
Konsensusempfehlungen zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause*

**Im Auftrag des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe**

Teilnehmer:

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
Prof. Dr. Wilhelm Braendle
Prof. Dr. Cosima Brucker
Prof. Dr. Martina Dören
Prof. Dr. Günter Emons
Prof. Dr. Franz Geithövel
Prof. Dr. Ludwig Kiesel
Dr. Klaus König
Irmgard Naß-Griegoleit
Prof. Dr. Olaf Ortmann (federführend)
Prof. Dr. Thomas Rabe
Prof. Dr. Eberhard Windler

Konsensustreffen 20.12.02, Hamburg

* Die Empfehlungen ergeben sich aus der Einschätzung des derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstands durch die Mitglieder des Konsensuskomitees. Basierend auf neuen Erkenntnissen werden sie regelmäßig aktualisiert.

Die Hormontherapie (HT) mit Östrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause gehört zu den am häufigsten eingesetzten medikamentösen Behandlungsverfahren in der gynäkologischen Praxis. Der Nutzen der HT zur Behandlung vasomotorischer Symptome ist unumstritten. Sowohl zu weiteren Nutzen als auch zu den Risiken der HT liegt eine große Anzahl von Studien vor. Bei dem überwiegenden Anteil handelt es sich um Beobachtungsstudien. In den letzten Jahren wurden prospektive, randomisierte, plazebokontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCTs) durchgeführt. Letztere haben Zweifel an manchen präventiven Wirkungen einer langfristigen HT aufkommen lassen aber auch positive und präventive Effekte bestätigt bzw. erstmals gezeigt. Anlass für diesen Konsensus gaben die im Juli 2002 publizierte Daten aus der Women's Health Initiative (WHI), der größten derzeit publizierten RCT. In dieser Studie wurde die Gabe von Plazebo mit der von 0,6 mg konjugierten equinen Östrogenen und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat verglichen. Die Hormone wurden kombiniert kontinuierlich verabreicht. Der Sinn dieses Konsensus besteht in einer kurzen Darstellung des Kenntnisstandes sowie der Formulierung von Empfehlungen für den praktischen Umgang mit der HT.

Das klimakterische Syndrom

Randomisierte kontrollierte klinische Studien haben gezeigt, dass Östrogene vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche reduzieren können. Dieser Effekt wird durch orale Östrogengaben (konjugierte Östrogene, Östradiolvalerat, mikronisiertes Östradiol) sowie durch transdermal, intranasal oder intravaginal appliziertes Östradiol erreicht. Gestagene (20 mg Medroxyprogesteronacetat, 20 mg Megestrolacetat jeweils per os pro Tag) können Hitzewallungen reduzieren, wenn auch in geringerer Masse als Östrogene. Östrogene können zu einer Verbesserung von kognitiven Funktionen wie Erinnerungsvermögen und Vigilanz führen, allerdings nur bei Frauen, die klimakterische Symptome aufweisen.

Urogenitalatrophie

Die orale, transdermale sowie lokale Applikation von Östrogenen führt zu einer Minderung der Urogenitalatrophie und ihrer Symptome wie beispielsweise Dyspareunien, Trockenheit der Scheide und Juckreiz. Die vaginale Applikation scheint besser wirksam zu sein als die orale oder parenterale. Eine Verbesserung der Harninkontinenz durch Gabe einer HT ist nicht belegt.

Osteoporose

In RCTs konnte gezeigt werden, dass die HT in der Lage ist, den Knochenmasseverlust postmenopausaler Frauen zu reduzieren. Bereits niedrige Dosen (0,3 mg konjugierte Östrogene; 0,5 mg oral oder 25 µg transdermal appliziertes 17-β-Östradiol) sind wirksam. In einer großen Anzahl von epidemiologischen Studien konnte eine Reduktion der Frakturinzidenz durch eine HT gezeigt werden.

Die WHI-Studie ist die erste RCT, die gezeigt hat, dass eine HT in der Primärprävention zur Reduktion von Schenkelhalsfrakturen führt [Hazard Ratio (HR) 0,66; 95 % KI 0,45– 0,98; entsprechend 10 (Hormongruppe) versus 15 Frakturen (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr]. Die Reduktion für Wirbelkörperfrakturen lag in der gleichen Größenordnung

(9 versus 15 Frakturen in der Hormon- bzw. Plazebogruppe). In der Heart Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS) konnte keine Frakturdektion gezeigt werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Zahlreiche umfangreiche und langjährige Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass HT-Anwenderinnen sowohl in der Primär- als auch Sekundärprävention eine geringere Rate koronarer Ereignisse haben. Diese Studien zeigten aber auch, dass Frauen die Hormone anwendeten, sich deutlich von denen ohne HT hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren, medizinischer, demografischer und sozioökonomischer Variablen unterschieden. Im Gegensatz zu früheren Metaanalysen ohne Adjustierung konnte bei Berücksichtigung der o. a. Faktoren kein protektiver Effekt einer HT nachgewiesen werden. Weder die WHI-Studie noch die HERS konnte einen protektiven Effekt auf die koronare Herzkrankheit nachweisen. In der WHI-Studie fand sich ein erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen [HR 1,29; 95% KI 1,02-1,63; entsprechend 37 (Hormongruppe) versus 30 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr]. Die durch koronare Herzerkrankungen bedingte Mortalität war bei den HT-Anwenderinnen nicht erhöht. Die HERS sowie die ESPRIT-Studie (Monotherapie mit Östradiolvalerat) haben gezeigt, dass die HT nicht zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse geeignet ist.

