HRT – Leitlinien und Praxis - Bedarf und Sorgen?

Prof. Dr. Thomas Römer

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Evangelisches Klinikum Köln-Weyertal

Fortbildungsveranstaltung, Gladbeck, 27.04.2022

Interessenkonflikte

Prof. Dr. Thomas Römer hat in den letzten 3 Jahren Honorare für Vorträge und Teilnahmen an Advisory Boards sowie Erstattungen von Reisekosten von folgenden Firmen erhalten.

1. Aristo Pharma
2. Bayer Pharma AG
3. Besins Healthcare
4. Exeltis Pharma
5. Gedeon Richter
6. Hexal AG
7. Jenapharm GmbH
8. Novo Nordisk
9. Theramex

S3 – Leitlinie:

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

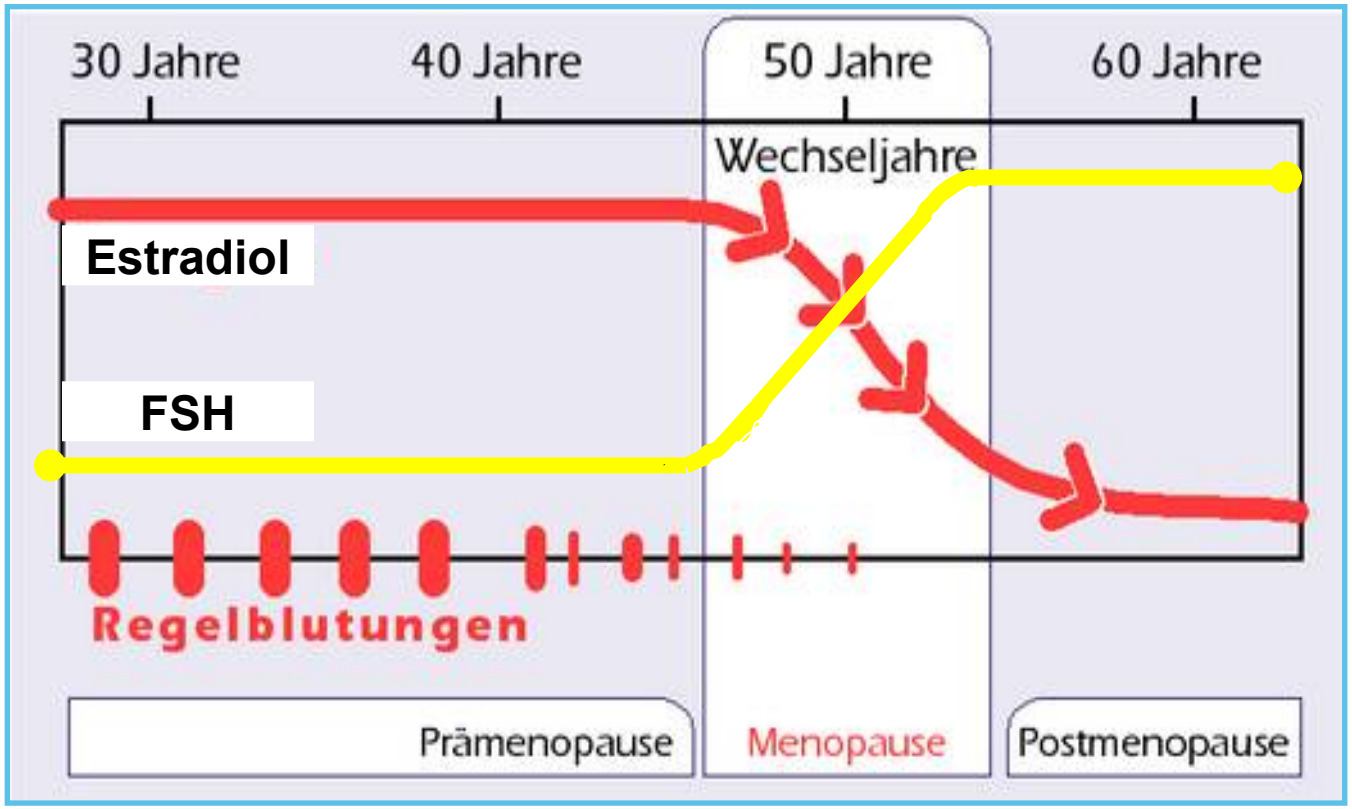
Stand September 2020

HRT ?

