

Die »Wechseljahre« sind keine Krankheit, sondern eine natürliche Lebensphase, die den Zeitpunkt der letzten Blutung, die Menopause, mit einschließt.

Physiologische Prozesse bedürfen per se nicht einer medizinischen Behandlung. Bis zu einem Drittel aller Frauen haben im Klimakterium keine oder nur diskrete Beschwerden.

Hitzewallungen und andere besonders benannte Beschwerden werden in diesen Empfehlungen als fakultative Symptome aufgefasst, weil sie weder ausschließlich bei Frauen noch exklusiv in einem bestimmten Lebensabschnitt auftreten.

Die Indikation zur Hormontherapie bei menopausalen Beschwerden ist gemeinsam mit der Frau nach ausführlicher Differenzialdiagnose zu stellen, wenn Frauen medizinische Hilfe wegen Wechseljahresbeschwerden in Anspruch nehmen wollen:

- unter vorrangiger Berücksichtigung des Wirksamkeitsnachweises für die betreffende Symptomatik,
- der individuell empfundenen Schwere der Symptome,
- des Lebensumfeldes und
- möglicher Risiken (insbes. kardiovaskuläres und karzinogenes Risiko)

Bei Frauen mit **vorzeitiger (prämaturer) Menopause** gelten im Prinzip die gleichen Grundsätze. Eine Therapie bis zum etwa 50. Lebensjahr mag hier in Anlehnung an den Median des natürlichen Menopausealters begründet erscheinen.

THERAPIEZIEL

Das therapeutische Ziel besteht in der Beseitigung bzw. Reduktion vasomotorischer Symptome und Anzeichen urogenitaler Atrophisierung auf ein nach Angaben der betroffenen Frauen zur Bewältigung des Alltags tolerables Maß.

I. DIAGNOSTIK

A. ANAMNESE

- Die Anamnese ist zur Erfassung von Zyklusveränderungen und von klimakterischen Symptomen meistens hinreichend.
- Obligat sind als Grundlage für eine Beratung auf dem Boden einer Nutzen-Risiko-Abwägung eigen- und familienanamnestische Hinweise zum Risiko für Brustkrebs, kardiovaskuläre und thromboembolische Erkrankungen zu erfassen.

B. KLINISCHE UNTERSUCHUNG

- Je nach Anamnese kann eine allgemeine körperliche, gynäkologische, urologische, psychiatrische oder osteologische Untersuchung erforderlich werden.

C. LABOR- UND TECHNISCHE UNTERSUCHUNGEN:

- Nur in Einzelfällen kann die Bestimmung von FSH, LH, Estradiol und Progesteron hilfreich sein. Die eingeschränkte Aussagefähigkeit erfordert die Interpretation des hierin Kundigen.
- Untersuchungen zur Einschätzung des kardiovaskulären (Lipide, Blutzucker, Blutdruck, EKG), thromboembolischen (hämostasiologische Parameter) und Brustkrebsrisikos (Mammadiagnostik) im Individualfall, ggf. nach fachspezifischem Konsil.

II. INDIKATIONEN

A. HITZEWALLUNGEN

- Sofern Frauen wegen Hitzewallungen eine Hormontherapie erwägen, kann mit der geringsten wirksamen Tagesdosis eines systemische Effekte auslösenden Östrogens eine Besserung dieser Symptomatik mit guter Aussicht auf Erfolg vorgenommen werden.
- Zur Kontrolle einer Östrogen- oder Östrogen-Gestagen-Therapie ist in aller Regel die subjektive Symptomatik hinreichend für eine Dosisanpassung.

B. UROGENITALE SYMPTOME

Vaginale Atrophie

- Eine lokale Östrogen- oder Östrogen-Gestagen-Therapie kann eine vaginale Atrophie verbessern und der Prophylaxe und Therapie einer neu aufgetretenen Dyspareunie dienen.
- Wenn die betroffene Frau eine Hormonmedikation ablehnt oder eine Kontraindikation gegen eine Östrogen- oder Östrogen-Gestagen-Therapie besteht (z. B. östrogenabhängiger Tumor), kann die lokale Anwendung eines/einer hormonfreien Gels/Creme versucht werden.

