

Hormonersatztherapie

Was lässt sich damit erreichen und was nicht?

Unter einer Hormonersatztherapie (HRT) versteht man eine Therapie der klimakterischen Beschwerden in den Wechseljahren oder in der Postmenopause durch ein Östrogenpräparat. Dieses wird bei vorhandenem Uterus mit einem Gestagen zur Protektion des Endometriums kombiniert. Was lässt sich mit einer Hormonersatztherapie erreichen und was nicht? Was sind die Indikationen, und welche Risiken bestehen?

PETER MALLMANN

Entscheidend für den therapeutischen Effekt einer Hormonersatztherapie (HRT) ist der Östrogenanteil. Ähnlich wie bei der Pille kann das Gestagen entsprechend der gewünschten Partialwirkung entweder antiandrogen, glukokortikoid oder antimineralokortikoid ausgewählt werden.

Art der Applikation

Die Applikation kann oral, transdermal, intramuskulär oder lokal erfolgen. Bei einer alleinigen Atrophie im Vulvovaginalbereich sollte die Anwendung von Östrogenen topisch erfolgen, bei klimakterischen Beschwerden mit entsprechendem Leidensdruck systemisch.

Bei noch vorhandener Gebärmutter kann die Hormongabe mit dem Ziel der Blutungsfreiheit kontinuierlich kombiniert erfolgen. Hierbei werden täglich die gleichen Östrogen- und Gestagenkombinationen verabreicht, was sowohl oral als auch transdermal erfolgen kann. Falls eine Menstruation

weiterhin erwünscht ist, kann die Hormonersatztherapie sequenziell kombiniert erfolgen, das heißt ein Östrogen in der ersten und ein Gestagen in der zweiten Zyklushälfte.

Die topische Anwendung von Östrogenen in Form einer Creme bei Atrophie im äusseren Genitalbereich erfordert keinen Gestagenzusatz, da hier keine relevante Resorption des Östrogens erfolgt. Ansonsten ist eine Östrogenmonotherapie nur nach Hysterektomie möglich, da ansonsten das Risiko einer Endometriumhyperplasie bis hin zum Endometriumkarzinom besteht.

Indikationen und erhoffte Effekte

Nach den derzeit gültigen Leitlinien ist eine HRT nur bei klimakterischen Beschwerden in Form von Hitzewallungen, urogenitaler Atrophie, Inkontinenz, Depressionen oder Schlafstörungen mit entsprechend starkem Leidensdruck indiziert. Eine Osteoporose gilt derzeit nicht mehr als Indikation für eine HRT, da hier Alternativen in Form von Bisphosphonaten bestehen.

Mit einer HRT kann die Lebensqualität deutlich verbessert werden, es können klimakterische Beschwerden erfolgreich behandelt und eine urogenitale Atrophie positiv beeinflusst werden. Bei Durchführung einer HRT in der Prämenopause, zum Beispiel bei vorzeitigem Beginn der Wechseljahre oder bei Zustand nach Ovariectomie, führt die HRT zu einer Senkung des kardiovaskulären Risikos, zu einer positiven Beeinflussung des Lipidstoffwechsels und ist zur Osteoporoseprophylaxe geeignet (1). Diese Vorteile gelten grundsätzlich bis zu dem physiologischen Eintreten in die Menopause.

Problematischer und Gegenstand intensiver, zum Teil emotional geführter Diskussionen ist die HRT jenseits der Menopause, insbesondere die lang dauernde HRT.

HRT und kardiovaskuläres Risiko

Man ist derzeit der Meinung, dass eine HRT zur Primär- beziehungsweise Sekundärprävention einer koronaren Herzkrankheit nicht geeignet ist (2). Für die kardiovaskulären Effekte der HRT spielt offenbar der Zeitpunkt eine Rolle: Diese sind positiv bei Frauen unter 60 Jahren oder wenn die Menopause weniger als 10 Jahre zurückliegt und negativ bei Frauen über 70 Jahre beziehungsweise wenn seit der Menopause mindestens 20 Jahre vergangen sind (3). Eine HRT führt auch zu einer Erhöhung des Schlaganfallrisikos (RR = 1,44) bei Frauen ohne kardiovaskuläre Risiken (4). Liegen bereits Risikofaktoren vor, führt eine HRT weder zu einer Erhöhung noch zu einer Reduktion des Risikos. Das Risiko eines zerebralen Insults erhöht sich mit der Dauer der

Merksätze

- ❖ Mit einer HRT kann die Lebensqualität bei klimakterischen Beschwerden deutlich verbessert werden. Dieser Vorteil gilt grundsätzlich bis zum physiologischen Eintreten der Menopause.
- ❖ Problematisch ist die HRT jenseits der Menopause, insbesondere wenn sie lange dauert.
- ❖ Libidoverlust im höheren Alter hängt nicht mit einem Östrogen-, sondern mit einem Androgenmangel zusammen.