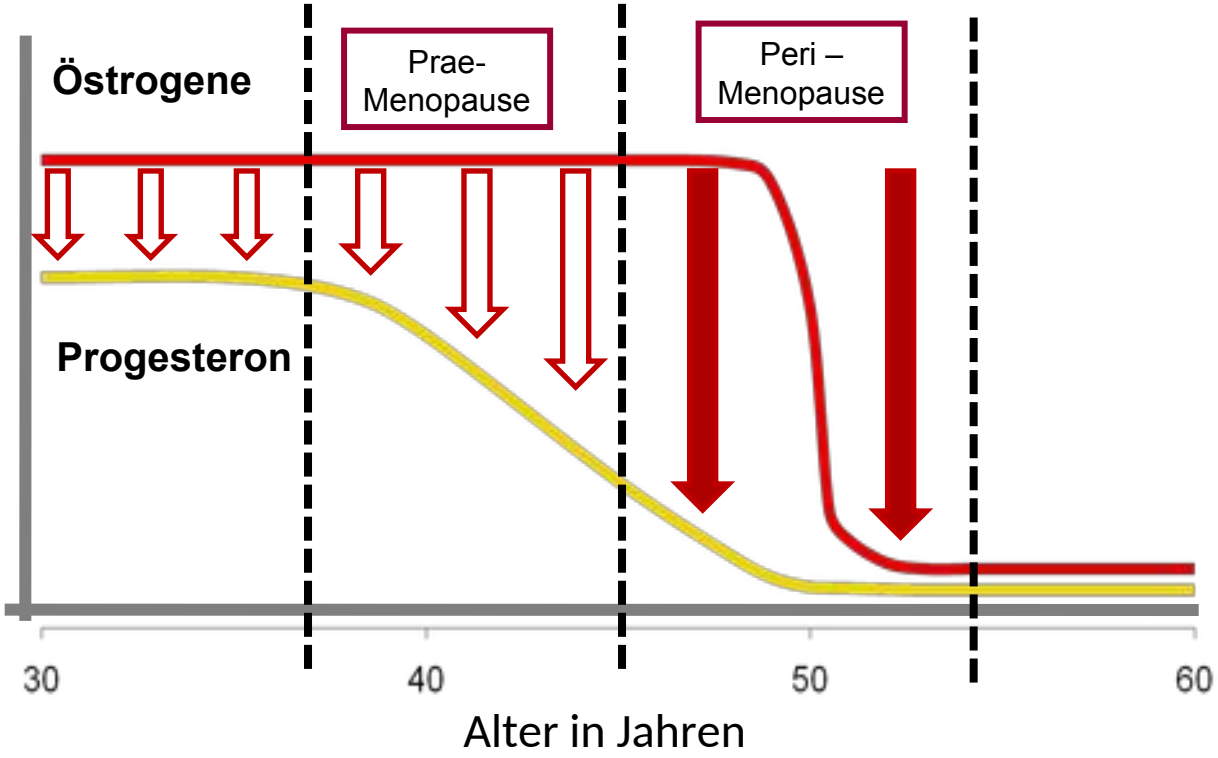
Alle Frauen lebenslang

↕

„Tödlicher Irrtum“


30 Jahre
40 Jahre
50 Jahre
60 Jahre
Wechseljahre
Estradiol
FSH
Regelblutungen
Prämenopause
Menopause
Postmenopause

Das Klimakterium



Definition Menopause:

Durchschnittsalter:	51 Jahre
„späte“ Menopause:	> 55. Lebensjahr (5 %)
„frühe“ Menopause:	40.-45. Lebensjahr (5 %)
Menopause praecox:	< 40. Lebensjahr (1 %)

Diagnostik

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Die Peri- und Postmenopause bei über 45-jährigen Frauen sollen aufgrund klinischer Parameter diagnostiziert werden.

