40 Jahre).

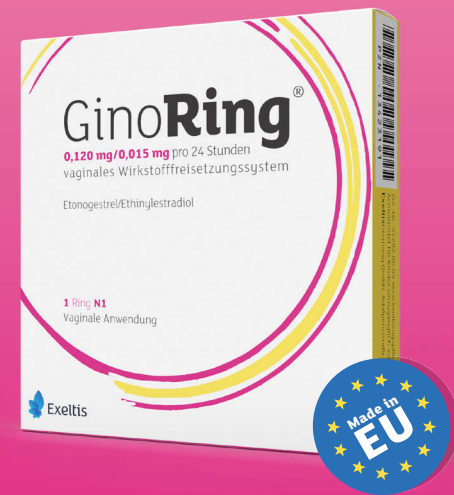
Körperliche knochenbelastende Aktivität und eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D sind entscheidende Voraussetzungen für einen normalen Knochenstoffwechsel. Bei behandlungsbedürftiger Osteoporose ist eine spezifische medikamentöse Therapie erforderlich (z. B. Bisphosphonate, Raloxifen, Teriparatid, Denosomab, Romosozumab). Estrogene können bezogen auf die Knochendichte den günstigen Effekt dieser Medikamente verstärken. Selektive Serotonin-(Noradrenalin)-Reuptake-Hemmer (SSRI/SNRI) 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

Nr. 1

Vaginalring zur Verhütung in Deutschland*



- Kontinuierliche Hormonfreisetzung ab Tag 1²
- Keine Kühlkettenpflicht
- Kostengünstige 6-Monatspackung

* GinoRing® ist Marktführer im Bereich der vaginalen Freisetzungssysteme zur Kontrazeption, INSIGHT HEALTH Sell-in-Daten Februar 2023 in Zyklen

1. Algorta J et al. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2017;22(6):429–438.
2. Müller A et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(22):11810–11819.

exeltis.de/ginoring



Abgekürzte Verschreibungsinformation für GinoRing® 0,120mg/0,015mg pro 24 Stunden, vaginales Wirkstofffreisetzungssystem - bitte konsultieren Sie v. d. Verschreibung d. vollständigen Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Zus.: 1 GinoRing enth.: 11,0mg Etonogestrel u. 3,474mg Ethinylestradiol (entsp. einer durchschnittl. Freisetzung v. 0,120mg Etonogestrel u. 0,015mg Ethinylestradiol über 24 St.). Sonst. Bestandz.: Poly(ethylen-co-vinylacetat), Vinylacetat, Polyurethan. Anwend.: Kontrazeption für Frauen im gebärfähigen Alter. Sicherheit u. Wirksamkeit zw. 18 u. 40 J. nachgewiesen. Gegenanz.: Überempfindl. gg. d. Wirkstoffe od. einen d. sonst. Bestandz.. Vorliegen od. Risiko f. eine ven. Thromboembolie (VTE); bestehend od. i. d. Vorgesichte; bek. erbl. od. erworbene Prädispos. f. eine VTE wie z.B. APC-Resist. (einschl. Fakt.-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Prot.-C-Mangel od. Prot.-S-Mangel; groß. Operationen mit läng. Immobilit., hohes Risiko f. eine VTE aufgrund mehrerer Risikofakt.; Vorliegen od. Risiko f. eine arter. Thromboembolie (ATE); bestehend i. d. Vorgesichte (z.B. Myokardinfarkt) od. i. Prodromalstadi. (z. B. Angina pectoris), zerebrovask. Erkr. (Schlaganfall) bestehend od. prodromale Erkr. z. B. TIA; bek. erbl. od. erwor. Prädispos. f. eine ATE wie z. B. Hyperhomocysteinämie u. Antiphospholipid-AK; Migräne mit fok. neurolog. Sympt. i. d. Vorgesicht.; hohes Risiko f. eine ATE aufgrund mehrerer od. eines schwerwie. Risikofakt. wie Diabetes mellit. m. Gefäßschäd., schw. Hyperton., schw. Dyslipoproteinämie, best. od. vorausgeg. Pankreatitis mit schw. Hypertriglyceridämie, best. od. vorausgeg. schw. Lebererkrank., solange abnorm. Leberfunktionswerten best., benigne od. maligne Lebertumoren (bestehend od. anatomisch bekannt), maligne Erkr. d. Geschlechtsorgane (bekannt od. Verdächtig), unkl. Vaginalblut., gleichz. Anw. mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir od. Glecaprevir/Pibrentasvir od. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten. Nebenw.: Häufig: Vagin. Infekt., Depression, vermind. Libido, Kopfschm., Migräne, Bauchschm., Übelkeit, Akne, Brustspannen, genit. Pruritus, Dysmenorrh., Schm. im Beckenbereich, vagin. Ausfluss, Gewichtszun., Ausstoßung des Ringes, Unbehagen beim Tragen, Gelegentl. Zervizitis, Zystitis, Infekt. d. Harnwege, Appetitzun., Affektlabilität, Stimmungswänd., Stimmungsschw., Schwindel, Hypästhesie, Sehstörungen, Hitzewallungen, Bauchblähung, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Alopecie, Ekzem, Pruritus, Ausschlag, Urtikaria, Rückenschm., Muskelerk., Schmerz in d. Extremitäten, Dysurie, Hamdrang, Pollakisurie, Amenorrhö, Brustbeschw., Vergröß. d. Brüste, Brustgewebsveränd., zervikale Polypen, Blutungen währ. des Geschlechtsverh., Dyspareunie, Ektopion d. Zervix, fibrozytische Mastopathie, Menorrhagie, Metrorrhagie, Beschw. im Beckenbereich, prämenstr. Syndrom, Gebärmutterkrampf, Gefühl von Brennen in d. Vagina, vag. Geruch, vag. Schmerz, vulvo-vaginale Beschw., vulvo-vaginale Trockenheit, Müdigkeit, Reizbarkeit, Unwohlsein, Ödeme, Fremdkörpergefühl, Blutdruckerhöhung, Komplikationen bei d. Anw. d. Rings. Selten: Venöse od. Arterielle Thromboembolie, Galaktorrhö. Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreakt., einschl. Agniodem u. Anaphylaxie, Verschlimm. d. Sympt. eines hered. und erwor. Angiodödems, Chloasma, Penisbeschwerden, Gewebewuch. an d. Einlagestelle d. Rings, vaginal. Weitere Nebenwirkungen: Erhöht. Risiko für arterielle u. venöse thromb. u. thromboemb. Ereignisse einschl. Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA, Venenthromb. u. Lungenerkrankung, Verletzung bei Ringbruch, hormonabh. Tumore (z.B. Lebertumore, Brustkrebs). Zul.-Inhaber: Exeltis Germany GmbH, Adalperstraße 84, 85737 Ismaning, Tel.: +49 89 4520529-0. Stand d. Information: September 2022