Anwendung. Durch eine HRT wird ebenfalls das Risiko venöser Thromboembolien erhöht (RR = 2,06) (5). Hierbei sollte jedoch auch beachtet werden, dass nach der WHI-Studie allein Lebensalter oder Adipositas ebenfalls mit einem vier- bis achtfach erhöhten Risiko venöser Thromboembolien verbunden sind (6). Offensichtlich führt die transdermale Applikation der HRT zu einer Reduktion des Risikos.

HRT und Brustkrebs

In der bis anhin grössten Studie zur HRT, der sogenannten WHI-Studie, konnte durch eine HRT im Vergleich zu Placebo eine signifikante Steigerung der Inzidenz von Mammakarzinomen von 30 in der Placebogruppe auf 38 pro 10 000 Frauen in der HRT-Gruppe beobachtet werden (7). Die alleinige Östrogengabe bei hysterektomierten Frauen führte jedoch zu einer signifikanten Reduktion des Risikos von 33 Mammakarzinomen pro 10 000 Frauen in der Placebogruppe auf 26 Mammakarzinome in der HRT-Gruppe (8). Es wurde als Konsequenz aus der WHI-Studie von 4 bis 6 zusätzlichen Mammakarzinomen pro 10 000 Frauen pro Jahr bei einer HRT über mehr als 5 Jahre ausgegangen. Die Risikoerhöhung ist jedoch offenbar erst bei einer Anwendungsdauer von 5 bis 10 Jahren zu beobachten. In der Diskussion untergegangen ist die Beobachtung, dass eine Östrogenmonotherapie offenbar zu einer Risikoreduktion führt (8). Die Weiterverbreitung der Ergebnisse der WHI-Studie hat zu einem Rückgang der HRT-Anwendung um 50 Prozent seit 2002 geführt (9). Gleichzeitig kam es 2002 auch zu einem Rückgang der Mammakarzinome, eine Beobachtung, von der man noch nicht genau beurteilen kann, ob sie auf eine Veränderung des Verordnungsverhaltens der HRT zurückzuführen ist.

HRT und Ovarialkarzinom

Im Unterschied zum Mammakarzinom führt eine Östrogenmonotherapie zu einer Erhöhung des Risikos, ein Ovarialkarzinom zu erleiden, während die kombinierte Gabe von Östrogen und Gestagen das Risiko nicht erhöht. Es ist von einer Risikoerhöhung um ein Ovarialkarzinom pro 2500 Frauen in 5 Jahren auszugehen (RR = 1,2) (10). Insbesondere die Daten bezüglich des Zusammenhangs zwischen HRT und Krebs haben zu der Empfehlung geführt, die Indikation zur HRT, insbesondere nach dem natürlichen Menopausenalter, streng zu stellen. Weiterhin sollte die Behandlungsdauer möglichst auf unter 5 Jahre begrenzt werden. Es bestehen jedoch keine Bedenken bei vorzeitigem Eintreten der Menopause.

HRT und Sexualität

Entgegen der landläufigen Meinung ist nicht der mit dem Eintritt in die Wechseljahre verbundene Verlust der Östrogene für den Libidoverlust der Frauen im höheren Lebensalter verantwortlich, sondern der Verlust der Androgene. Grundsätzlich bleibt die sexuelle Erlebnisfähigkeit der Frau bis ins hohe Alter erhalten, lediglich Dauer und Intensität des Orgasmus können vermindert sein. Der mit der Menopause einhergehende Östrogenverlust führt jedoch häufig zu lokalen Problemen wie Scheidenatrophie, gesteigerter Verletzbarkeit der Scheide oder Verlust der Lubrikationsfähigkeit. Erstaunlicherweise ist bei sexueller Erregung die Lubrikation

der Scheide bei jungen und alten Frauen identisch. Verkehr ohne Erregung ist jedoch nur bei jungen Frauen schmerzfrei möglich.