S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Diagnostik

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Bestimmung des FSH zur Diagnose der Peri- und Postmenpause soll nur bei Frauen zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr mit klimakterischen Symptomen (z.B. Hitzewallungen, Zyklusveränderungen) sowie bei Frauen unter 40 Jahren mit Hinweisen auf vorzeitige Ovarialinsuffizienz erfolgen.

S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Informationsbedürfnisse

Ratsuchenden Frauen soll erklärt werden, dass die Peri- und Postmenopause neben Änderung ihres Menstruationszyklus u.a. von folgenden Symptomen begleitet sein können:

- vasomotorische Symptome (z.B. Hitzewallungen und Schweißausbrüche)
- Schlafstörungen
- Beeinträchtigung der Stimmung (z.B. Niedergeschlagenheit)
- Urogenitale Symptome (z.B. vaginale Trockenheit)
- Sexuelle Probleme (z.B. verminderte Libido)

Konsultationsfassung S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Informationsbedürfnisse

Frauen in der Peri- und Postmenopause sollen auch über Verhütung informiert werden. Sie ist bei Frauen im Alter von über 50 Jahren für die Dauer von 1 Jahr nach der Menopause, bei Frauen unter 50 für die Dauer von 2 Jahren nach der Menopause notwendig (FSRH-Guideline 2017).

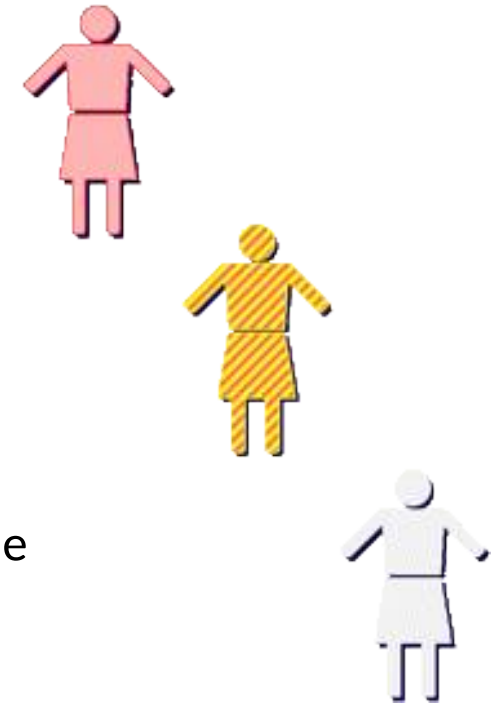
Konsultationsfassung S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Indikation für HRT und Altersabhängigkeit

1) normale und „späte“ Menopause
   bei akuten Beschwerden
2) „frühe“ und vorzeitige Menopause
   Indikation bis zum Erreichen 51. Lebensjahr immer indiziert, sofern keine Kontraindikationen vorliegen

Häufigkeit vasomotorischer Beschwerden im Klimakterium

- ca. 1/3 der Frauen sind behandlungsbedürftig
  - ca. 1/3 der Frauen haben geringe Beschwerden
    - ca. 1/3 der Frauen haben keine Beschwerden



Symptome einer Frau in den Wechseljahren[1–3]

Vasomotorische Beschwerden
(Hitzewallungen, Schweißausbrüche)

Psychische Beschwerden
(Stimmungslabilität, depressive Verstimmung, Reizbarkeit, Angst)

Weitere Beschwerden
(Schlafstörungen, kognitive Veränderungen, sexuelle Funktionsstörungen)

Langzeitfolgen
(Trockenheit von Haut und Schleimhäuten, Osteoporose, Inkontinenz, Veränderungen im Herz-Kreislauf-System)

Frauen in den Wechseljahren können an einer Vielzahl von Beschwerden und Symptomen leiden und als Folge in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt sein.

Hormonsubstitutionstherapie
Praktisches Vorgehen

- Beschwerdebild
- Anamnese
  - Eigen- und Familienanamnese
  - Medikamente
  - Risikofaktoren?
- Vorsorgeuntersuchung
- Hormonbestimmung nur für spezielle Fragestellungen
- Beratung!
- Überwachung, Dosisanpassung

HRT-Beratung - Grundsätze

1. Indikation (auch aktiv erfragen)
2. Risikofaktoren erfassen
3. Co-Medikation erfassen
4. Ängste der Patientin erfassen und Beratung zu objektiven Daten
5. Nutzen-Risiko-Konstellation
6. a) Risikoadäquate Verordnung von HRT (bevorzugt transdermal)
   b) pflanzliche Mittel mit Kontrolluntersuchung
   c) Bedenkzeit → 2. Konsultation
7. Kontrolle nach 3 Monaten bei Risikopatienten zwingend erforderlich, danach 6-monatige Kontrollen (ggf. auch telefonisch)
8. Regelmäßige jährliche Überprüfung der individuellen Nutzen-Risiko-Konstellation

Beginn, Überwachung und Absetzen einer HRT

Nach Beginn einer HRT sollten sich Frauen regelmäßig bei ihrem Frauenarzt vorstellen (initial nach 3 Monaten), um die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie zu überprüfen. Frauen, die nicht hysterektomiert sind, soll erklärt werden, dass Blutungsstörungen unter einer HRT auftreten können.

Konsultationsfassung S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Prof. Dr. Thomas Römer
Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Beginn, Überwachung und Absetzen einer HRT

Unter lokaler ET soll keine routinemäßige Vaginalsonographie zur Messung der Endometriumdicke durchgeführt werden.

Konsultationsfassung S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Prof. Dr. Thomas Römer
Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Hormontherapie

Was?

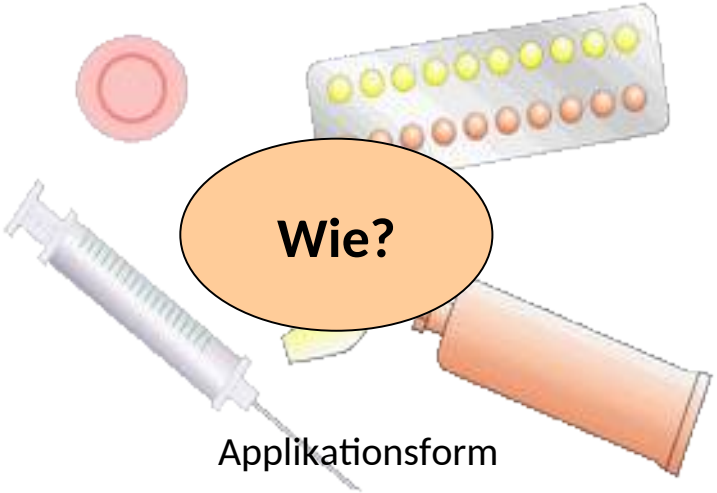
Estrogen - Gestagen

Wie viel?

Dosierung

Rahmenbedingungen?

Risikofaktoren - Indikation



Wie?

Applikationsform

HRT-Entscheidungsfindung in der Praxis

1. Indikation ja/nein
2. Kontraindikation ja/nein
3. E_2mono oder Kombination
4. Applikationsform (oral/transdermal)
5. Dosierung des Estrogens
6. Welches Gestagen in welcher Dosierung oder Tibolon?

HRT – Individuelle Therapie

HRT

↓ ja

↓ nein

↓ lokale E_3

Z.n. HE

↓

E_2 Mono

(Cave: Ausnahme!)

↓ <u>transdermal</u>

↓ oral

Uterus vorhanden

↓

E_2 oder Tibolon

<u>transdermal</u>
+ Gestagen
(Dosierung?)

<u>oral</u>
E_2 + Gestagen

Spezielle Indikation?

Applikationsform Estrogene

Orale Monotherapie

- Konjugierte Estrogene (0,3 - 0,625 mg)
- Estradiolvalerat (1 - 2 mg)
- Estradiol (1 - 2 mg)
- Estriol

Vaginale Therapie

- Estradiol
  - Vaginalring (7,5 µg tgl)
  - Vaginaltabletten (25 g)
- Estriol (0,03 - 0,5 mg, als Ovula, Creme und Suppositorien)

Transdermal/perkutan

- Estradiol
  - Pflaster (25 - 100 µg tgl)
  - Gel (0,5 - 3 mg)
  - Spray (1,53 – 4,59 mg)

Modifiziert nach: Schaudig K, und Schwenkhagen A, Gynäkologische Endokrinologie 2016 - 14:31–43 DOI 10.1007/s10304-016-0054-6

Therapeutische Interventionen

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Frauen mit vasomotorischen Beschwerden soll eine HRT angeboten werden, nachdem sie über die kurz- (bis zu 5 Jahren) und langfristigen Nutzen und Risiken informiert wurden. Für nichthysterektomierte Frauen kommt eine EPT mit adäquatem Gestagenanteil, für hysterektomierte Frauen eine ET in Betracht.

S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Anwendungsempfehlungen für die gynäkologische Praxis zur Hormonsubstitution im Klimakterium und in der Postmenopause

Pflanzliche Präparate zur Behebung von Symptomen der Wechseljahre sind hinsichtlich ihres Nutzens und ihres Risikos derzeit nicht ausreichend zu bewerten.

Aktualisierte Empfehlungen, Oktober 2012

Therapeutische Interventionen

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehememr (SNRIs), Clonidin und Gabapentin sollen nicht routinemäßig als Mittel erster Wahl gegen vasomotorische Symptome angeboten werden.

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Kognitive Verhaltenstherapie (CBT), Isoflavone und Cimicifuga-Präparate können bei vasomotorischen Symptomen angewendet werden.

S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Wirksamkeit und Sicherheit von Interventionen

Gabapentin sowie SSRI und SNRI sind eine Option für Frauen mit Hitzewallungen, bei denen eine Kontraindikation für Hormone vorliegt.

S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

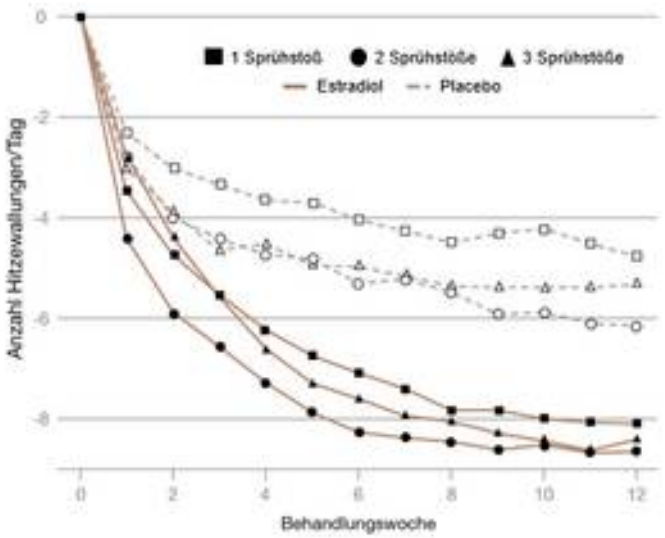
Bei Patientinnen bekannte positive Effekte der HRT

- Reduktion von Hitzewallungen und Schweißausbrüchen
- positive Effekte auf Knochen (und Gelenke)
- positive Effekte auf Schlaf
- positiver Effekt auf Schleimhäute

HRT und klimakterische Beschwerden

- Durch Östrogenmangel leiden bis zu **80 % der Frauen** an **vasomotorischen Symptomen**[1]
- Mit **adäquater HRT** kann das **klimakterische Syndrom** effizient behandelt werden[2-4]
- Oftmals reichen **niedrige Östrogendosierungen** aus, um vasomotorische Beschwerden zu bessern[2-4]

