

# Die Hormonersatztherapie in der Praxis

**Die Hormonersatztherapie ist die wirksamste Option zur Behandlung vasomotorischer Symptome bei perimenopausalen Frauen. Allerdings erhöht sich dabei das Risiko für thromboembolische Erkrankungen sowie für Krebserkrankungen der Brust und des Endometriums.**

BMJ

Der physiologische Übergang in die Menopause vollzieht sich durchschnittlich im Alter von 51 Jahren. Zur Linderung perimenopausaler Beschwerden kann eine Hormonersatztherapie (HRT = Hormone Replacement Therapy) mit Östrogen durchgeführt werden. Bei Frauen mit noch vorhandenem Uterus wird das Hormon zum Schutz des Endometriums mit Progesteron kombiniert. Östrogen (Östradiol, Östradiol 17-beta, Östron oder konjugiertes equines Östrogen) kann oral, intravaginal oder transdermal appliziert werden. Progesteron wird ebenfalls oral oder transdermal zugeführt, kann aber auch über ein Intrauterinsystem wie Mirena® freigesetzt werden. In zyklischen HRT-Regimen wird Östrogen täglich und Progesteron sequenziell verabreicht, in kontinuierlichen HRT-Regimen werden beide Substanzen täglich kombiniert gegeben. Bei Tibolon (Livial®) handelt es sich um ein orales synthetisches Steroidpräparat mit östrogenen, androgenen und gestagenen Partialwirkungen, das ebenfalls zur HRT angewendet werden kann.

Als Schlüsselindikationen für eine östrogenbasierte HRT oder Tibolon gelten beeinträchtigende vasomotorische

Symptome wie Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche mit oder ohne Erwachen. Diese vasomotorischen Symptome sind normal und treten bei etwa 80 Prozent der Frauen während der perimenopausalen Phase und in der frühen Menopause auf. Etwa 20 Prozent der Betroffenen leiden unter schweren Symptomen. Die Dauer dieser symptomatischen Phase variiert. Sie beträgt im Durchschnitt vier Jahre, persistiert bei etwa 10 Prozent aller Frauen, aber auch bis zu 12 Jahren. Eine HRT kann in Betracht gezogen werden, wenn die menopausalen Symptome die Lebensqualität massiv beeinträchtigen.

## Wie wirksam ist die HRT?

Die HRT ist derzeit die wirksamste Option zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden. Aus einem systematischen Review geht hervor, dass mit der HRT eine signifikante durchschnittliche Reduzierung von etwa 18 Hitzewallungen pro Woche und eine Verminderung der Schwere der Hitzewallungen von 87 Prozent im Vergleich zu Placebo erreicht werden kann. Grosse randomisierte kontrollierte Studien kamen ausserdem zu dem Ergebnis, dass die HRT das Frakturrisiko signifikant senkt, vaginale Trockenheit lindert, die Sexualfunktion verbessert und auch den Schlaf, Muskelschmerzen und die Lebensqualität günstig beeinflussen kann.

## Klinische Indikationen für die HRT

Aktuelle evidenzbasierte Richtlinien empfehlen die Erwägung einer HRT bei perimenopausalen Frauen oder bei Frauen in der frühen Menopause, wenn keine Kontraindikationen vorliegen und der Nutzen und potenzielle Risiken individuell diskutiert wurden. Bei Frauen über 60 Jahren wird eine HRT generell nicht empfohlen. Für Frauen mit vorzeitiger (unter 40 J.) oder frühzeitiger (unter 45 J.) Menopause empfehlen Richtlinien die Durchführung einer HRT bis zum Alter von 50 Jahren zur Linderung vasomotorischer Symptome und zum Schutz der Knochen. Die HRT reduziert zwar das Frakturrisiko, ein erhöhtes Osteoporoserisiko alleine ist aber keine Indikation für die HRT. Die Verbesserung der Stimmung oder der Libido ist ebenfalls keine Primärindikation für die HRT. Liegen ausschliesslich vaginale Beschwerden vor, ist keine systemische Behandlung erforderlich, hier helfen lokale Östrogene.