DE-2003-01303

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 kardio-/zerebrovaskulären Ereignis bei entsprechender internistischer Behandlung ggf. beibehalten werden.

7. Die vorliegenden Daten zeigen eine Erhöhung des Risikos für venöse thromboembolische Erkrankungen (VTE) durch eine orale HRT. Grundsätzlich nimmt das VTE-Risiko altersabhängig zu. So beträgt es z. B. bei einer 50-jährigen Frau 1:1000/Jahr. Durch die Anwendung oraler Estrogene verdoppelt sich das VTE-Risiko. Das Risiko ist vor allem zu Beginn der Therapie erhöht. Sind in der Eigen- und/oder Familienanamnese Hinweise auf eine Thrombophilie gegeben, so ist zu beachten, dass die HRT das VTE-Risiko zusätzlich erheblich steigern kann. Beobachtungsstudien zeigen, dass bei transdermaler Estrogengabe das VTE-Risiko nicht erhöht ist. Selbst beim Vorliegen von Risikofaktoren wie heterozygote Faktor-V-Leiden Mutation oder Adipositas scheint die transdermale HRT das Basisrisiko nicht zusätzlich zu erhöhen. 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/Zyklus) zur Estrogen-therapie notwendig. Die trans-

dermale Gabe von Progesteron ist aufgrund unzureichender Resorption nicht zur Endometriumprotektion geeignet. Im Vergleich zur sequenziellen HRT reichen bei der kontinuierlich-kombinierten Therapie geringere Gestagendosen zur Protektion des Endometriums aus. Ein Uterus myomatosus und Endometriose sind keine Kontraindikationen für eine HRT.

9. Sexualsteroid sind keine Karzinogene. Sie können aber das Wachstum von hormonabhängigen Tumoren beeinflussen. Alle Gestagene können die estrogenabhängige Proliferation des Brustdrüsen-gewebes 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 und Adipositas erhöhen 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 möglicherweise reduzieren. Demgegenüber ist bei langfristiger über 15-jähriger Estrogenmonotherapie eine geringfügige Risikosteigerung 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.

10. Zur Therapie sind Estrogene wie Estradiol und dessen Ester sowie konjugierte equine Estrogene (CEE) geeignet. Eine HRT sollte mit einer niedrigen Estrogendosis begonnen und bei Bedarf angepasst werden. Vaginales Estriol hat in der zugelassenen 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 als HRT nicht zu empfehlen. Zudem ist Ethinylestradiol bezüglich Hitzewallungen weniger wirksam, weshalb in der Perimenopause unter der Anwendung kombinierter Ovulationshemmer mit Ethinylestradiol Hitzewallungen auftreten können.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Peyman Hadji
Frankfurter Hormon- und
Osteoporosezentrum
Goethestraße 23
60313 Frankfurt am Main
p.hadji@outlook.de

