

HORMONERSATZTHERAPIE ZUR BEHANDLUNG KLIMAKTERISCHER BESCHWERDEN

PROF. DR. MED. THOMAS RÖMER, EVANGELISCHES KLINIKUM KÖLN WEYERTAL

VNR: 2760909008737610016 | Gültigkeit: 15.07.2019 – 15.07.2020

1. EINLEITUNG

Jedes Jahr haben etwa 25 Millionen Frauen weltweit [Schneider und Birkhauser 2017] und davon etwa 450.000 Frauen in Deutschland ihre letzte funktionelle Blutung und erreichen somit die Menopause [Regidor 2014]. Das durchschnittliche Alter der Frauen beträgt dabei 51 Jahre. Mit der steigenden Lebenserwartung verbringen Frauen so etwa ein Drittel ihrer Lebenszeit nach der Menopause [Al-Azzawi und Palacios 2009]. Ursache für die Menopause ist die vollständige Erschöpfung der Ovarialfollikel und damit einhergehend der Ovarialfunktion, sodass es zu einer Umstellung des hormonellen Milieus kommt [Kuhl 2003]. Bereits während der Prämenopause, die den Zeitraum zwischen dem 40. Lebensjahr und dem Klimakterium beschreibt, nimmt die Fertilität ab und erste hormonelle Veränderungen treten auf: die Progesteron-Werte während der Lutealphase beginnen zu sinken und die Konzentration des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) ist leicht erhöht [Bacon 2017, Kuhl 2003]. Das Klimakterium, auch Perimenopause genannt, umfasst die jeweils etwa einjährigen Zeiträume vor und nach der eigentlichen Menopause [Kaufmann et al. 2013] und ist mit starken Schwankungen der FSH-, LH(luteinisierendes Hormon)- und Östradiolspiegel verbunden [Kuhl 2003]. Die Postmenopause beginnt defini-

tionsgemäß nach einer zwölfmonatigen Amenorrhö und ist durch hohe FSH- und LH-Werte sowie einen Östrogenmangel gekennzeichnet [Kuhl 2003]. Insbesondere aufgrund dieses Östrogenmangels kann die (Post-)Menopause mit einer Vielzahl an Symptomen einhergehen, welche die Lebensqualität der Frauen stark einschränken können. Mithilfe einer Hormonersatztherapie (HRT) ist es möglich, die Symptome zu lindern und langfristigen Folgen entgegenzuwirken. Dabei spielt eine sorgfältige Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses sowie der Zeitpunkt der Behandlung eine bedeutende Rolle. So stellen akute Beschwerden während der normalen und späten Menopause (> 55. Lebensjahr) eine Indikation für die HRT dar. Ebenso kann sie u. a. zur Vermeidung eines Knochenverlusts bei früher (40. – 45. Lebensjahr) und vorzeitiger (< 40. Lebensjahr) Menopause eingesetzt werden, sofern keine Kontraindikation besteht.

Die vorliegende *Continuing Medical Education* (CME) soll einen Überblick über die verschiedenen Substanzen und Darreichungsformen der HRT verschaffen, konkrete Anwendungsempfehlungen zusammenfassen und über die Wirksamkeit und Sicherheit der HRT informieren.

2. KLIMAKTERISCHE SYMPTOME

Symptome, die während des Klimakteriums und darüber hinaus auftreten können, sind in ihrer Anzahl und Ausprägung sehr variabel. Es wird geschätzt, dass lediglich ein Drittel der Frauen beschwerdefrei ist, wohingegen ein Drittel der Frauen geringe Beschwerden hat und ein Drittel der Frauen behandlungsbedürftig ist.

Am besten untersucht sind **vasomotorische Symptome** wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche, von denen etwa 75 – 85 % der Frauen betroffen sind [Freeman et al. 2014, Santoro et al. 2015]. Erstere äußern sich durch ein plötzliches Hitzegefühl im Gesicht und Oberkörper, das sich auf den gan-

zen Körper ausbreiten kann und in der Regel für zwei bis vier Minuten anhält. Die Häufigkeit, mit der Hitzewallungen auftreten, reicht von ein- bis zweimal pro Tag bis hin zu mehreren pro Stunde [Bacon 2017]. Vasomotorische Symptome beeinflussen verschiedene Lebensbereiche der betroffenen Patientinnen. So berichteten 82 % der Teilnehmerinnen einer großen populationsbasierten Studie in den USA von einer Abnahme der Schlafqualität und jeweils ca. 69 % von einer Beeinträchtigung der Konzentration, Stimmung und Lebensqualität [Santoro et al. 2015, Williams et al. 2009]. Ohne Behandlung halten vasomotorische Beschwerden bei 80 % der Frauen über ein Jahr an und verschwinden in der Regel erst

nach vier bis fünf Jahren [Bacon 2017]. Eine Meta-Analyse zeigte jedoch, dass bei etwa 10 % von 35.445 untersuchten Frauen bis zu zwölf Jahre nach der Menopause noch vasomotorische Symptome auftraten [Politi et al. 2008].

Ein prominentes **urogenitales Symptom** der Peri- und Postmenopause ist die vaginale Trockenheit, die zu Dyspareunie (Schmerzen beim Geschlechtsverkehr) sowie Juckreiz und einem unangenehmen Gefühl auch bei Alltagsaktivitäten führen kann. Des Weiteren bedingen die sinkenden Östrogenspiegel atrophische Veränderungen der Vagina und Vulva, u. a. eine Verdünnung des Epithels sowie einen Verlust der Elastizität. Diese Symptome treten bei 20 % der Frauen bereits während der frühen oder späten Perimenopause auf, doch die meisten Beschwerden entwickeln sich in der Regel drei Jahre nach der Menopause [Bacon 2017]. Im Gegensatz zu vasomotorischen Symptomen kommt es ohne Behandlung nicht zu einer Verbesserung der vaginalen Atrophie. Da Östrogenrezeptoren auch in der Urethra und Harnblase exprimiert werden, kann der Östrogenmangel darüber hinaus zu Inkontinenz und Dysurie führen [Santoro et al. 2015].

Während der Perimenopause sind Frauen zudem besonders gefährdet, **psychische Beschwerden** wie Stimmungslabilität, depressive Verstimmungen und Reizbarkeit zu entwickeln. So haben Frauen ohne vorhergehende Depressionen in dieser Zeit im Vergleich zur Prämenopause ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko, eine depressive Phase zu erleben [Santoro et al. 2015]. Zudem ist die Stärke der depressiven Symptome größer als in der Prämenopause [de Kruijff et al. 2016].

Weitere klimakterische Symptome umfassen **sexuelle Probleme** wie eine verminderte Libido und **Schlafstörungen**.

Zwar nimmt die Schlafqualität mit dem Alter generell ab, doch die Menopause kann zusätzliche Schlafstörungen hervorrufen. So berichten 40 – 60 % der Frauen während der Peri- und Postmenopause von Schlafstörungen, wobei nächtliches Erwachen zu den häufigsten Beschwerden zählt [Cintron et al. 2017].