## Wie sicher ist die HRT?

Bei den meisten symptomatischen Frauen ist eine HRT über einen Zeitraum von weniger als 5 Jahren sicher und wirksam durchführbar. Bei manchen Frauen ist die HRT kontraindi-

## Merksätze

- ❖ Die HRT ist die wirksamste Option zur Behandlung vasomotorischer Symptome.
- ❖ Die HRT erhöht das Risiko für thromboembolische Erkrankungen und Gallenerkrankungen sowie das Risiko für Krebserkrankungen der Brust und des Endometriums.
- ❖ Entspannungs-, Achtsamkeits- und kognitive Verhaltenstherapien können vasomotorische Symptome lindern.
- ❖ Akupunktur, Homöopathie, Naturheilmittel oder bioidentische Hormone haben sich als unwirksam erwiesen.

ziert und bei anderen ist sie mit unerwünschten Wirkungen verbunden. Es gibt derzeit keine grossen randomisierten, kontrollierten Studien zum Nutzen und den Risiken einer HRT bei Frauen im normalen Alter der Menopause (50 bis 59 Jahre), wenn die vasomotorischen Symptome am ausgeprägtesten sind. Zu den grundsätzlichen Risiken, die bei Verordnung einer HRT bedacht werden müssen, gehören thromboembolische Erkrankungen wie venöse Thromboembolien und pulmonale Embolien, Schlaganfälle, kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankungen der Brust und des Endometriums sowie Gallenblasenerkrankungen.

**HRT und Risiko für Thromboembolien:** Eine orale HRT (sowohl die Kombination mit Progesteron als auch Östrogen als Einzelsubstanz) erhöht das Risiko für venöse Thromboembolien, Lungenembolien und Schlaganfälle. Diese Risiken nehmen mit dem Alter und in Kombination mit anderen Risikofaktoren wie Übergewicht, vorherigen thromboembolischen Erkrankungen, Rauchen und zu wenig Bewegung noch weiter zu. Bei gesunden Frauen unter 60 Jahren ist das absolute Risiko für eine thromboembolische Erkrankung und somit auch das Risiko der Mortalität aufgrund venöser Thromboembolien gering. In der klinischen Praxis sind frühere thromboembolische Erkrankungen und ein hohes Risiko für venöse Thromboembolien Kontraindikationen für eine HRT.

**HRT und Schlaganfall:** Die HRT erhöht das Schlaganfallrisiko. Bei Frauen unter 60 Jahren ist dieses Risiko noch gering, nimmt aber mit dem Alter zu. Das Schlaganfallrisiko ist bei transdermaler HRT mit Dosierungen bis zu 50 µg möglicherweise weniger ausgeprägt, dies wurde jedoch bis anhin nicht in randomisierten Studien nachgewiesen. Tibolon erhöht bei Frauen über 65 das Schlaganfallrisiko und sollte daher bei Frauen mit hohem Schlaganfallrisiko nicht angewendet werden.

**HRT und kardiovaskuläre Erkrankungen:** Der Zusammenhang zwischen HRT und kardiovaskulären Erkrankungen wird kontrovers diskutiert. Wahrscheinlich beeinflussen Zeitpunkt und Dauer der Therapie sowie eine bereits vorhandene kardiovaskuläre Erkrankung das klinische Ergebnis. Bei jüngeren Frauen (50–59 J.) wurde kein statistisch signifikantes kardiovaskuläres Risiko beobachtet. Bei älteren Frauen über 60 Jahren wird eine HRT jedoch vermieden, da in dieser Altersgruppe die Wahrscheinlichkeit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung erhöht ist.

**HRT und Brustkrebsrisiko:** Die kombinierte HRT aus Östrogen und Progesteron erhöht das Brustkrebsrisiko und das Mortalitätsrisiko aufgrund einer Brustkrebserkrankung. Für Tibolon liegen diesbezüglich keine gesicherten Ergebnisse vor, Observationsstudien weisen aber auch hier auf ein erhöhtes Risiko hin. In der Studie «Women's Health Initiative» wurde ein HRT-bedingtes erhöhtes Brustkrebsrisiko von 8 pro 10 000 Frauen pro Jahr nach 5 Jahren Anwendungsdauer ermittelt. Dies entspricht einer Erhöhung der Brustkrebsrate von etwa 0,1 Prozent. Die kombinierte HRT führt zudem zu einem dichteren Brustgewebe, so dass es zu fehlerhaften Mammogrammen kommen kann.

Die Studienergebnisse zur HRT mit Östrogen als Einzelsubstanz sind weniger eindeutig. In den meisten Beobachtungsstudien wurde bis zu einer Anwendungsdauer von 5 Jahren kein erhöhtes Risiko festgestellt, in der Studie «Million

Women» wurde jedoch auch bei einer kürzeren Anwendungszeit ein erhöhtes Brustkrebsrisiko beobachtet. Die Studienlage ergibt konsistent, dass mit der kombinierten HRT ein höheres Brustkrebsrisiko verbunden ist, als mit Östrogen als Einzelsubstanz.