Zerebrale Insulte

Eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien zeigte einen signifikanten Anstieg von zerebralen Insulten bei Anwenderinnen einer HT. Dies war unabhängig davon, ob die HT gegenwärtig oder zu einem früheren Zeitpunkt eingenommen wurde. In der WHI-Studie fand sich ein erhöhtes Risiko für zerebrale Insulte bei HT-Anwenderinnen [HR 1,41; 95 % KI 1,07–1,85; entsprechend 29 (Hormongruppe) versus 21 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr], es zeigte sich keine statistisch signifikante Erhöhung der Insulte mit tödlichem Ausgang. In der HERS war kein signifikant erhöhtes Risiko für Schlaganfälle vorhanden.

Thromboembolische Erkrankungen

Die Anwendung einer HT führt zu einem gesteigerten Risiko für thromboembolische Ereignisse. Das Risiko ist am höchsten im ersten Jahr der Anwendung. Diese Aussage stützt sich sowohl auf Metaanalysen überwiegend von Beobachtungsstudien sowie die Daten der WHI-Studie und der HERS. Das relative Risiko (RR) steigt um den Faktor 2 bis 3. In der WHI-Studie war die HR 2,11 (95 % KI 1,58 – 2,82), entsprechend 34 (Hormongruppe) versus 16 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr.

Gallenblasen- und Gallenwegserkrankungen

Eine Reihe von Beobachtungsstudien konnte ein erhöhtes Risiko für die Cholezystitis bei HT-Anwenderinnen nachweisen. In der HERS wurde eine erhöhte Rate an operativen Eingriffen wegen Gallenwegserkrankungen bei HT-Anwenderinnen gefunden. Angaben aus der WHI-Studie liegen derzeit nicht vor.

Mammakarzinom

Verschiedene Metaanalysen von Beobachtungsstudien ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Eine Re-Analyse der bis 1997 verfügbaren Studien zeigte, dass die jährliche Erhöhung des RR für die Diagnose eines Mammakarzinoms bei Frauen, die eine HT durchführten oder 1 – 4 Jahre zuvor beendet hatten, 1,023 betrug (95 % KI 1,011–1,036). Das RR war bei den Frauen, die gegenwärtig für mindestens 5 Jahre, im Mittel 11 Jahre, eine Hormontherapie angewendet hatten 1,35 (95 % KI 1,21–1,49). Die Re-Analyse bezog ganz überwiegend Studien mit konjugierten equinen Östrogenen als Monotherapie (ohne Gestagen) und im Mittel 2-jähriger Anwendungsdauer ein. Seit 1997 publizierte Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zeigten, dass die zusätzliche Gabe von Gestagenen im Rahmen einer HT das Mammakarzinomrisiko möglicherweise stärker erhöht als die alleinige Östrogen-therapie. In der WHI-Studie fand sich eine HR von 1,26 nach im Mittel 5,2-jähriger Einnahmezeit der HT [95 % KI 1,00–1,59; 38 (Hormongruppe) versus 30 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr]. In der HERS wurde eine nichtsignifikante Erhöhung des Risikos nach im Mittel 4,1-jähriger Therapie gefunden. Derzeit gibt es keinen Anhalt für eine Erhöhung des brustkrebsbedingten Mortalitätsrisikos.

Endometriumkarzinom

Die alleinige Östrogengabe führt zu einem deutlich erhöhten Risiko für Endometriumkarzinome. Das Risiko ist abhängig von der Dauer der Therapie und der Östrogen-dosis. Nach Langzeiteinnahme (>10 Jahre) steigt das Risiko auf das 8-10-fache. Bei einer sequentiellen Östrogen-Gestagengabe sollte daher mindestens für 10 Tage pro Behandlungsmonat, besser 12 - 14 Tage, ein Gestagen angewendet werden. Selbst bei einer regelmäßigen, monatlichen, bis zu 16-tägigen Gestagenanwendung zusätzlich zur Östrogen-therapie kann eine geringe Erhöhung des RR bei Langzeithormontherapie nach der derzeitigen Datenlage nicht völlig ausgeschlossen werden. Die kombiniert kontinuierliche Gabe von Östrogenen und Gestagenen führt weder zu einem erhöhten noch zu einem geringeren Risiko für das Endometriumkarzinom. Sowohl in der WHI-Studie als auch in der HERS, in denen jeweils die gleiche kombiniert kontinuierliche HT angewendet wurde, blieb das Endometriumkarzinomrisiko unbeeinflusst [WHI: HR 0,83, 95 % KI 0,47–1,47; 5 (Hormongruppe) bzw. 6 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen] .

Kolorektale Karzinome

Anwenderinnen einer HT hatten in etlichen Beobachtungsstudien ein reduziertes Risiko, an einem Kolonkarzinom zu erkranken. Der Effekt konnte auch in der WHI-Studie mit einem ähnlichen Ausmaß der Risikoreduktion gezeigt werden [HR für kolorektale Karzinome 0,63; KI 0,43-0,92, 10 (Hormongruppe) versus 16 Ereignisse (Plazebogruppe) / 10.000 Frauen / Anwendungsjahr].

Ovarialkarzinom

Daten aus Beobachtungsstudien erbrachten unterschiedliche Resultate zur Wirkung der HT auf das Ovarialkarzinomrisiko. Jüngere Kohortenstudien zeigten ein erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom bei mehr als 10-jähriger Anwendung einer Östrogen-therapie. Aus RCTs liegen bisher keine Daten vor.

Alzheimer Erkrankung

Die ganz überwiegende Mehrheit der Beobachtungsstudien legt eine Reduktion der Alzheimer Erkrankung nahe. Die Qualität der Studien ist nicht ausreichend, um zum jetzigen Zeitpunkt eine eindeutige Aussage zu treffen. In der WHI-Studie sind Kognition bzw. Entwicklung von M. Alzheimer keine primären Endpunkte. In der HERS konnte kein positiver Effekt auf kognitive Partialfunktionen gezeigt werden.

Sonstiges

Die Wirksamkeit einer HT zur Verlangsamung oder Vermeidung verschiedener natürlicher Alterungsprozesse ist durch RCTs nicht gesichert.

Empfehlungen für die Anwendung der HT

Eine HT im Klimakterium und in der Postmenopause darf nur bei bestehender zugelassener Indikation eingesetzt werden.

Eine Nutzen-Risiko-Abwägung und Entscheidung zur Therapie muss gemeinsam mit der ratsuchenden Frau erfolgen. Diese muss jährlich überprüft werden.

Die HT ist die wirksamste medikamentöse Behandlungsform vasomotorischer Symptome. Damit assoziierte klimakterische Symptome können verbessert werden.

Die vaginale, orale oder parenterale Gabe von Östrogenen ist zur Therapie und Prophylaxe der Urogenitalatrophie geeignet.

Bei nichthysterektomierten Frauen muss die systemische Östrogentherapie mit einer ausreichend langen Gabe von Gestagenen (mind. 10 Tage pro Monat) in suffizienter Dosierung kombiniert werden.

Hysterektomierte Frauen sollten nur eine Monotherapie mit Östrogenen erhalten.

Die Östrogendosis sollte so niedrig wie möglich gewählt werden.

Derzeit besteht keine ausreichende Evidenz für die Bevorzugung bestimmter für die HT zugelassener Östrogene oder Gestagene bzw. ihrer unterschiedlichen Darreichungsformen.

Die HT ist zur Prävention der Osteoporose und osteoporosebedingter Frakturen geeignet. Dazu wäre allerdings eine Langzeitanwendung erforderlich, die mit potentiellen Risiken verbunden ist.

Die HT ist nicht zur Primär- bzw. Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit und des Schlaganfalls geeignet.

Literatur

(RCTs und Metaanalysen / strukturierte Reviews)

Beral V, Banks E, Reeves G.

Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002;360:942-4.

Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, Agarwal SK, Hulley S, Foxman B; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group.

Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors.

Obstet Gynecol 2001;98:1045-52.

Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda, D, Birgerson, L.

Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee.

Obstet Gynecol 1998;92:722-7.

Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T; The HERS Research Group.

Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001;97:116-20.

Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D.

Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis.

Obstet Gynecol 1995;85:304-13.

Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al., for the Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS) Research Group.

Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study follow-up (HERS II).

JAMA 2002;288:49-57.

Grimes DA, Lobo RA.

Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy.

Obstet Gynecol 2002;100:1344-53.

Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, for the Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS) Research Group.

Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women.

JAMA 1998;280:605-13.

Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W et al., for the Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS) Research Group.

Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy.

JAMA 2002;288:58-66.

Humphrey LL, Chan BKS, Sox HC.

Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Int Med* 2002;137:273-84.

Lacey JV, Mink PJ, Lubin JI, Sherman ME, Troisi R, Hartge P et al.
Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer.
JAMA 2002;288:334-41.

Lethaby A, Farquhar S, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D.
Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding
(Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2000 (2);CD 000402

MacLennan A, Lester S, Moore V et al.
Oral replacement therapy versus placebo for hot flushes. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001
(1); CD 002978

MacLennan A, Lester S, Moore V et al.
Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: a systematic review.
Climacteric 2001;4:58-74.

Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD.
Postmenopausal hormone replacement therapy.
JAMA 2002;288:872-81.

Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ.
Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women.
JAMA 2001;285:1460-5.

The ESPRIT team.
Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial.
Lancet 2002;360:2001-8.

The Women's Health Initiative Study Group.
Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study.
Controlled Clinical Trials 1998;19:61-109.

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.
Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the
Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial.
JAMA 2002; 288:321-33.