Der Verlust der Ovarialfunktion ist nicht gleichzeitig mit dem Verlust der Libido verbunden. Erst mit der Adrenopause und dem Verlust der Androgene, üblicherweise im Alter von 60 bis 65 Jahren, ist eine Reduktion der Libido zu verzeichnen. Frauen beenden epidemiologische Studien zufolge ihre sexuelle Aktivität im Durchschnitt zwischen 60 und 65 Jahren, Männer mit 68 Jahren (11).

Eine HRT hat keinen direkten Einfluss auf die Sexualität. Sie verbessert aber das subjektive Befinden, verbessert die Scheidenverhältnisse, die Scheidenatrophie verschwindet, der vaginale Blutfluss und die Sekretion erhöhen sich. Durch Östrogene ist jedoch keine Verbesserung der Libido zu erreichen. Eine HRT verbessert somit nicht die Sexualität, sondern lediglich ihre funktionelle Durchführbarkeit. Eine Libidosteigerung selbst ist nur durch Testosteronpflaster möglich.

Fazit

Es hat in den letzten 11 Jahren ein grundsätzlicher Meinungswechsel im Umgang mit der HRT stattgefunden. Bis zur Publikation der VMI-Studie wurde insbesondere von vielen Gynäkologen ein genereller Einsatz der HRT zur allgemeinen Gesundheitsprophylaxe empfohlen und damit die HRT gelegentlich auf die gleiche Ebene wie die Gabe von Schilddrüsenhormonen bei Schilddrüsenerkrankungen gestellt. In den ersten beiden Jahren nach der WHI-Studie fand dagegen eine Verunglimpfung der HRT statt, unter anderem wurde ihr angelastet, krebsauslösend zu sein. Das veranlasste viele Frauen und Gynäkologen, die HRT abzusetzen und klimakterische Beschwerden und andere Ausfallserscheinungen zu tolerieren.

Die derzeitige Lehrmeinung, die auch durch entsprechende S3-Leitlinien (1) abgesichert wird, lässt sich dahingehend zusammenfassen, dass die unbegründete HRT bei der beschwerdefreien Patientin im Sinne einer allgemeinen Gesundheitsprävention weiterhin aufgrund der vorliegenden Daten nicht gerechtfertigt ist. Die medizinisch indizierte HRT, beispielsweise aufgrund ausgeprägter klimakterischer Beschwerden, ist jedoch weiterhin möglich. Hierbei sollten möglichst niedrige Dosierungen gewählt und gelegentlich die Notwendigkeit einer Weiterführung der HRT durch Auslassversuche überprüft werden. ❖

Prof. Dr. med. Peter Mallmann

Direktor der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Universitätsklinik Köln

Kerpener Strasse 34, D-50931 Köln

E-Mail: peter.mallmann@uk-koeln.de

Interessenkonflikte: keine deklariert

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 14/2012. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor. Die Literaturangaben und der Abschnitt «HRT und kardiovaskuläres Risiko» wurden in Absprache mit dem Autor von der Redaktion ARS MEDICI aktualisiert.

Das Literaturverzeichnis ist zu finden unter www.arsmedici.ch.

Literatur:

1. S3-Leitlinien zur Hormonersatztherapie (HRT) in der Peri- und Postmenopause; AWMF 2009
2. Manson JE et al.: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349(6): 523–534.
3. Stute P: Östrogene und kardiovaskuläres Risiko. Wo stehen wir 10 Jahre nach der Women's Health Initiative? *ARS MEDICI* 2012; 101(21): 1148–1152.
4. Viscoli CM et al.: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345(17): 1243–1249.
5. Cushman M et al.: Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292(13): 1573–1580.
6. Canonico M et al.: Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227–1231.
7. Rossouw JE: Implications of recent clinical trials of postmenopausal hormone therapy for management of cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089: 444–453.
8. North American Menopause Society: Estrogen and progestin use in peri- and postmenopausal women. *Journal of The North American Menopause Society* 2007; 14(2): 168–182.
9. Li CI et al.: Relationship between menopausal hormone therapy and risk of ductal, lobular, and ductal-lobular breast carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(1): 43–50.
10. Danforth KN: A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *Br J Cancer* 2007; 96(1): 151–156.
11. Semmens JP: Sexuality. In: Buchsbaum HJ (ed): *The menopause*. Springer Berlin, Heidelberg, New York, Tokio. 1983. Seite 173.