**HRT und Krebserkrankungen des Endometriums:** Bei Frauen mit intaktem Uterus kann Östrogen als Einzelsubstanz zu endometrialer Hyperplasie und zu einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen des Endometriums führen. Diesen Frauen sollte daher eine Kombinationstherapie verschrieben werden. Die kontinuierliche Kombination ist nicht mit einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen des Endometriums verbunden, bei einer sequentiellen Kombination kann es dagegen zunehmen. Tibolon erhöht das Risiko für endometriale Hyperplasie und Krebs des Endometriums nicht.

**HRT und Gallenblasenerkrankungen:** In grossen randomisierten Studien wurde beobachtet, dass die HRT das Risiko einer Cholecystitis erhöht. Aus der Beobachtungsstudie Million Women geht hervor, dass das Risiko mit einer transdermalen statt einer oralen Applikation um eine Cholezystektomie bei 140 Anwenderinnen gesenkt werden kann.

#### Wann sollte man die HRT vorsichtig anwenden?

Im Hinblick auf eine absolute Kontraindikation der HRT besteht kein Konsens. Die Autoren empfehlen aber, bei vorherigen Krebserkrankungen oder vorherigen thromboembolischen Ereignissen keine HRT zu verschreiben oder diese abubrechen. Das Gleiche gilt bei einem hohen Risiko für venöse oder arterielle, thromboembolische Erkrankungen (inklusive Schlaganfall und kardiovaskulären Erkrankungen) sowie bei unkontrolliertem Bluthochdruck.

Erkrankungen und gesundheitliche Störungen, bei denen eine HRT vorsichtig angewendet werden sollte, sind abnormale vaginale Blutungen, abweichende Leberfunktion, Migräne, frühere Krebserkrankungen des Endometriums oder der Ovarien sowie ein hohes Risiko für Gallenblasenerkrankungen.

#### Überlegungen vor Beginn einer HRT

Eine HRT kann für perimenopausale Frauen (oder in der frühen Menopause) mit einem niedrigen Risiko für kardiovaskuläre oder thromboembolische Erkrankungen in Betracht gezogen werden. Bei der Auswahl des Therapieregimes sollten Art und Schwere der Symptome, deren Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit im Alltag und die Lebensqualität sowie das Alter und der Gesundheitszustand der Patientin berücksichtigt werden. Jüngere gesunde Frauen können dahingehend beraten werden, dass die HRT ihr kardiovaskuläres Risiko höchstwahrscheinlich nicht erhöht. Zudem sollte mit der Patientin über modifizierbare Risikofaktoren im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen wie Alkohol, Rauchen, Diabetes und Blutdruck gesprochen werden. Frauen mit kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen oder einem hohen Risiko für diese Erkrankungen sollten keine HRT erhalten.

Bei einem hohen Frakturrisiko kann eine HRT in Betracht gezogen werden, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Ausserdem ist abzuschätzen, ob Ängste oder Depressionen zur Verschlechterung der Symptomatik beitragen. Menopau-

sale Symptome wie Erregungszustände oder Schlafstörungen sind jedoch manchmal schwer von Depressionen und Ängsten zu unterscheiden. Die HRT kann Erregungszustände und Schlafstörungen verbessern, ist aber keine Therapie für klinisch bedeutsame Ängste und Depressionen. In einem Arzt-Patientengespräch sollten der individuelle Nutzen und die Risiken erörtert werden. Dabei ist schriftliches Informationsmaterial hilfreich. Vor Behandlungsbeginn sollte ein aktuelles Screening der Brust und des Zervix vorliegen und abnormale Blutungen ausgeschlossen werden.

### Behandlungsbeginn

Zunächst wird – entsprechend den meisten aktuellen Richtlinien – die niedrigste wirksame Dosis mit der minimalen Dauer zur Kontrolle der Symptome ausgewählt. Perimenopausale Frauen benötigen manchmal ein Kontrazeptivum. Bei Patientinnen ohne Kontraindikationen kann mit oralen Kontrazeptiva auch die vasomotorische Symptomatik behandelt und das Frakturrisiko reduziert werden. Bezüglich eines oralen oder transdermalen Regimes als Erstlinienoption besteht kein Konsens. Nach einer Hysterektomie sollte Östrogen als Einzelsubstanz gegeben werden. Die Progesteronkomponente der HRT kann aus Progesteron oder einem Gestagen bestehen, das an den Progesteronrezeptor bindet. Bei perimenopausalen Frauen sollten zyklische HRT-Regime oder (bei Frauen unter 50 Jahren) niedrig dosierte Kontrazeptiva in Betracht gezogen werden, um irreguläre Blutungen zu minimieren. Bei Frauen, die seit ein oder zwei Jahren in der Menopause sind und Blutungen unterbinden möchten, kann die kontinuierliche HRT oder Tibolon in Betracht gezogen werden. Man beginnt mit einer niedrigen Östrogendosis und steigert diese nach vier bis sechs Wochen, wenn die Symptome bestehen bleiben.