C. OSTEOPOROSE

- Die erforderliche Langzeitbehandlung von Frauen mit einem hohen Osteoporoserisiko oder einer manifesten Osteoporose erfordert eine besonders gründliche individuelle und gemeinsame Abwägung mit der Patientin auch hinsichtlich der Risiken und angesichts wirksamer Behandlungsalternativen (s. auch Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose, 2003).
- Aufgrund des Risikoprofils, insbesondere des kardiovaskulären und des Brustkrebsrisikos, aber auch der nur geringgradigen Frakturrisikoreduktion (NNT), kann eine **Östrogen-Gestagen-Therapie** nicht für die Indikation Osteoporoseprophylaxe empfohlen werden.
- Aufgrund epidemiologischer Daten kann davon ausgegangen werden, dass eine **Östrogenmonotherapie** (nur bei Frauen mit Hysterektomie möglich) ähnlich wirksam wie eine Östrogen-Gestagen-Therapie wäre, aber auch mit den Risiken, v. a. Thromboembolie- und Brustkrebsrisiko, verbunden ist. Daher wird auch sie nicht empfohlen.
- Bei der Verordnung der Hormontherapie in gut zu begründenden Einzelfällen, z. B. bei Unverträglichkeit oder fehlender Wirkung pharmakologischer Alternativen, ist insbesondere auf ein geringes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und für das Auftreten eines Mammakarzinoms zu achten (Eigen- und Familienanamnese, klinische Befunde).
- Für **Tibolon** oder **Phyto-Östrogene** liegen weder Wirksamkeitsbelege zur Frakturrisikoreduktion vor, noch sind sie in Deutschland zur Prävention oder Therapie der Osteoporose zugelassen.

Für alle Indikationen gilt:

- Bei **vorhandenem Uterus** und gegebener Indikation für eine Östrogen- oder Östrogen-Gestagen-Therapie ist eine **zusätzliche Gestagen- oder Gestagen-Östrogen-Therapie** obligat, es sei denn es wird ausschließlich eine vaginale Östrogen- oder Östrogen-Gestagen-Therapie angewendet.
- Der angestrebte **Nutzen** jeder Hormontherapie muss ins Verhältnis gesetzt werden zu den **Risiken**, die auch bei kurzzeitiger Therapie zu Therapiebeginn auftreten können: thromboembolische/kardiovaskuläre Ereignisse, Brustkrebsrisiko. Die Nutzen-Risiko-Abwägung sollte gemeinsam mit der Frau und jährlich erneut erfolgen.
- Sofern eine Östrogen- oder Östrogen-Gestagen-Therapie kontraindiziert ist oder die betroffene Frau diese ablehnt, sind auch als Arzneimittel zugelassene **pflanzliche Präparate (»Phyto-Östrogene«)** **nicht empfehlenswert**, da überzeugende Belege zur Wirksamkeit und Daten zur Langzeitsicherheit fehlen.
- Auch für weitere medikamentöse und nichtmedikamentöse Ansätze zur Behandlung von vasomotorischen Beschwerden liegen keine hinreichenden Belege zur Wirksamkeit vor: **Ginseng, Angelica sinensis, Nachtkerzenöl, Akupunktur, Verhaltens- und Entspannungstherapie, gymnastische Übungen und Reflexzonenmassage.**

III. RISIKEN

A. KARZINOME

Jede zur Behandlung mit Östrogenen (und Gestagenen) eingeleitete Hormontherapie bedarf wegen der Karzinomrisiken einer strengen Indikationsstellung.

Mammakarzinom

- Eine Hormontherapie (Östrogen bzw. Östrogen-Gestagen-Kombination) geht mit einem erhöhten Risiko für invasives Mammakarzinom einher; dieses Risiko steigt mit der Länge der Therapie. Auch Behandlungszeiträume unter 4 Jahren sind nicht als risikofrei anzusehen.

Endometriumkarzinom

- Eine Östrogenmonotherapie ist wegen des ansonsten deutlich erhöhten Endometriumkarzinomrisikos obsolet.
- Es ist derzeit nicht auszuschließen, dass auch eine sequenzielle Östrogen-Gestagen-Therapie ein Restrisiko beinhaltet, das das hormonell unbehandelter Frauen übersteigt.
- Die tägliche Anwendung eines Östrogens und eines Gestagens (so genannte **kombiniert kontinuierliche** Therapie) geht offenbar nicht mit einer Erhöhung des Risikos einher; diese Therapieform steht jedoch im Verdacht, das Risiko eines Mammakarzinoms noch stärker zu vergrößern als eine alleinige Östrogentherapie.
- Aufgrund der Datenlage kann daher keine eindeutige Präferenz für die eine oder andere Therapieform ausgesprochen werden.
- Die Entscheidung zur sequenziellen oder kombiniert kontinuierlichen Therapie sollte gemeinsam mit der zu beratenden Frau erfolgen, neben der obligaten Nutzen-Risiko-Abwägung sind die **individuelle Verträglichkeit** der gewählten Hormonpräparate und die **persönliche Präferenz** der Frau zu bedenken [keine zu erwartenden monatlichen Blutungen bei kombiniert kontinuierlicher im Vergleich zu sequenzieller Östrogen-Gestagen-Therapie; jedoch Möglichkeit von (unregelmäßigen) Blutungen bei kombiniert kontinuierlicher Therapie].

Andere Organsysteme

- Möglicherweise ist bei langzeitiger postmenopausaler Hormontherapie auch das Karzinomrisiko für andere Organsysteme, nicht nur des Reproduktionstrakts, erhöht: **Ovarialkarzinom, Gallenblasenkarzinom, follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom.**

B. KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN

Primär- und Sekundärprävention

- In kontrollierten klinischen Studien hat sich gezeigt, dass die Gabe von Östrogen-Gestagen-Kombinationen in der Postmenopause die Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen nicht reduziert, sondern erhöht. Östrogen-Gestagen-Kombinationen sollten daher nicht zur Vermeidung von Herzinfarkten oder Schlaganfällen, weder zur Primär- noch zur Sekundärprävention, verordnet werden. Auch für eine alleinige Östrogenanwendung, wie sie bei hysterektomierten Frauen möglich ist, oder die Wahl anderer, nichtoraler Anwendungsformen bestehen keine hinreichenden positiven Belege.

Thromboembolie

- Zu Beginn einer jeden Östrogentherapie besteht ein erhöhtes Thrombose-/Embolierisiko, auch bei Frauen mit bisher unauffälliger Anamnese. Dies gilt insbesondere, wenn bereits Risikofaktoren für eine Thromboembolie vorliegen, wie z. B. Thromboembolie in der (Familien-)Anamnese, Krebserkrankungen, Immobilisierung oder eine ausgeprägte Adipositas.

C. ANDERE ORGANSYSTEME

Gallenblasenerkrankungen

- Bei einer Hormontherapie ist damit zu rechnen, dass eine Cholezystitis gehäuft auftritt und Cholezystektomien häufiger durchgeführt werden. Nach Absetzen der Hormone bleibt das relative Risiko einer Cholezystitis für mehrere Jahre erhöht.

IV. KEINE INDIKATIONEN

Für folgende Indikationen lässt sich aus kontrollierten klinischen Studien zur Hormontherapie keine allgemeine Empfehlung zur Prophylaxe oder Therapie ableiten:

A. HARNWEGSINFEKTE

- Es besteht keine belastbare Evidenz, Östrogene bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen zur Reduktion von Harnwegsinfekten anzuwenden. Bei Diagnostik und Therapie ist gemäß den allgemeinen urologisch-nephrologischen Maßgaben (Blasenvorfall, neurogene Blasenentleerungsstörungen, z. B. durch Diabetes mellitus) zu verfahren.