Die hormonelle Umstellung, die im Rahmen der Menopause erfolgt, kann auch Langzeitfolgen verursachen. Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist nach der Menopause unabhängig vom Alter erhöht. Zudem kann die beschleunigte Knochenresorption bei gleichbleibendem Knochenaufbau nach der Menopause in einer Osteoporose münden. Der während der späten Menopause und in den Jahren danach auftretende Knochenschwund kann bis zu 20 % des lebenslangen Knochenverlusts ausmachen [Bacon 2017, Hadji et al. 2013].

Die Diagnose der Peri- und Postmenopause erfolgt üblicherweise anhand klinischer Parameter, die im Zuge einer gründlichen Anamnese erfasst werden [DGGG 2018]. Ist die Patientin in einem entsprechenden Alter und leidet unter typischen Beschwerden wie Hitzewallungen, Schlafstörungen oder vaginaler Trockenheit, ist das Klimakterium sehr wahrscheinlich. In einem Gespräch lassen sich andere Ursachen der angegebenen Symptome häufig sicher ausschließen. Nach einer mehr als zwölf Monate andauernden Amenorrhö gilt die Menopause als bestätigt.

Eine hormonelle Diagnostik, vor allem die Bestimmung des FSH, ist nur bei Frauen zwischen 40 und 45 Jahren mit klimakterischen Beschwerden oder bei Frauen unter 40 Jahren mit Hinweis auf eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz anzuraten [DGGG 2018].

3. SUBSTANZEN UND DARREICHUNGSFORMEN DER HORMONERSATZTHERAPIE

Mithilfe der HRT lassen sich Beschwerden, welche sich aus der Veränderung der endogenen Hormonsituation, insbesondere dem zunehmenden Östrogenmangel, ergeben, effektiv lindern. Grundlage der HRT in der Menopause ist die Behandlung mit Östrogenen. Ein Gestagenzusatz dient primär der Vermeidung der endometrialen Hyperproliferation bei nicht-hysterektomierten Frauen [DGGG 2009, Mueck und Seeger 2011]. Als Alternative zur klassischen Hormontherapie steht

außerdem Tibolon zur Verfügung. Das synthetische Steroid besitzt neben einer östrogenen und gestagenen zusätzlich eine leicht androgene Wirkung [Albertazzi et al. 1998]. Für die HRT kann zwischen verschiedenen Darreichungsformen der Hormonpräparate gewählt werden: oral, vaginal oder transdermal. Die in Deutschland für die Östrogen-Monotherapie zugelassenen Applikationsformen und Dosierungen sind in Tabelle 1 aufgeführt [Schaudig und Schwenkhagen 2016].

Tabelle 1: Für die Östrogen-Therapie zugelassene Präparate; modifiziert nach [Schaudig und Schwenkhagen 2016].

	Oral	Vaginal	Transdermal/perkutan
Konjugierte Östrogene	0,3 – 0,625 mg	–	–
Östradiolvalerat	1 – 2 mg	–	–
Östradiol	0,5 – 2 mg	Vaginalring (7,5 µg/Tag) Vaginaltabletten (25 µg)	Pflaster (25 – 100 µg/Tag) Gel (0,5 – 3 mg) Spray (1,53 – 4,59 mg)
Östriol	–	0,03 – 0,5 mg als Ovula, Creme und Suppositorien	–

Tabelle 2: Für die HRT einsetzbare Gestagene; modifiziert nach [Mueck und Seeger 2011].

	Oral (Tagesdosis bei sequenzieller Hormontherapie)*	Transdermal (Tagesdosis bei sequenzieller Hormontherapie)*
Progesteron und Progesteron-Derivate	Progesteron 200 mg Medroxyprogesteronacetat 5 mg Medrogeston 5 mg Dydrogesteron 10 mg Cyproteronacetat 1 mg Chlormadinonacetat 2 mg	–
19-Nortestosteron-Derivate	Norethisteronacetat 1,0 mg Norethisteron 0,7 mg Levonorgestrel 0,15 mg Dienogest [#] 2 mg	Norethisteronacetat 0,25 mg Levonorgestrel 0,01 mg
Spironolacton-Derivate	Drospirenon [#] 2 mg	–

*Die Dosierung des jeweiligen Gestagens ist abhängig vom gewählten Therapieschema. Sowohl bei freier Kombination mit einem Östrogen-Präparat als auch in Kombinationspräparaten gilt die aufgeführte Dosis für die sequenzielle Therapie bei einer mindestens zehn Tage andauernden Applikation. Bei einer kontinuierlichen Gabe ist in der Regel nur eine halb so hohe Dosierung des Gestagens notwendig.

[#]Nur in kontinuierlich kombinierten Präparaten erhältlich (2 mg/Tag).

Bei der Östrogen-Monotherapie kann auf alle drei Darreichungsformen zurückgegriffen werden. Die meisten Gestagene werden im Rahmen der HRT hingegen nur oral oder transdermal appliziert. Eine Übersicht über die in der HRT eingesetzten Gestagene gibt Tabelle 2 [Mueck und Seeger 2011].

Die Art der Applikation wird vor allem vom Risikoprofil der Patientin bestimmt. In vielen Fällen ist der transdermalen HRT der Vorzug zu geben, da vor allem das Thromboserisiko bei dieser Applikationsform im Gegensatz zu einer oralen HRT nicht erhöht zu sein scheint [DGGG 2018, Sweetland et

al. 2012]. Dieser Vorteil der transdermalen Anwendung ist durch die per se niedrigere Gesamtdosierung begründet. Durch die Umgehung des hepatischen *First-Pass*-Effekts wird ein ungünstiger Einfluss auf die Hämostase vermieden [Kuhl 2005, Schaudig und Schwenkhagen 2016]. Für Patientinnen mit Adipositas, einem erhöhten Schlaganfall- und Myokardinfarktrisiko und Raucherinnen ist daher die transdermale Anwendung zu wählen. Ebenso sollte bei bestehenden Gallenblasenerkrankungen auf diese Applikationsform zurückgegriffen werden [Schaudig und Schwenkhagen 2016].

FALLBEISPIEL 1: TRANSDERMALE HRT

Bei einer 53-jährigen Patientin (Menopause vor 20 Monaten) bestehen Hitzewallungen und Stimmungsschwankungen. Zwischenzeitliche Therapieversuche mit Phytoöstrogenen zeigten keinen Erfolg. Die Patientin hat bis vor drei Jahren zur Kontrazeption eine Desogestrelpille angewendet. Die gynäkologische Untersuchung ist unauffällig. Die sonografische Endometriumdicke beträgt 4 mm. Die zytologische Diagnostik ergibt einen Pap II und die Mammografie ist unauffällig. Der Blutdruck beträgt 115/80 mmHg. Die Patientin gibt an, 15–20 Zigaretten pro Tag zu rauchen. Der *Body-Mass-Index* (BMI) beträgt 27 kg/m². Seit fünf Jahren ist ein *Diabetes mellitus* Typ 2 bekannt, der diätetisch gut eingestellt ist. Es bestehen außerdem gelegentlich Schlafstörungen sowie eine geringe Varikosis. Es wird mit der Patientin eine transdermale HRT mit oralem Progesteron besprochen. Aufgrund der doch stärkeren Beschwerden (15 Hitzewallungen pro Tag) wird mit zwei Sprühstößen Östradiolspray begonnen, dazu erhält die Patientin 200 mg Progesteron kontinuierlich, da die Patientin auch weiter blutungsfrei sein möchte. Nach drei Monaten sind die Hitzewallungen von zehn bis 15 pro Tag auf zwei bis drei reduziert. Das Progesteron wird gut vertragen. Es besteht etwas Müdigkeit, sodass empfohlen wird, das Progesteron am Abend einzunehmen. Nach sechs Monaten bestehen keine Hitzewallungen mehr. Sowohl der Schlaf als auch die Libido sind verbessert. Die sonografische Endometriumdicke beträgt 2,5 mm und die Patientin ist blutungsfrei.

Begründung des Vorgehens:

Bei der Patientin ist aufgrund der Risikosituation (Diabetes, Nikotinabusus, Varikosis, Übergewicht) eine transdermale Östrogen-Therapie in Kombination mit einem stoffwechselneutralen Gestagen (Progesteron) zu bevorzugen. Die HRT behandelt die vegetativen Symptome und verbessert somit auch insgesamt die Stoffwechselsituation. Das Progesteron hat zusätzliche positive Effekte auf die Schlafstörungen. Bei auftretenden Blutungsstörungen ist auch eine vaginale Applikation des Progesterons (*Off-label-Anwendung*) möglich, da dies eine noch stärkere Endometriumprotektion hat.

Eine orale Anwendung ist für solche Patientinnen geeignet, die gleichzeitig eine kontrazeptive Wirkung wünschen (*Off-label-Anwendung*). Zudem ist diese Darreichungsform vorteilhaft für Frauen, die zu allergischen Hautreaktionen neigen oder unter bestimmten Stoffwechselstörungen leiden. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang der günstige Ein-

fluss bei Hypercholesterinämie: während die Konzentration des *High-density*-Lipoprotein-Cholesterins durch orales Östrogen erhöht wird, sinkt das *Low-density*-Lipoprotein-Cholesterin. Bei transdermaler Applikation ist dieser Effekt eher gering [Kuhl 2005].

FALLBEISPIEL 2: ORALE SUBSTITUTION

Eine 48-jährige Patientin leidet unter rezidivierenden perimenopausalen Blutungsstörungen. Alle acht Wochen treten für vier bis sechs Tage unerwartete Blutungen auf. Es bestehen außerdem immer wieder Hitzewallungen (sechs- bis achtmal täglich). Die Patientin hat einen BMI von 23 kg/m². Der Blutdruck beträgt 120/80 mmHg. Thromboembolische Risikofaktoren liegen nicht vor. Die Patientin wünscht eine Behandlung sowohl der Blutungsstörungen als auch der Hitzewallungen sowie eine zusätzliche Kontrazeption. Es wird eine HRT mit einem Kombinationspräparat mit 1 mg Östradiol und 2 mg Dienogest begonnen. In den ersten zwei Monate treten noch an ca. zehn Tagen Spottings auf. Nach drei Monaten bestehen keinerlei Blutungen und keine Hitzewallungen mehr. Die sonografische Endometriumdicke beträgt 3 mm. Die Patientin wird darüber aufgeklärt, dass durch die tägliche Einnahme von 2 mg Dienogest (entspricht der doppelten Ovulationshemmdosis) auch eine kontrazeptive Sicherheit besteht (*Off-label-Anwendung*).

Begründung des Vorgehens:

Zur Therapie der perimenopausalen Blutungsstörungen sind gestagenbetonte Präparate mit endometriumpotenten Gestagenen zu bevorzugen. Bei entsprechender Dosierung des Gestagens im Präparat (doppelte Ovulationshemmdosis) besteht auch eine kontrazeptive Sicherheit (*Off-label-Anwendung*).

Neben dem günstigeren Nebenwirkungsprofil der transdermalen gegenüber einer oralen HRT sprechen auch die physiologische Simulation der Östradiol-Sekretion und die gleichmäßigen Östrogenspiegel für diese Form der Anwendung [Morton et al. 2009]. Sollen lediglich lokale Symptome, sprich die vulvovaginale Atrophie, behandelt werden, sind vaginale Darreichungsformen zu bevorzugen [Schaudig und Schwenkhagen 2016].

Als Alternative zur Östrogen-Gabe ist das synthetische Steroid Tibolon verfügbar, das zusätzlich eine ausgeprägte Androgenwirkung besitzt. Somit kann es vor allem bei Frauen mit Libidostörung oder Frauen nach Zustand mit schwerer Endometriose wertvoll sein [Moen et al. 2010, Mueck und Seeger 2011, Schaudig und Schwenkhagen 2016].

4. ANWENDUNGSEMPFEHLUNGEN

Die HRT stellt die derzeit wirksamste Möglichkeit dar, klimakterische Symptome zu lindern [MacLennan et al. 2004, Schaudig und Schwenkhagen 2016]. Die Konsultationsfassung der aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) empfiehlt, allen Frauen mit vasomotorischen Beschwerden nach Aufklärung über den möglichen kurz- und langfristigen Nutzen und die Risiken eine HRT anzubieten [DGGG 2018]. Wird die HRT innerhalb des „*window of opportunity*“ begonnen, so überwiegt der Nutzen dem Risiko der Behandlung [Davey 2018]. Demnach sollte die HRT innerhalb der ersten zehn Jahre nach der Menopause und somit möglichst vor Ende des 60. Lebensjahrs starten. Bei entsprechender Indikation ist ein früher Behandlungsbeginn insbesondere hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos ideal [Schierbeck et al. 2012]. Abhängig davon, ob die Behandlung bereits in der Prä- oder Perimenopause oder erst

in der Postmenopause begonnen wird und ob die Patientin hysterektomiert wurde, liegen der HRT unterschiedliche Therapieschemata zugrunde (siehe Abb. 1, Seite 7).

Bei hysterektomierten Frauen können die durch Östrogenmangel hervorgerufenen Symptome mit einer Östrogen-Monotherapie behandelt werden [DGGG 2018]. Ein Gestagenzusatz ist bei Patientinnen ohne Uterus in der Regel nicht notwendig. An eine Kombination aus Östrogen und Gestagen ist allerdings dann zu denken, wenn die Patientin unter Endometriose oder Symptomen einer stark schwankenden ovariellen Aktivität wie Mastodynie oder Zysten leidet. Auch falls bestimmte Substanzeigenschaften der Gestagene genutzt werden sollen, kann der Einsatz bei hysterektomierten Frauen in Betracht kommen, allerdings unter Berücksichtigung des individuellen Mammakarzinomrisikos [Mueck und

HYSTEREKTOMIERTE FRAUEN: ÖSTROGEN KONTINUIERLICH



PRÄMENOPAUSE: ÖSTROGEN ZYKLISCH, GESTAGEN SEQUENZIELL



PERIMENOPAUSE: ÖSTROGEN KONTINUIERLICH, GESTAGEN SEQUENZIELL



POSTMENOPAUSE: ÖSTROGEN KONTINUIERLICH, GESTAGEN KONTINUIERLICH



Abbildung 1: Therapieschemata der Hormontherapie; modifiziert nach [DGGG 2009, Mueck und Seeger 2011].

Seeger 2011, Schaudig und Schwenkhagen 2016]. Beispielsweise kann oral verabreichtes Progesteron Schlafstörungen regulieren [Copinschi et al. 2011]. Gestagene mit antiandrogener Partialwirkung wie Dienogest, Drospirenon, Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat können bei Androgenisierungsscheinungen eingesetzt werden.

Für nichthysterektomierte Frauen ist die Gabe eines Gestagens im Zuge der HRT hingegen obligat, um das Risiko einer Endometriumhyperplasie, respektive eines Endometriumkarzinoms, zu mindern [DGGG 2009]. In der Perimenopause sowie in den ersten Jahren der Postmenopause erfolgt der Gestagenzusatz sequenziell mit dem Ziel der Regulierung von Blutungsstörungen. Auf die Östrogenphase, in der das Endo-

FALLBEISPIEL 3: ÖSTROGEN-MONOTHERAPIE

Die 48-jährige Lehrerin leidet unter Hitzewallungen und Schlafstörungen. Die Hitzewallungen treten zwischen 15- und 20-mal täglich auf. Vor zehn Jahren hatte die Patientin eine laparoskopisch suprazervikale Hysterektomie. Seitdem bestehen keine Blutungen mehr. Die gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen einschließlich Mammografie sind unauffällig. Die zytologische Diagnostik ergibt einen Pap II. Die Vaginalsonografie zeigt beidseitig unauffällige Ovarien sowie eine Cervix von 2,8 cm ohne Nachweis von Restendometrium. Des Weiteren ist seit zwei Jahren eine *Colitis ulcerosa* bekannt, die allerdings seit zwei Jahren keine Schübe zeigt. Eine Behandlung der klimakterischen Beschwerden mit Extrakt der Traubensilberkerze war erfolglos. Die Patientin ist Nichtraucherin, der BMI beträgt 24 kg/m². Es bestehen keine thromboembolischen Risikofaktoren. Es wird eine transdermale Östrogen-Monotherapie besprochen (Pflaster, Gel oder Spray), woraufhin sich die Patientin für die Anwendung des Sprays (zwei Sprühstöße am Morgen) entscheidet. Nach drei Monaten kommt es zu einem deutlichen Rückgang der Hitzewallungen und der Schlafstörungen (Hitzewallungen noch maximal zwei- bis dreimal am Tag). Nach sechs Monaten ist die Patientin beschwerdefrei und hat keine Blutungen. Sonografisch ist der Cervixstumpf weiterhin unauffällig. Die Patientin setzt die Therapie fort.

Begründung des Vorgehens:

Bei der Patientin wurde eine transdermale Therapie bevorzugt, da bei einer *Colitis ulcerosa* Resorptionsprobleme bei einer oralen Therapie auftreten können. Darüber hinaus ist sogar ein protektiver Effekt auf die Krankheitsaktivität zu erwarten, der zeit- und dosisabhängig ist (Hazard Ratio 0,18) [Kane und Reddy 2008]. Eine HRT ist ebenso effektiv für die Prävention der Osteoporose bei *Colitis ulcerosa*. Eine Östrogen-Monotherapie ist bei dieser Patientin nach suprazervikaler Hysterektomie möglich, da keine Blutung besteht und im Cervixstumpf kein Restendometrium nachweisbar ist.

metrium aufgebaut wird, folgt die Kombination mit dem Gestagen für mindestens zwölf bis idealerweise 14 Tage [Mueck und Römer 2018, Mueck und Seeger 2011, Römer und Mueck 2019]. Nach der Gestagenphase tritt eine Abbruchblutung auf. Die Östrogengabe kann entweder zyklisch oder kontinuierlich erfolgen. Bei der zyklischen Anwendung wird das

Östrogen für 21 Tage angewendet und dann eine Woche pausiert. Während dieses Östrogen-freien Zeitraums kann es zu einem Wiederaufflammen der klimakterischen Beschwerden kommen. Dies entfällt bei der kontinuierlichen Östrogengabe [Mueck und Seeger 2011], weshalb dieses Therapieschema zu empfehlen ist.

FALLBEISPIEL 4: ÖSTROGEN-GESTAGEN-KOMBINATIONSTHERAPIE

Eine 51-jährige Patientin hatte vor fünf Jahren eine Endometriumablation und ist seit drei Jahren komplett blutungsfrei. Es bestehen jetzt Hitzewallungen (sechs bis acht pro Tag). Außerdem ist eine isolierte Hypercholesterinämie bei der Patientin bekannt. Der Blutdruck beträgt 110/80 mmHg und der BMI 24 kg/m². Die Patientin beklagt darüber hinaus gelegentlichen periodischen Haarausfall. Sie wünscht eine Therapie der klimakterischen Beschwerden bei Erhalt der Blutungsfreiheit. Deshalb wird mit der Patientin eine Therapie mit einem Kombinationspräparat mit 1 mg Östradiol und 2 mg Dienogest durchgeführt. Die initiale Endometriumdicke beträgt 3,2 mm. Die Patientin bleibt unter der Therapie weiterhin blutungsfrei. Nach drei Monaten ist das Endometrium weiterhin unauffällig (2 mm). Die Hitzewallungen sind bereits rückläufig (maximal zwei pro Tag). Nach sechs Monaten bestehen keine Hitzewallungen mehr und keine Blutungen. Der Cholesterinwert hat sich um 10 % reduziert und auch der Haarausfall ist deutlich geringer geworden.

Begründung des Vorgehens:

Die Behandlung mit einer Kombinationstherapie ist bei Patientinnen nach Endometriumablation zwingend notwendig, um nicht durch eine Östrogen-Monotherapie mögliches Restendometrium (in 70 % der Fälle nachweisbar) zu aktivieren. Aufgrund der isolierten Hypercholesterinämie war bei der Patientin auch eine orale Therapie zu bevorzugen, da die orale HRT einen gezielten Effekt auf das Absenken des Cholesterinspiegels hat. Andere thromboembolische Risikofaktoren, die eine transdermale Therapie zwingend erforderlich machen würden, sind nicht bekannt. Des Weiteren hat die Anwendung eines oralen Östrogens in Kombination mit einem antiandrogenen Gestagen einen zusätzlichen positiven Effekt auf den Haarausfall.

Begonnen werden sollte die HRT stets mit verhältnismäßig niedrig dosierten Östrogen- und höher dosierten Gestagen-Präparaten, da oft noch eine gewisse ovarielle Östrogenproduktion bei gleichzeitig bestehender Gelbkörperschwäche vorliegt [Römer und Mueck 2019]. Wenn bereits während der Östrogenphase Durchbruchblutungen auftreten, kann eine höhere Östrogendosis eingesetzt werden. Werden Abbruchblutungen unter der sequenziellen Kombinationstherapie schwächer oder bleiben ganz aus, wird die Behandlung auf eine kontinuierliche Kombinationstherapie umgestellt [Mueck und Römer 2018]. Grundsätzlich sollte die niedrigste Dosierung eingesetzt werden, mit der die klimakterischen Beschwerden zufriedenstellend beseitigt werden können (vgl. Tab. 1), denn sowohl die erwünschten hormonellen Effekte als auch die unerwünschten Nebenwirkungen sind überwiegend dosisabhängig [Birkhäuser 2016]. Die niedrigsten Östrogendosen sind mit der transdermalen Anwendung möglich. Deshalb ist der Östradiolgabe mithilfe dieser Applikations-

form vor der oralen Einnahme von Östradiol(-valerat) oder konjugierten Östrogenen der Vorzug zu geben, sofern dies nicht dem Patientinnenwunsch widerspricht und keine kontrazeptive oder cholesterinsenkende Wirkung erforderlich ist. Entscheidend für die Auswahl des für die Kombinationstherapie benötigten Gestagens ist dessen Wirksamkeit am Endometrium. Die antiandrogene oder androgene Partialwirkung sollte nur eine untergeordnete Rolle bei der Wahl des Gestagens spielen. Für die kontinuierliche Kombinationstherapie sind im Vergleich zum sequenziellen Therapieschema normalerweise nur halb so hohe Dosen erforderlich. Wie auch beim Östrogen gilt für die verschiedenen Gestagene, dass die unerwünschten Nebenwirkungen dosisabhängig sind [Mueck und Seeger 2011].

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der HRT ist regelmäßig vom Gynäkologen zu prüfen. Anfänglich sollte dies drei Monate nach Beginn einer HRT erfolgen, insbesondere aufgrund möglicher initialer Blutungsstörungen [DGGG 2018].

5. WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT DER HORMONERSATZTHERAPIE

5.1. WIRKSAMKEIT DER HRT

Alle Frauen, die stark unter Wechseljahresbeschwerden leiden, können von der HRT profitieren. Die als belastend empfundene vasomotorischen Hitzewallungen lassen sich mithilfe von Östrogenen wirksam lindern. Zahlreiche Studien belegen zudem die gute Wirksamkeit transdermaler Präparate. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie konnte bei Frauen, die täglich unter durchschnittlich mindestens zehn Hitzewallungen moderater bis schwerer Intensität litten, die Häufigkeit dieses vasomotorischen Symptoms mit einem transdermalen Gel mit 0,75 mg Östradiol deutlich verringert werden: nach vier Wochen im Mittel um sechs und nach zwölf Wochen um acht Episoden täglich. Gleichzeitig nahm auch die Intensität der Hitzewallungen deutlich ab und Zeichen der vaginalen Atrophie wurden verbessert [Archer et al. 2012]. Vergleichbar effektiv ist die Anwendung eines transdermalen Sprays mit 1,53 mg Östradiol je Sprühstoß. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie ließen sich die Häufigkeit und Intensität der Hitzewallungen durch die tägliche Applikation von einem, zwei oder drei Sprühstößen in einem ähnlichen Maße wie mit dem transdermalen Gel reduzieren [Buster et al. 2008]. Beide Applikationsformen sind hinsichtlich möglicher Hautreaktionen den Östrogen-Pflastern vorzuziehen. Laut den Ergebnissen einer Meta-Analyse leiden bis zu 55 % aller Anwenderinnen von Pflastern unter Hautreaktionen, während nur 1,3 % der Anwenderinnen des Sprays und bis zu 3,3 % der Anwenderinnen des Gels davon berichten [Hirvonen et al. 1997, Kovacs et al. 2016].

Die Östrogen-Gabe wirkt sich nicht nur auf vasomotorische Beschwerden aus, sondern kann auch die Lebensqualität und den Schlaf in Abhängigkeit vom Rückgang der Hitzewallungen verbessern, wie die *Post-hoc*-Analyse von Daten der SMART2-Studie zeigt [Pinkerton et al. 2016]. Welche Art der Anwendung und welche Substanzen im Einzelnen letztlich am geeignetsten sind, um Schlafstörungen in der Menopause zu reduzieren, bleibt in zukünftigen direkten Vergleichsstudien zu evaluieren [Cintron et al. 2017].

Auch Stimmungsschwankungen kann mit Östrogenen entgegengewirkt werden, wie eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit 172 Frauen in der frühen Postmenopause belegt. Die Studienteilnehmerinnen erhielten transdermales Östradiol (0,1 mg/Tag) per Pflaster und oral mikronisiertes Progesteron (200 mg/Tag für zwölf Tage) alle drei Monate oder entsprechende Placebos über einen Gesamtzeitraum von einem Jahr. 17,3 % der Patientinnen unter HRT entwickelten klinisch signifikante Symptome einer Depression. Unter den mit Placebo behandelten Frauen war die Rate mit 32,3 % hingegen beinahe doppelt so hoch. Die positiven Effekte der HRT auf die Stimmung sind vor allem bei Frauen in der frühen Perimenopause evident, nicht jedoch in der späten Peri- oder Postmenopause [Gordon et al. 2018].

Im Gegensatz zu Hitzewallungen, die bei vielen Frauen nur vorübergehender Natur sind, verbessern sich die Symptome der vaginalen Atrophie nicht im Laufe der Zeit, sondern bedürfen häufig einer dauerhaften Behandlung. Sowohl orale als auch topische Östrogen-Präparate können helfen, das vaginale Epithel zu reparieren und fördern die Durchblutung und die Lubrikation [Sturdee und Panay 2010]. Ebenso wirksam sind sie bei sexuellen Problemen. In einer randomisierten Studie wurden 57 Frauen einmal täglich entweder mit einem oral einzunehmenden konjugierten Östrogen (0,625 g/Tablette) oder mit einem topischen konjugierten equinen Östrogen (0,625 mg/1 g Vaginal-Creme) behandelt. Nach drei Monaten war bei Frauen beider Therapiegruppen eine verbesserte Vaskularisierung und Durchblutung feststellbar und die Zahl der Frauen mit Anorgasmie wurde deutlich reduziert. Zusätzlich linderte das topische Östrogen die vaginale Trockenheit und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr [Long et al. 2006].

Auch mit transdermalen Östrogenen lassen sich sexuelle Probleme bei Frauen in der Menopause wirksam behandeln. Die Ergebnisse einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie belegen, dass sich mit dieser Form der Darreichung die sexuelle Funktion und das Erleben insgesamt moderat und einzelne Aspekte wie vaginale Trockenheit und Schmerzen sogar stark und langandauernd verbessern lassen. Zwar kam es bei Frauen im Vergleichsarm unter Behandlung mit oralem konjugiertem equinem Östradiol auch zu einer Verbesserung der sexuellen Funktion, allerdings traten die positiven Effekte der HRT bei diesen Frauen später ein und hielten nicht so lange an wie bei transdermalen Östrogen-Applikation [Taylor et al. 2017].

Neben der Behandlung klimakterischer Beschwerden ist Östrogen zur Osteoporose-Prävention geeignet, wie die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 57 randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien belegen. So war u. a. die Knochendichte der Lendenwirbelsäule bei postmenopausalen Frauen nach zwölf Monaten unter HRT um 5,4 % höher als bei unbehandelten Frauen [Wells et al. 2002]. Eine weitere Meta-Analyse belegt zudem, dass eine HRT das Frakturrisiko um 27 % reduziert [Torgerson und Bell-Syer 2001]. Auch in der *Women's Health Initiative (WHI)*-Studie sank bei Frauen, die mit konjugierten equinen Östrogenen allein oder in Kombination mit Medroxyprogesteronacetat behandelt wurden, das Risiko für Hüft- und Wirbelfrakturen sowie Frakturen im Allgemeinen signifikant [Cauley et al. 2003, The Women's Health Initiative Steering Committee 2004]. Die protektive Wirkung auf den Knochenabbau konnte auch für transdermal appliziertes Östradiol nachgewiesen werden [Ettinger et al. 2004]. Da die protektive Wirkung der HRT nach Beendigung der Behandlung in unvorhersehbarer Weise abnehmen

kann, ist unter einer gründlichen Nutzen-/Risiko-Abwägung über eine Fortsetzung der HRT unabhängig vom Vorhandensein klimakterischer Beschwerden im Sinne einer Frakturprävention nachzudenken [Baber et al. 2016].

Des Weiteren gibt es Hinweise, dass eine HRT das Risiko, an *Diabetes mellitus* Typ 2 zu erkranken, um bis zu 30 % senken kann [Salpeter et al. 2006]. Außerdem nimmt die Erkrankungswahrscheinlichkeit für kolorektale Karzinome unter HRT ab, wobei transdermale Östrogene das Risiko stärker reduzieren als oral einzunehmende Östrogene [Morch et al. 2016].

5.2. RISIKEN DER HRT

Den protektiven Effekten einer HRT ist das leicht erhöhte Brustkrebsrisiko entgegenzustellen, das mit zunehmender Dauer der Hormoneinnahme steigt. Dies ist vor allem unter einer Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie der Fall. Eine Östrogen-Monotherapie hingegen erhöht das Erkrankungsrisiko, wenn überhaupt, nur gering [Lumsden et al. 2016]. Für Frauen, die an Brustkrebs erkrankt sind oder waren, wird eine HRT nicht oder nur in Ausnahmefällen empfohlen [DGGG 2018].

Hinsichtlich des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms wird eine HRT für einen Zeitraum von weniger als fünf Jahren sowohl im Falle einer sequenziellen als auch kontinuierlich kombinierten HRT als sicher angesehen [DGGG 2018]. Entscheidend ist, dass eine adäquate Gestagengabe erfolgt [Mueck und Römer 2018].

Wird die HRT unter Berücksichtigung des „*window of opportunity*“ innerhalb der ersten zehn Jahre nach Eintreten der Menopause begonnen, besteht entgegen früherer Annahmen,

die aus den Ergebnissen der WHI-Studie abgeleitet wurden [Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators 2002], kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter HRT [Mehta et al. 2018]. Eher scheint das Gegenteil der Fall zu sein: je früher mit der HRT nach der Menopause begonnen wird, desto geringer ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder Todesfälle [Savolainen-Peltonen et al. 2016, Schierbeck et al. 2012]. Allerdings sollten möglicherweise vorliegende vaskuläre Risikofaktoren bei den zu behandelnden Frauen im Vorfeld der Therapie abgeklärt und optimal kontrolliert sein [DGGG 2018]. Frauen in der Menopause, die eine HRT erhalten, sollten außerdem darüber aufgeklärt werden, dass das Thromboembolierisiko sowohl unter oraler Östrogen-Monotherapie als auch unter einer Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie erhöht ist [DGGG 2018]. Dies gilt vor allem in den ersten beiden Therapiejahren [Curb et al. 2006, Cushman et al. 2004]. Eine transdermale Anwendung von Östrogenen scheint das Risiko venöser Thromboembolien hingegen nicht zu steigern [Canonica et al. 2008, DGGG 2018].

5.3. TIBOLON

Das synthetische Steroid Tibolon ist laut randomisierten, kontrollierten Studien zur Behandlung von Hitzewallungen und Scheidentrockenheit geeignet und dabei ähnlich wirksam wie eine Kombinationstherapie aus Östradiolvalerat und Norethisteron [Hammar et al. 1998]. Wie auch mit einer klassischen HRT kann mit Tibolon die Knochendichte erhalten werden [Lippuner et al. 1997]. Da das Rezidivrisiko eines Mammakarzinoms unter Tibolon jedoch um etwa ein Drittel höher liegt als bei unbehandelten Frauen, ist die Anwendung bei Patientinnen mit Brustkrebs nicht indiziert [Kenemans et al. 2009]. Auch das Schlaganfall- und Thromboserisiko scheint unter Tibolon wie auch bei einer oralen HRT erhöht zu sein [Mueck und Seeger 2011].

6. FAZIT

Ein Drittel der Frauen in der Menopause leidet unter behandlungsbedürftigen Beschwerden. Überwiegend sind dies vasomotorische und urogenitale Symptome wie Hitzewallungen und Scheidentrockenheit. Außerdem können sexuelle Probleme, Stimmungsschwankungen und ein erhöhtes Depressionsrisiko die Lebensqualität beeinträchtigen. Der durch die hormonelle Umstellung während der Menopause bedingte Knochenschwund steigert zudem die Gefahr osteoporotischer Frakturen.

Die Diagnose der Menopause erfolgt anhand der klinischen Anamnese. Behandelt werden die Östrogenmangelsymptome in erster Linie durch die Gabe von Östrogenen. Bei nichthysterektomierten Frauen sind diese mit Gestagenen zu kombinieren, um das Risiko eines Endometriumkarzinoms möglichst gering zu halten. Die Hormonbehandlung kann oral oder transdermal erfolgen, wobei die transdermale Östrogengabe aufgrund des günstigeren Nebenwirkungs- und Risikoprofils zu bevorzugen ist. Leiden Frauen lediglich unter

urogenitalen Symptomen, kann die Therapie auch topisch mit vaginal anwendbaren Präparaten durchgeführt werden. Ob die Östrogen- und Gestagenkomponente der HRT sequenziell oder kontinuierlich kombiniert gegeben werden, hängt davon ab, zu welchem Zeitpunkt der Perimenopause die Behandlung begonnen wird. Generell ist festzuhalten, dass die HRT als sicher anzusehen ist, wenn sie innerhalb des „*window of opportunity*“, d. h. innerhalb von zehn Jahren nach der Menopause, begonnen wird. Dann kann sie nicht nur klimakterische Beschwerden wirksam lindern, sondern auch zur Osteoporose-Prävention genutzt werden. Der geringen Steigerung des Brustkrebs- und Thromboembolierisikos sind die protektiven Effekte der HRT gegen Diabetes, kolorektale Karzinome und Osteoporose entgegenzustellen, was eine HRT bei Frauen ohne entsprechende Vorerkrankungen oder Risikofaktoren vertretbar macht. Die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist allerdings keine alleinige Indikation für eine HRT.