### Monitoring

Der Behandlungserfolg wird durch die Verbesserung der Symptomatik deutlich. Spezielle Untersuchungen sind nicht erforderlich. Brustschmerzen und unregelmässige Blutungen sprechen manchmal auf eine Reduzierung der Östrogendosis an. Ausserplanmässige Blutungen in den ersten 6 Behandlungsmonaten müssen nicht weiter untersucht werden. Neu einsetzende oder dauerhafte Blutungen sollten jedoch evaluiert werden, um vaginale Erkrankungen auszuschliessen. Bleiben die Symptome trotz ausreichender Dosierung von Östrogen bestehen, sollte nach anderen Ursachen von Hitzewallungen oder Schweissausbrüchen gesucht werden. Der Behandlungserfolg sollte mindestens einmal jährlich überprüft werden. Die HRT führt nicht zur Gewichtszunahme.

### Weiterführen oder Beenden der HRT?

Die Entscheidung zur Weiterführung oder zur Beendigung der HRT sollte eher auf den Symptomen, dem Nutzen und den Risiken basieren als auf einer angestrebten Minimal- oder Maximaldauer. Das Absetzen der Hormone führt bei bis zu 50 Prozent der Betroffenen zur Wiederkehr der Symptome. In den meisten Richtlinien wird eine Anwendung über 4 bis 5 Jahre empfohlen. Bezüglich der Vorgehensweise bei Beendigung der HRT gibt es keinen Konsens. Die Symptome können sowohl bei allmählichem als auch bei raschem Absetzen rezidivieren.

### Alternativen zur HRT

Die HRT ist die wirksamste Option zur Linderung vasomotorischer Symptome. Zu effektiven nicht-hormonellen Medikamenten gehören Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Venlafaxin (Efexor® und Generika) und Desvenlafaxin (nicht im AK der Schweiz) und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Paroxetin (Deroxat® und Generika), Fluoxetin (Fluctine® und Generika), Citalopram (Seropram® und Generika) und Escitalopram (Cipralext®). Bei Frauen, die mit Tamoxifen (Nolvadex® und Generika) behandelt werden, sollten selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, die das CYP2D6 induzieren – vor allem Paroxetin und Fluoxetin – vermieden werden, da diese Substanzen die Metabolisierung von Tamoxifen beeinträchtigen. Gabapentin (Neurontin® und Generika) ist die einzige nichthormonelle Substanz, die bei der Behandlung vasomotorischer Symptome eine ähnliche Wirksamkeit aufweist wie niedrig dosiertes Östrogen. Clonidin (Catapresan®) zeigt in diesem Anwendungsbereich eine geringe Wirksamkeit. Auch Entspannungstherapien, Achtsamkeitstherapien und kognitive Verhaltenstherapien können vasomotorische Symptome lindern. In einem neuen Review wurde dagegen keine Wirkung anderer Interventionen wie Akupunktur, Homöopathie, Vitamin E oder von «magnetdevices» bei Hitzewallungen nach Brustkrebs beobachtet. Die Daten grosser randomisierter Studien weisen nicht auf eine Wirksamkeit von Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*) oder anderen Naturheilmitteln zur Behandlung von Hitzewallungen hin, schreiben die britischen Autoren. Auch sogenannte bioidentische Hormone haben sich nicht als wirksam erwiesen. Scheidentrockenheit kann mit topischem Östrogen behandelt werden. Vaginal applizierte Östrogene können auch langfristig ohne Zugabe von Progesteron sicher angewendet werden. Zu lokalen nicht hormonellen Alternativen gehören Gleitmittel. ❖

### Petra Stölting

Hickey Martha et al.: Hormone replacement therapy, *BMJ* 2012;344:e763

Interessenkonflikte: Der Originalartikel wurde nicht gesponsert. Ansonsten haben die Autoren Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten.