

Ist das noch State of the Art?

Hormonersatztherapie in den Wechseljahren

Doris M. Gruber, Sophie K. Helwig

Die Hormonersatztherapie kann eine vorteilhafte und nützliche Option für Patientinnen im Klimakterium sein. Jedoch müssen im Vorhinein Indikationen, Dauer, Dosierung, Komorbiditäten, Risikofaktoren und Kontraindikationen kritisch betrachtet und abgesprochen werden.

Jedes Jahr kommen Millionen von Frauen weltweit in die Wechseljahre. Ein Drittel von ihnen entwickelt so starke Beschwerden, dass sie ärztlichen Rat einholen. Ein Drittel ist mäßig stark betroffen und ein Drittel durchlebt kaum Beschwerden. Deshalb lautet die Antwort auf die im Titel gestellte Frage in Anbetracht der Zweidrittelmehrheit eindeutig „ja“. Dieses „Ja“ zu einer individualisierten Hormonersatztherapie (HRT) wird auch in den neuesten S3-Leitlinien bekräftigt [1].

In der Pubertät werden all jene „Hormonverschaltungen“ mit oft vulnerablen Feedback-Schleifen zwischen Hypothalamus, Hypophyse, Ovarien und „Peripherie“ etabliert. Diese gewährleisten für die nächsten 35–40 Jahre ein geregelter

Abwickeln des Menstruationszyklus. Die Natur trägt dafür Sorge, dass Frau gesund und schön bleibt und darüber hinaus für die Nachkommenschaft bereit sein kann. Um das alles zu vollbringen, sind sämtliche Organsysteme und metabolischen Schritte auch auf das Östrogen (und seine Metaboliten) angewiesen. „Östrogen response elements“ sind ubiquitär mit organspezifisch starker oder kaum relevanter Ausprägung [2, 3]. Diese Tatsache ist grundlegend für die Erklärung, warum sämtliche weiblichen Systeme individuell unterschiedlich intensiv vom Hormonmangel im Klimakterium betroffen sein können.

Jede Frau erlebt „ihre“ Wechseljahre – manchmal sind es auch nur Monate mit

höchst unterschiedlicher Ausprägung an Beschwerdebildern. Auf diese individuellen Fragestellungen muss diagnostisch und auch therapeutisch eingegangen werden. Sämtliche Therapiemöglichkeiten im Auge behaltend, möge der Einsatz einer Hormonersatztherapie gleichwertig zu anderen Therapieoptionen in der Medizin besprochen werden und, wenn indiziert, sollte eine Hormongabe auch zum Einsatz kommen.

Produktion der Östrogene

Östrogene werden in Granulosazellen, Theca-interna-Zellen und der Plazenta produziert. Ein wichtiger peripherer Ort der Speicherung und Metabolisierung ist das Fettgewebe. Der Abbau erfolgt in der Leber und die Ausscheidung über die Niere. Östrogene sind ursächlich für eine Vielzahl an Wirkungen im Organismus. Sie wirken vasodilatatorisch, neuro-, kardio- und osteoprotektiv. Sie sind für die Elastizität der Haut und den Glanz des Haars genauso verantwortlich wie für die Ausformung und Erhaltung der weiblichen Silhouette. Sie sind an der Tonisierung der Gefäße (arteriell und venös) beteiligt und reduzieren – als Beispiel dafür erwähnt – den intraokularen Druck.

Steroidhormone wirken proliferativ und bergen bei überschießender Reaktion oder Verabreichung auch eine anabole und im schlimmsten Fall sogar eine hyperproliferierende Wirkung im Sinne einer Onkogenese.

Definition der Menopause

Die Menopause (Klimakterium) wird definiert durch die letzte vom Ovar gesteuerte uterine Blutung mit nachfolgender zwölfmonatiger Amenorrhö. Das heißt, „Menopause“ beschreibt sowohl einen punktuellen Begriff (letzte Blutung = Menopause) als auch eine zeitliche Dimension von einem Jahr. Alles, was



© fizkes / stock.adobe.com (Symbolbild mit Fotomodell)

Besonders Hitzewallungen beeinträchtigen die Lebensqualität der meisten Frauen in den Wechseljahren.



© Gina Sanders / stock.adobe.com

60% der Frauen in der Menopause klagen über Haarausfall.

danach kommt, wird als Postmenopause bezeichnet.

Weltweit liegt das Durchschnittsalter bei Eintritt der Menopause zwischen 49 und 52 Jahren.

Die Hormonumstellung wird von der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) gesteuert. Die Produktion von Östrogen und Progesteron sinkt bereits ab dem 40. Lebensjahr, wobei zuerst der Progesteron- und danach der Östrogenspiegel abfällt.

Die ovarielle Reserve ist die Anzahl der Eizellen, die in den Eierstöcken vorhanden sind. Hierbei spielt das Anti-Müller-Hormon (AMH) eine begleitende Rolle. Ist der Wert hoch, so rechnet man mit einer ausreichenden ovariellen Reserve. Auch diese fällt mit dem Alter. Früher als von den Frauen vermutet sinkt zudem die Fruchtbarkeit bereits ab einem Alter von 35 Jahren. Der Höhepunkt der Fruchtbarkeit ist zu Beginn des 2. bis Anfang des 3. Lebensjahrzehnts. Der Wert des AMH ist allerdings weniger ausschlaggebend für die Diagnose „Menopause“ und sollte auch in der Fertilitätsberatung mit Vorsicht interpretiert werden.

Die Menopause läuft in verschiedenen Phasen ab:

- Prämenopause: fertile Zeit von der Pubertät bis zur Menopause
- Perimenopause: beschreibt den menopausalen Übergang
- Postmenopause: beginnt ein Jahr nach der letzten Regelblutung
- Andropause: setzt mit circa 65 Jahren ein und stellt die späte Postmenopause dar. Hier herrscht ein Mangel an Androgenen, welche bis dato im Ovar und in der Nebennierenrinde synthetisiert wurden.

Prämenopause und Perimenopause werden im allgemeinen Sprachgebrauch oft nicht ganz präzise verwendet. Dies mindert aber nicht die Tatsache, dass sowohl

da wie dort menopausale Beschwerden auftreten können und von ärztlicher Seite eine korrekte Zuordnung erfahren sollten.

Das Climacterium praecox ist eine Sonderform und definiert den frühzeitigen, endokrinologisch nachweisbaren Beginn der Menopause vor dem 46. Lebensjahr; bei einem Auftreten vor dem 40. Lebensjahr spricht man von „premature ovarian failure“ (POF). Die Gonadotropine FSH und LH sind deutlich erhöht – lassen sich auch nicht mehr beeinflussen – und Östrogen ist niedrig. Diese Hormonkonstellation ist, in Anbetracht des Alters, eine Indikation für die Hormongabe, da ein langfristiger Hormonmangel bei derzeitiger weiblicher Lebenserwartung von 83 Jahren weitreichende körperliche Auswirkungen hat.

Symptome

Die Beschwerden in den Wechseljahren sind vielfältig. Besonders häufig sind Nervosität und Reizbarkeit mit fast 90%. Über Leistungsabfall und Erschöpfungszustände klagen circa 80% der Frauen, Hitzewallungen und Schweißausbrüche sind für 70% der Frauen regelmäßige Begleiter. Dazu kommen noch Symptome wie Libidoverlust (60%), depressive Verstimmungen (60%), Haarausfall (60%), Herzrasen und Blutdruckschwankungen (50%), Gedächtnisschwäche (50%), Hauttrockenheit (50%), Schlafbeschwerden (50%), schmerzende Gelenke und Muskeln (40%), trockene Schleimhäute (40%) und trockene Augen (40%).

Um diese Symptome zu lindern oder ihnen gar vorzubeugen, ist der Zeitpunkt des Therapiebeginns maßgeblich. Dieser Zeitpunkt wird auch „window of opportunity“ genannt – auf Deutsch „der Zeitpunkt der besten Gelegenheit“. Es ist ein Zeitfenster, das von Patientin zu Patientin individuell zu betrachten ist. Meist ist es der Zeitraum um die letzte Regelblutung, oft begleitet von merklichen Beschwerden aller Art.

Der richtige Zeitpunkt ist deshalb so entscheidend, weil er nachweislich für die Wirksamkeit einer Hormongabe ausschlaggebend ist.

Eindeutig hat sich in den letzten Jahren der kritischen Betrachtung der Daten zum Thema Hormonersatz gezeigt: Je später mit der HRT begonnen wird, desto weniger effizient kann den Symptomen vorgebeugt oder können sie gar gelindert werden. Der späte oder zu späte Einsatz

birgt all jene Risiken, die allgemein als die „gefährlichen Nebenwirkungen“ der Hormongabe bekannt sind.

Als besonders die Lebensqualität beeinträchtigend wird von den meisten Frauen in einer US-amerikanischen Studie das Auftreten von Hitzewallungen angegeben [4]. Es ist in dieser JAMA-Studie auch der häufigste Grund dafür, dass von den Frauen nach einer Hormonersatztherapie gefragt wird. In der zitierten Studie aus 2015 wird ein Median der Dauer der bestehenden vasomotorischen Beschwerden mit 7,4 Jahren angegeben [4]. Die Hälfte der Frauen gab an, dass nach der letzten Blutung die vasomotorischen Beschwerden noch 3,4 Jahre (Median) weiter bestanden. Die Verhältnisse bei europäischen Frauen sind in ähnlicher Weise zu sehen, und man muss verstehen, dass bei diesen Zeitangaben von bestehenden Beschwerden nach Auswegen und Therapien gesucht wird. Die oben genannten Zeitangaben decken sich auch mit der allgemeinen Empfehlung, eine Hormongabe maximal zehn Jahre durchzuführen. Berücksichtigt man dieses Zeitfenster, sollten die „kritischen Jahre“, in denen die meisten Beschwerden auftreten, abgedeckt sein.

Was ist zu tun?

Wird man als Ärztin oder Arzt von einer Patientin aufgesucht, die über menopausale Beschwerden klagt, ist die erste Maßnahme, den „Ist-Zustand“ zu erfassen. Dazu gehört die Messung der Hormonparameter (**Tab. 1**). Oft kommt es vor, dass Symptome selbstlimitierend sind oder nur kurze Zeit bestehen, deshalb kann Zuwarten für geraume Zeit eine Option sein. Des Weiteren geht es darum, die einzelnen Symptome zuzuordnen, sie eventuell besser voneinander abzugrenzen und tatsächlich nicht der Menopause geschuldete Beschwerden zu erfassen, um diese dann individuell zu therapieren. Das konsequente Abfragen von möglichen Risikofaktoren ergänzt die umfangreiche Anamnese.

Die erste Therapiemöglichkeit besteht oft aus der Verabreichung von Phytohormonen. Diese sind pflanzlich-organische Verbindungen, welche als Botenstoffe Wachstum und Entwicklung von Pflanzen regulieren. Isoflavone sind die Hauptbestandteile in Rotklee und Soja. Sie haben eine östrogenagonistische Wirkung auf Herz und Kreislauf sowie Knochen und das zentrale Nervensystem. Sie wir-

Tab. 1 Hormonparameter – Klimakterium

FSH	> 25–130 mU/ml
LH	7–60 mU/ml
PRL	6–30 ng/ml
Estradiol	< 5–40 pg/ml
Progesteron	< 0,05–0,126 ng/ml
TSH	idealerweise im euthyreoten Bereich
DHEAS	0,190–2,050 µg/ml
Testosteron	0,029–0,408 ng/ml

FSH = follicelstimulierendes Hormon; LH = luteinisierendes Hormon; PRL = Prolaktin;
TSH = thyreoideastimulierendes Hormon; DHEAS = Dehydroepiandrosteronsulfat

ken in erster Linie über den Östrogenrezeptor β und lindern effizient leichte Beschwerden [5].

Es gibt Lebenskonstellationen, die schon lange bestanden, deren Auswirkungen aber physisch oder psychisch in der Zeit der Hormonumstellung erst so richtig evident werden. Auf diese Tatsache reflektiert eine Studie der Universitäten Yale und Harvard [6]. Es wird in dieser Arbeit explizit darauf hingewiesen, dass die Abwägung bezüglich des „risk-versus-benefit-profile“ maßgeblich von den anamnestischen Faktoren und vom Alter abhängt und dass diese „key lesson from the WHI trials, which was unfortunately lost in the posttrial cacophony“ [6], das eigentliche Problem in der Bewertung der Sachlage in der Hormonersatztherapie darstellte.

Es kann auch für die eine oder andere Frau in der Menopause die Zeit gekommen sein, um über Psychotherapie und Lebensstilberatung nachzudenken oder diese auch von ärztlicher Seite aktiv anzuregen. Auch solch eine Empfehlung ist in weiterer Form eine Therapie bei menopausalen Beschwerden und kann sich positiv auf die Symptome der Menopause auswirken.

Die Menopause stellt für viele Frauen eine Herausforderung dar. Ein Lebensabschnitt neigt sich dem Ende zu und ein neuer beginnt. In dieser Lebensphase spielen viele Faktoren eine Rolle. Häufig sind die Kinder ausgezogen und beginnen ihr eigenes selbstständiges Leben, dies führt regelmäßig zu dem Konflikt, etwas „festhalten zu wollen“ und etwas „loslassen zu sollen“ (Empty-Nest-Syndrom).

Frauen, die in der Öffentlichkeit altern, setzen oft sehr hohe Standards, sodass viele Frauen das Gefühl haben, diesen hohen Maßstäben nicht gerecht zu werden, was zu einem geringeren Selbstwertgefühl führt. Oft verspüren Frauen auch Verlustängste. Der Körper verändert sich. Die Veränderung vollstreckt sich sowohl äußerlich als

auch innerlich. Hier können Psychotherapie und Lebensstilberatung ansetzen und die negativen Aspekte in positive umwandeln. Nicht zu vergessen ist das Gefühl, sexuelle Attraktivität (Libidoverlust!) einzubüßen und damit im Spiel der Geschlechter möglicherweise zu verlieren.

Therapie

Eine kausale Therapie ist bei massivem menopausalem Beschwerdebild oftmals nur die Hormongabe. Das Grundprinzip der HRT ist, durch gezielten Einsatz des fehlenden Hormons schrittweise die individuelle Adaptierung der Patientin an die neue endokrine Lage zu begünstigen. Es sollte immer mit einer möglichst geringen Dosis begonnen werden und anhand des Nachlassens oder Bestehens der Beschwerden die Dosis titriert werden.

Wichtig ist hierbei, die aktuellen Beschwerdebilder und den Hormonstatus zu überprüfen, um einzuschätzen, in welcher Phase des Klimakteriums sich die Patientin befindet. Vorerkrankungen und Komorbiditäten müssen selbstverständlich auch im Vorhinein abgeklärt und einbezogen werden. Die HRT ist vielseitig kombinierbar. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass eine Vielzahl an Symptomen individuell behandelt werden kann und Hormone nicht im Gießkannenprinzip verabreicht werden sollten. Die HRT ist als Mono- oder Kombinationstherapie, mit und ohne Blutung sowie lokal oder systemisch einsetzbar.

Bei Gelbkörpermangel wird eine reine Progesterontherapie angeraten. Hier ist der Applikationsweg mit ausschlaggebend. Vaginal oder oral appliziertes Progesteron hat merkliche individuell unterschiedliche Wirkungsweisen. Hier ist Fingerspitzengefühl gefragt.

Östrogenmonotherapien bekommen hysterektomierte Frauen. Eine Grundregel sollte beachtet werden: Östrogen- und Gestagenkombinationstherapien werden bei nicht hysterektomierten Frauen ange-

wandt. Das Gestagen wird entweder kontinuierlich oder sequenziell (> 10 d/Monat) appliziert, je nachdem wann die letzte Regelblutung stattgefunden hat.

Als Östrogene stehen zur Verfügung: Estradiol beziehungsweise Estradiolvalerat 1–2 mg, Estriol 0,01 bis 1/2 mg und konjugierte equine Estrogene (CEE).

Als Progesteron steht zur Verfügung: Progesteron (mikronisiert) 50–400 mg, Dienogest 2 mg, Dydrogesteron 10 mg, Medroxyprogesteronacetat, Levonorgestrel, Norethisteronacetat.

Als Androgene stehen („off label“) zur Verfügung: mikronisiertes Testosteron auf Liposomgrundlage, Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA).

Weiter kommen selektive Progesteron/Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SPRM und SERM) zum Einsatz.

Eine rein synthetische Therapie erfolgt mit den Wirkstoffen Tibolon oder Raloxifen.

Bei der Therapiedauer gibt es kaum Einschränkungen. Wichtig ist nur, den zuvor beschriebenen Einstiegszeitpunkt – das „window of opportunity“ oder den „Zeitpunkt der günstigen Gelegenheit“ – zu beachten. Von diesem Einstiegszeitpunkt hängen sowohl das Wirkungsprofil als auch das Nebenwirkungsprofil ab.

Während der HRT sollten halbjährlich die Risikofaktoren, wie etwaige Komorbiditäten, und das Beschwerdebild neu evaluiert werden. Die Bestimmung der Hormonparameter hilft zusätzlich, um die Therapie gegebenenfalls besser anpassen zu können. Die Dauer und die Dosierung richten sich nach dem Beschwerdebild. Selbsterklärend ist, dass mit einer möglichst niedrigen Dosis begonnen wird, um diese dann bei bestehenden oder verstärkten Symptomen im Laufe der Zeit zu erhöhen. Bei längerem Anwenden einer Hormontherapie kann auch das Ausschleichen der HRT versucht werden, allerdings ist dabei auf ein Wiederauftreten der Symptome zu achten – und dies ist das Kriterium, die Dosis daran zu kalibrieren. Ein „Ausschleiversuch“ ist individuell zu planen und auch zu begleiten und kommt nicht bei allen Patientinnen infrage.

Stellenwerte von HRT bei Krebs

Nach der aufsehenerregenden Women's-Health-Initiative(WHI)-Studie in 2002 und der One-Million-Women-Studie, in welcher die HRT mit einem Karzinomrisiko in Verbindung gebracht wurde,

Tab. 2 Risiko und Nutzen einer Östrogentherapie (konjugierte equine Östrogene) in der Women's-Health-Initiative(WHI)-Studie

Ereignis	Ereignisanzahl über fünf Jahre pro 1.000 Frauen
koronare Herzkrankheit	-5,5
Schlaganfall	-0,5
tiefe Venenthrombose	+2,5
Brustkrebs	-2,5
Kolorektalkarzinom	-1,5
alle Krebsarten	-4,0
alle Frakturen	-8,0
Tod jeglicher Ursache	-5,5
Diabetes	-13,0

mod. nach [7]

stand die HRT jahrelang unter einem schlechten Stern und beginnt sich erst langsam zu „erholen“.

Die Erkenntnis dieser großen Untersuchungen ist, und da sind sich alle Nachbetrachtungen einig: Eine langjährige Kombinationstherapie aus Östrogenen und Gestagenen bei anamnestisch vorbelasteten älteren Patientinnen führt zu einer geringen Erhöhung des Karzinomrisikos und ist im Wesentlichen von der Zusammensetzung und der Behandlungsdauer abhängig. Die alleinige Östrogengabe weist kein Karzinomrisiko auf ([7]; Tab. 2).

Wichtig für die Einschätzung des onkologischen Risikos sind die begleitenden Umstände. Welche Komorbiditäten bestehen bei der Patientin? Konnte man zu Therapiebeginn das „window of opportunity“ einhalten? Wie lang ist die Behandlungsdauer einzuschätzen? Wie wird die HRT zusammengesetzt? Welche Mono- oder Kombinationstherapie wird angewandt?

Was jedoch klar ist: Das onkologische Risiko verringert sich direkt nach dem Absetzen der HRT.

Als sicher wird eine Behandlungsdauer von weniger als fünf Jahren eingestuft.

Die HRT wird – und das ist eine wichtige Erkenntnis – mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko bei kardiovaskulären Vorerkrankungen in Verbindung gebracht.

Da das physiologische thromboembolische Risiko mit dem Alter steigt, ist dies immer miteinzubeziehen. Das Risiko ist bis zum 60. Lebensjahr sehr gering und sollte umso mehr Beachtung finden, je älter die Patientin ist.

Bei Patientinnen mit Vorbelastung, bei denen aber dennoch der Wunsch nach einer HRT besteht, oder bei Notwendigkeit aufgrund einer erfolversprechenden

Symptomlinderung wird die transdermale HRT-Applikation mit einem natürlichen und stoffwechselneutralen Progesteron empfohlen. Die transdermale HRT-Applikation umgeht den First-Pass-Effekt bei thromboembolischer Neigung. Dies bedeutet, dass die HRT nur partiell in der Leber metabolisiert wird.

Eindeutige Kontraindikationen sind venöse oder arterielle Thromboembolien in der Eigen- oder in der Familienanamnese. Weitere Risikofaktoren sind Übergewicht oder längere Bewegungsunfähigkeit, zum Beispiel nach einem Krankenhausaufenthalt oder der Ruhigstellung einer Extremität nach einem Unfall.

Osteoporose ist die Abnahme von mineralischer Substanz im Knochen. Somit sinkt auch die Knochendichte. Östrogene stimulieren die Osteoblasten und hemmen die Osteoklasten, was zu einem Knochenaufbau führt. Die zu behandelnden Patientinnen sollten bei Beginn unter 60 Jahre alt sein beziehungsweise die Behandlung sollte innerhalb der ersten zehn Jahre um die Menopause etabliert werden. Selbst Patientinnen mit geringen klimakterischen Beschwerden sollte die HRT angeboten werden, um der Entwicklung von Osteoporose vorzubeugen, wenn entsprechende Messungen der Knochendichte durchgeführt wurden und das Risiko als bedeutend eingestuft wird. Die HRT führt zu einer signifikanten Reduktion der osteoporoseassoziierten Frakturen. Außerdem ist dieser positive Effekt unabhängig von der Einnahmedauer und scheint auch in geringem Maße über die Anwendungsdauer hinaus zu bestehen.

Kontraindikationen der HRT sind kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt), thromboembolische Ereignisse, hormonabhängige Tumoren (Mammakarzinom, Melanom) und ein familiäres Brustkrebsrisiko.

Fazit für die Praxis

Die letzten Jahrzehnte haben wichtige Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil der Hormonersatztherapie in den Wechseljahren gebracht. Dazu gehören der richtige Einstiegszeitpunkt, die Berücksichtigung der individuellen thromboembolischen Risikofaktoren, das metabolische Profil (Lipidstoffwechsel und Körpergewicht) sowie der allgemeine Lebensstil.

All jene Frauen, die anamnestisch für eine Hormonersatztherapie infrage kommen, sollen diese auch gut informiert unter ärztlicher Begleitung erhalten.

Literatur

1. Peri- und Postmenopause – Diagnostik and Interventionen. Leitlinie der DGGG. AWMF-Registernummer 015-062; Version 2.3; Stand 1.1.2020; <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-062>; abgerufen am 6.9.2023
2. Gruber CJ et al. Anatomy of the estrogen response element. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:73-8
3. Gruber CJ et al. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002;346:340-52
4. Avis NE et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015;175:531-9
5. Schmidt M et al. Consensus: soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of menopausal vasomotor complaints. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:427-30
6. Flores VA et al. Hormonotherapy in menopause: concepts, controversies, and approach to treatment. *Endocr Rev* 2021;42:720-52
7. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause management – getting clinical care back on track. *N Engl J Med* 2016;374:803-6



Univ.-Prof. Dr. med. Doris M. Gruber
Ordination für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Lainzerstraße 147/1/4
1130 Wien/Österreich
ordination@frauenaerztin-gruber.at

Sophie K. Helwig
Sigmund Freud Privatuniversität
Wien
Österreich