7. REFERENZEN

- Al-Azzawi F, Palacios S. Hormonal changes during menopause. *Maturitas* 2009;63(2):135-7
- Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi E. Tibolone: a review. *Maturitas* 1998;30(3):295-305
- Archer DF, Pickar JH, MacAllister DC, et al. Transdermal estradiol gel for the treatment of symptomatic postmenopausal women. *Menopause* 2012;19(6):622-9
- Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19(2):109-50
- Bacon JL. The menopausal transition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2017;44(2):285-96
- Birkhäuser M. Menopausale Hormontherapie bei internistischen Erkrankungen. *Gynakol Endokrinol* 2016;14:260-9
- Buster JE, Koltun WD, Pascual ML, et al. Low-dose estradiol spray to treat vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111(6):1343-51
- Canonica M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;336(7655):1227-31
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290(13):1729-38
- Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, et al. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55(3):702-11
- Copinschi G, L'Hermite-Balériaux M, Caufriez A, et al. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):E614-E23
- Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *JAMA Intern Med* 2006;166(7):772-80
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292(13):1573-80
- Davey DA. Menopausal hormone therapy: a better and safer future. *Climacteric* 2018;21(5):454-61
- De Kruijff M, Spijker AT, Molendijk ML. Depression during the perimenopause: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;206:174-80
- DGGG. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. S3-Leitlinie: Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause. 2009. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-062l_S3_Hormontherapie_in_der_Per-_und_Postmenopause_2009_abgelaufen.pdf, abgerufen am: 21.02.2019
- DGGG. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Therapie. 2018. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-062.html>, abgerufen am: 21.02.2019
- Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104(3):443-51
- Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause* 2014;21(9):924-32
- Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, et al. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75(2):149-57
- Hadji P, Klein S, Gothe H, et al. Epidemiologie der Osteoporose – Bone Evaluation Study. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(4):52-7
- Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, et al. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(8):904-11
- Hirvonen E, Cacciatore B, Wahlstrom T, et al. Effects of transdermal oestrogen therapy in postmenopausal women: a comparative study of an oestradiol gel and an oestradiol delivering patch. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104 Suppl 16:26-31
- Kane SV, Reddy D. Hormonal replacement therapy after menopause is protective of disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103(5):1193-6
- Kaufmann M, Costa S-D, Scharl A. Die Gynäkologie. Springer-Verlag, 2013
- Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10(2):135-46
- Kovacs G, Zelei T, Voko Z. Comparison of efficacy and local tolerability of estradiol metered-dose transdermal spray to estradiol patch in a network meta-analysis. *Climacteric* 2016;19(5):488-95
- Kuhl H. Klimakterium, Postmenopause und Senium. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A (Hrsg.), *Die Gynäkologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2003;59-110
- Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005;8 Suppl 1:3-63
- Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, et al. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17 β -estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997;12(5):806-12
- Long CY, Liu CM, Hsu SC, et al. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause* 2006;13(5):737-43
- Lumsden MA, Davies M, Sarri G, et al. Diagnosis and management of menopause: The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) guideline. *JAMA Intern Med* 2016;176(8):1205-6
- MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 10.1002/14651858.CD002978.pub2(4)

- Mehta JM, Chester RC, Kling JM. The timing hypothesis: Hormone therapy for treating symptomatic women during menopause and its relationship to cardiovascular disease. *J Womens Health (Larchmt)* 2018; 10.1089/jwh.2018.7201
- Moen MH, Rees M, Brincat M, et al. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas* 2010;67(1):94-7
- Morch LS, Lidegaard O, Keiding N, et al. The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer. *Eur J Epidemiol* 2016;31(5):481-9
- Morton TL, Gattermeir DJ, Petersen CA, et al. Steady-state pharmacokinetics following application of a novel transdermal estradiol spray in healthy postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2009;49(9):1037-46
- Mueck AO, Römer T. Choice of progestogen for endometrial protection in combination with transdermal estradiol in menopausal women. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018; 10.1515/hmbci-2018-0033
- Mueck AO, Seeger H. Medikamentöse Therapiemöglichkeiten in der Menopause. *Gynakol Endokrinol* 2011;9(3):151-7
- Pinkerton JV, Abraham L, Bushmakin AG, et al. Relationship between changes in vasomotor symptoms and changes in menopause-specific quality of life and sleep parameters. *Menopause* 2016;23(10):1060-6
- Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008;23(9):1507-13
- Regidor PA. Progesterone in Peri- and Postmenopause: A Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014;74(11):995-1002
- Römer T, Mueck AO. Empfehlungen zur Gestagenzugabe bei transdermaler Estradiolsubstitution. *Frauenarzt* 2019;60(5):316-20
- Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8(5):538-54
- Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(3):497-515
- Savolainen-Peltonen H, Tuomikoski P, Korhonen P, et al. Cardiac death risk in relation to the age at initiation or the progestin component of hormone therapies. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2794-801
- Schuldig K, Schwenkhagen A. Individualisierte Hormontherapie in Peri- und Postmenopause. *Gynakol Endokrinol* 2016;14(1):31-43
- Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409
- Schneider HPG, Birkhauser M. Quality of life in climacteric women. *Climacteric* 2017;20(3):187-94
- Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13(6):509-22
- Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10(11):2277-86
- Taylor HS, Tal A, Pal L, et al. Effects of oral vs transdermal estrogen therapy on sexual function in early postmenopause: Ancillary study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *JAMA Intern Med* 2017;177(10):1471-9
- The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701-12
- Torgerson DJ, Bell-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285(22):2891-7
- Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23(4):529-39
- Williams RE, Levine KB, Kalilani L, et al. Menopause-specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life. *Maturitas* 2009;62(2):153-9
- 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(3):321-33

IMPRESSUM

Autor:

Prof. Dr. med. Thomas Römer
Evangelisches Klinikum Köln Weyertal 76, 50931 Köln

Redaktion:

Dr. Christina Engel
KW MEDIPOINT, Bonn

Layout:

Hannah Honnef
KW MEDIPOINT, Bonn

Veranstalter:

CME MEDIPOINT, Neusäß
www.cme-medipoint.de

Sponsor:

Diese Fortbildung wurde von Gedeon Richter Pharma GmbH mit insgesamt 11.124 € finanziell unterstützt.

Die Inhalte der Fortbildung werden durch den Sponsor nicht beeinflusst. Diese Fortbildung ist auf www.cme-medipoint.de online verfügbar.

Die Transparenzinformationen sind dort einsehbar.

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. WELCHE AUSSAGE ZUR PERI-, POST- UND MENOPAUSE IST FALSCH?

- a) Jährlich erreichen rund 450.000 Frauen in Deutschland die Menopause.
- b) Das durchschnittliche Alter der Frauen beim Erreichen der Menopause liegt bei 45 Jahren.
- c) Die jeweils etwa einjährigen Zeiträume vor und nach der Menopause werden als Perimenopause bezeichnet.
- d) Während der Perimenopause schwankt der Östradiolspiegel stark.
- e) Die Symptome der (Post-)Menopause beruhen insbesondere auf einem Östrogenmangel.

2. WIE VIELE FRAUEN LEIDEN WÄHREND DES KLIMAKTERIUMS UNTER BEHANDLUNGSBEDÜRFTIGEN BESCHWERDEN?

- a) Etwa ein Fünftel
- b) Etwa ein Viertel
- c) Etwa ein Drittel
- d) Etwa die Hälfte
- e) Nahezu alle

3. WELCHE AUSSAGE ZUR DIAGNOSE DER PERI- UND POSTMENOPAUSE IST RICHTIG?

- a) Die Diagnose erfolgt üblicherweise mithilfe einer gründlichen Labordiagnostik.
- b) In einem bestimmten Alter ist bei typischen Beschwerden, wie z. B. Hitzewallungen, das Klimakterium sehr wahrscheinlich.
- c) Nach einer mindestens sechsmonatigen Amenorrhö gilt die Menopause als bestätigt.
- d) Die Bestimmung des Follikelstimulierenden Hormons sollte routinemäßig bei allen Frauen im Alter zwischen 50 und 55 Jahren erfolgen.
- e) Eine hormonelle Diagnostik wird bei Frauen unter 50 Jahren mit Hinweis auf eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz empfohlen.

4. WELCHE AUSSAGE ZUR HORMONERSATZTHERAPIE (HRT) IST FALSCH?

- a) Die Behandlung mit Östrogenen ist die Grundlage der HRT.
- b) Nichthysterektomierte Frauen erhalten einen Gestagenzusatz, um eine endometriale Hyperproliferation zu vermeiden.
- c) Für die HRT sind orale, vaginale und transdermale Hormonpräparate verfügbar.
- d) Vor allem aufgrund des scheinbar niedrigeren Thromboserisikos ist die transdermale HRT einer oralen HRT vorzuziehen.
- e) Eine transdermale HRT kann im Gegensatz zu einer oralen HRT eine Hypercholesterinämie positiv beeinflussen.

5. WENN MIT DER HRT INNERHALB DES „*WINDOW OF OPPORTUNITY*“ BEGONNEN WIRD, ÜBERWIEGT DER NUTZEN DEM RISIKO. INNERHALB WELCHEN ZEITRAUMS NACH DER MENOPAUSE UND SOMIT MÖGLICHT VOR DEM 60. LEBENSJAHR SOLLTE DEMNACH MIT DER HRT BEGONNEN WERDEN? INNERHALB VON...

- a) Einem Jahr
- b) Zwei Jahren
- c) Fünf Jahren
- d) Zehn Jahren
- e) 15 Jahren

6. WELCHES DER FOLGENDEN THERAPIESCHEMATA IST FÜR DIE HRT NICHT GEEIGNET?

- a) Östrogen kontinuierlich
- b) Östrogen zyklisch, Gestagen sequenziell
- c) Gestagen kontinuierlich
- d) Östrogen kontinuierlich, Gestagen sequenziell
- e) Östrogen kontinuierlich, Gestagen kontinuierlich

7. WELCHE DER FOLGENDEN AUSSAGEN ZUR KOMBINATIONSTHERAPIE IST FALSCH?

- a) Im Anschluss an die Östrogenphase sollte ein sequenzieller Gestagenzusatz für mindestens zwölf bis 14 Tage erfolgen.
- b) Die HRT sollte stets mit verhältnismäßig hoch dosierten Östrogen- und niedriger dosierten Gestagen-Präparaten begonnen werden.
- c) Bleiben unter sequenzieller HRT die Abbruchblutungen aus, wird auf eine kontinuierliche Kombinationstherapie umgestellt.
- d) Bei der Auswahl des für die Kombinationstherapie benötigten Gestagens ist die Wirksamkeit am Endometrium entscheidend.
- e) Im Vergleich zum sequenziellen Therapieschema sind für die kontinuierliche Kombinationstherapie normalerweise nur halb so hohe Gestagen-Dosen erforderlich.

8. WELCHE AUSSAGE ZUR WIRKSAMKEIT DER HRT AUF VASOMOTORISCHE SYMPTOME IST FALSCH?

- a) Mit Gestagenen, nicht aber mit oralen Östrogenen, lassen sich Hitzewallungen wirksam reduzieren.
- b) Mit transdermalen Östradiolgelen oder -sprays lässt sich die Häufigkeit und Intensität von Hitzewallungen verringern.
- c) Mit Placebo behandelte Frauen entwickeln in der frühen Postmenopause fast doppelt so häufig eine Depression wie Frauen, die eine HRT erhalten.
- d) Sowohl mit oral als auch mit vaginal anwendbaren Östrogenen kann die vaginale Vaskularisierung und Durchblutung verbessert werden.
- e) Transdermales Östrogen kann vaginale Trockenheit und Schmerzen stark und langandauernd verbessern.

9. ÖSTROGEN IST NEBEN DER BEHANDLUNG KLIMAKTERISCHER BESCHWERDEN ZUR OSTEOPOROSE-PRÄVENTION GEEIGNET. UM WIE VIEL PROZENT LÄSST SICH DAS FRAKTURRISIKO MIT EINER HRT REDUZIEREN?

- a) 5 %
- b) 9 %
- c) 14 %
- d) 27 %
- e) 42 %

10. WELCHE AUSSAGE ZU DEN RISIKEN EINER HRT IST RICHTIG?

- a) Die Dauer der HRT hat keinen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko.
- b) Eine HRT für weniger als zehn Jahre wird hinsichtlich des Risikos für ein Endometriumkarzinom als sicher angesehen.
- c) Unter einer HRT ist das kardiovaskuläre Risiko deutlich erhöht.
- d) Das Thromboembolierisiko ist unter oraler Östrogen-Monotherapie oder Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie nur im ersten Therapiejahr erhöht.
- e) Das Risiko venöser Thromboembolien scheint unter transdermaler Östrogen-Therapie nicht zu steigen.

Hormonersatztherapie zur Behandlung klimakterischer Beschwerden

VNR: 2760909008737610016 | Gültigkeitsdauer: 15.07.2019 – 15.07.2020

Vergabe eines Teilnahme-Zertifikates der Landesärztekammer Bayern:
Ab 7 richtig beantworteten Fragen erhalten Sie 4 Fortbildungspunkte.

Bitte die Angaben zur Person leserlich ausfüllen:

Frau Herr

Titel, Vorname, Name

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

Zusätzliche Daten (Angabe ist freiwillig):

niedergelassener Arzt
 angestellt – Klinik angestellt – sonstiger Arbeitgeber

Fachgebiet

Außendienst-Stempel

EFN-Nummer eintragen oder
Aufkleber aufkleben

Arzt-Stempel

Lernerfolgskontrolle					
▪	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Evaluation (freiwillig): Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja, sehr; 6 = gar nicht)		1	2	3	4	5	6
A	Meine Erwartungen hinsichtlich der Fortbildung haben sich erfüllt.						
B	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.						
C	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.						
D	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.						
E	Der Aufwand für die Bearbeitung (zeitlich und organisatorisch) hat sich gelohnt.						
F	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.						
G	Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten.						

Erklärung: Mit meiner Unterschrift versichere ich, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe. Der Zustellung der Teilnahmebescheinigung durch den Sponsor stimme ich zu.

Ort / Datum

Unterschrift

Datenschutz: Ihre Daten werden ausschließlich für die Auswertung der Antworten verwendet. Als Veranstalter sind wir verpflichtet ihre Ergebnisse für 10 Jahre zu speichern und auf Verlangen der zertifizierenden Ärztekammer vorzulegen. Es erfolgt keine Speicherung darüber hinaus. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Teilnahmebescheinigungen. Ihre Punkte werden über Ihre EFN-Nummer an den elektronischen Informationsverteiler (EIV) gemeldet, der die Punkte an die Ärztekammern weiterleitet.