B. HARNINKONTINENZ

- Bei Harninkontinenz sollte eher keine Besserung durch eine Östrogentherapie erwartet werden. Die Möglichkeiten der nichtmedikamentösen Therapie (Übungen zur Stärkung der Beckenbodenmuskulatur) sowie der spezifischen Pharmakotherapie (z. B. Muskarinrezeptorantagonisten bei Dranginkontinenz) und operative Verfahren sollten erwogen werden.

C. SEXUALITÄT

- Es gibt keine hinreichenden Belege, dass die Gabe von Östrogenen bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen oder Tibolon zur »Verbesserung« von Sexualität/Libido bei postmenopausalen Frauen beitragen. Diese Präparate sollten daher nicht primär bei Veränderungen der Sexualität/Libido eingesetzt werden.
- Im Kontext einer primär nichtmedikamentösen Therapie (z. B. Paartherapie) können Östrogene Symptome der urogenitalen Atrophisierung günstig beeinflussen.

D. ZENTRALNERVÖSE SYMPTOME/ERKRANKUNGEN

Depression/Schlafstörungen

- Eine Besserung depressiver Symptome bzw. Syndrome oder Schlafstörungen durch eine Östrogen- bzw. Östrogen-Gestagen-Therapie ist nicht hinreichend belegt. Diese Erkrankungen sollten daher nach den üblichen auch außerhalb der Wechseljahre gültigen psychotherapeutischen oder psychopharmakologischen Prinzipien behandelt werden.
- Analoge Aussagen gelten für Schlafstörungen. Allenfalls kann bei Schlafstörungen im Kontext mit Hitzewallungen eine Gabe von Östrogenen bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen erwogen werden. Wenn kurzfristig keinerlei Beschwerdebesserung unter Östrogenen eintritt, sollte diese Therapie beendet werden.

Demenz/Kognition

- Eine Östrogentherapie ist nach derzeitigem Wissensstand kein Mittel zur Prävention oder Therapie einer Demenz (M. Alzheimer) sowie zur Verbesserung der Kognition.

Die Tabellen 1 und 2 verschaffen eine Übersicht zu den verschiedenen Einzelsubstanzen, Kombinationen, Darreichungsformen und Applikationsschemata sowie zu unerwünschten Wirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen im Rahmen der Hormontherapie in Peri- und Postmenopause.

Tabelle 1: Auswahl von Therapeutika*

	Darreichungsform/ geringste verfügbare Tagesdosis	Applikationsschema*
Östrogene/ Einzelsubstanzen		
Estradiol	transdermal: 25 µg	sequenziell, kontinuierlich
konjugierte equine Estrogene	Gel: 0,5 mg	sequenziell, kontinuierlich
Estradiol(valerat)	oral: 0,3 mg	sequenziell, kontinuierlich
Estriol	oral: 1 mg	sequenziell, kontinuierlich
oral: 1 mg	sequenziell, kontinuierlich	
Östrogen-Gestagen-Kombinationen		
Estradiolvalerat + Norethisteronacetat	oral: 1 mg + 1 mg	sequenziell
Estradiol + Norethisteronacetat	oral: 1 mg + 0,5 mg	kontinuierlich
Estradiol + Norethisteronacetat	transdermal: 50 µg + 250 µg	sequenziell
Estradiol + Norethisteronacetat	transdermal: 25 µg + 125 µg	kontinuierlich
Konjugierte equine Estrogene + Medrogeston	oral: 0,3 mg + 5 mg	sequenziell
Estradiol + Dydrogesteron	oral: 1 mg + 10 mg	sequenziell
Estradiolvalerat + Estriol + Levonorgestrel	oral: 1 + 2 + 0,25 mg	sequenziell
Estradiolvalerat + Medroxyprogesteronacetat	oral: 1/1,25 mg + 5 mg	sequenziell
Estradiol + Dydrogesteron	oral: 1 mg + 5 mg	kontinuierlich
Gestagene**/Einzelpräparate, nur oral verfügbar		
Chlormadinonacetat	2 mg	sequenziell, kontinuierlich
Dydrogesteron	10 mg	sequenziell, kontinuierlich
Lynestrenol	5 mg	sequenziell, kontinuierlich
Medroxyprogesteronacetat	2,5 mg	sequenziell, kontinuierlich
Norethisteronacetat	1 mg	sequenziell, kontinuierlich
Progesteron	100 mg	sequenziell, kontinuierlich

Auswahl unter Berücksichtigung der häufigsten Verordnungen in Deutschland

* kontinuierliche Anwendung Östrogen + Gestagen: bei Frauen, die keine Entzugsblutungen akzeptieren

** bei Frauen mit Uterus erforderlich; mindestens 10, besser 12-14 Tage/Behandlungsmonat (oder Zyklus) oder jeden Tag (kontinuierlich)

AUF EINEN BLICK: HORMONTHERAPIE IM KLIMAKTERIUM

Tabelle 2: Östrogene bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen: wichtige Nebenwirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen
(UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, IA: Arzneimittelinteraktionen, pd: pharmakodynamische IA, pk: pharmakokinetische IA, Kl: Kontraindikationen)

Wirkstoffe

Östrogene/Monopräparate

- Estradiol(-valerat): oral
- Estradiol: Pflaster, Gel, Nasenspray
- Östrogene (konjugiert): oral
- Estradiol/Estriol: vaginal (Creme, Suppositorium, Tablette, Vaginalring)

Kombinationspräparate

- Östrogen-Gestagen-Kombinationen:
Pflaster, oral
- Östrogen (konjugiert)-Gestagen-Kombinationen: oral
- Estradiolvalerat/Prasteronenantat: i. m.

UAW: endometriale Blutungen; Mastodynie; Übelkeit; Zunahme von Migräneattacken bei Frauen mit Migräne, Kopfschmerzen; Ödeme, Gewichtszunahme und Blutdruckerhöhung; erhöhtes Auftreten von Thromboembolien, Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall erhöht, depressive Verstimmungen; Leberfunktionsstörungen; erhöhtes Risiko für Lebertumoren, Mammakarzinom, Endometriumkarzinom, evtl. auch Ovarialkarzinom (bei alleiniger Östrogengabe) und Gallenwegserkrankungen

IA: Wirkungsverminderung von *gerinnungshemmenden* und *antidiabetisch wirkenden Medikamenten* (pd) und *Schilddrüsenhormonen* (pk), Verminderung der Östrogenwirkung durch Enzyminduktoren (z. B. *Carbamazepin*, *Phenytoin*, *Rifampicin*) möglich (pk)

Kl: Mammakarzinom oder andere östrogenabhängige Tumoren (Endometriumkarzinom); Lebertumoren oder schwere Leberfunktions- bzw. Stoffwechselstörungen; bestehende oder anamnestisch bekannte Venenentzündungen, -thrombosen, Thromboembolien; Zustand nach Herzinfarkt oder Schlaganfall; angeborene Fettstoffwechselstörungen; Otosklerose; Schwangerschaft und Stillzeit; nicht abgeklärte Uterusblutungen, Endometriose; eine Östrogen-therapie (außer der vaginalen) macht eine Kombination mit Gestagenen bei Frauen mit Gebärmutter erforderlich

Tibolon: oral

UAW: uterine Blutungen inkl. Schmierblutungen; Bauchschmerzen, Übelkeit; Brustspannen; Kopfschmerzen, Migräne; Ödeme; Pruritus; Gewichtszunahme; Ausschlag; depressive Verstimmungen; Hirsutismus

IA: Wirkungsverminderung durch Enzyminduktion möglich (z. B. *Carbamazepin*, *Rifampicin*, *Hydantoine*) (pk); Wirkungsverstärkung von *Antikoagulantien* (pd)

Kl: bestehende hormonabhängige Tumoren (z. B. Brustkrebs); Thrombophlebitis; Thromboembolie; ungeklärte Leberfunktionsstörungen