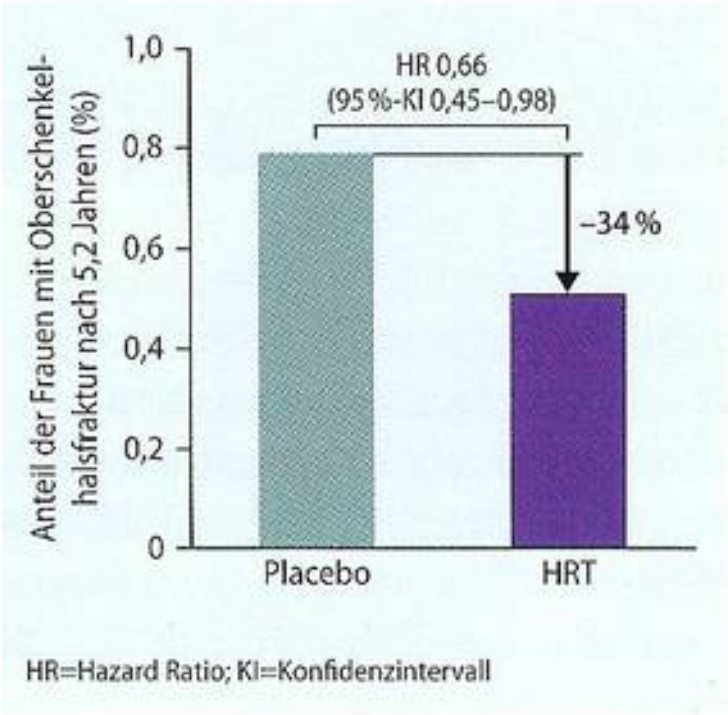
Wöchentliche Änderung in der Rate der Hitzewallungen über 12 Wochen



1.Freeman EW, et al. Menopause 2014;21(9):924-32
2. Archer DF, et al. Menopause 2012;19(6):622-9
3. Panay N, et al. Climacteric 2007;10(2):120-31
4. Buster et al. Obstet gynecol 2008;111(6):1343-51

Abb. modifiziert nach [Buster et al. 2008]

WHI-Studie: HRT schützt vor Oberschenkelhalsfrakturen



HR=Hazard Ratio; KI=Konfidenzintervall

modifiziert nach [2]

WHI (2002)

HRT und Osteoporose

- Östrogenmangel führt zu **beschleunigtem Knochenabbau** und erhöht **Frakturrisiko**
- Eine HRT reduziert die Inzidenz von Schenkelhals-, nichtvertebralen und vertebralen Frakturen[2]
- In der frühen Menopause ist die HRT die **beste Therapie für die Prävention von Frakturen**[3,4*]

Durch Abnahme der Anwendung einer HRT stieg die Anzahl der Hüftfrakturen in den USA an[1]

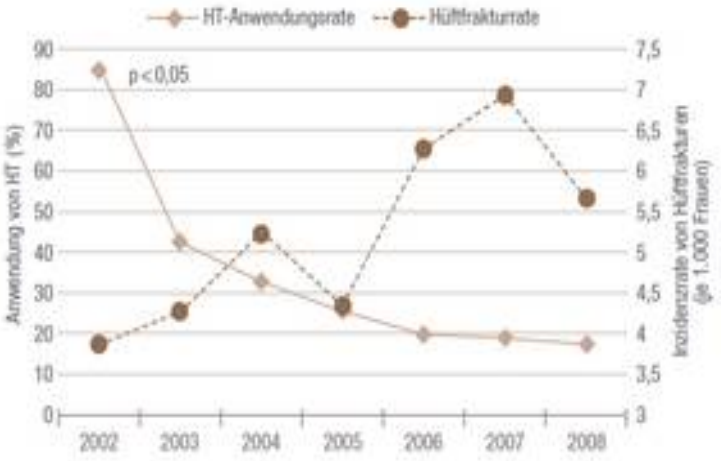


Abb. modifiziert nach [Karim et al. 2011]

* Zugelassen zur Prävention bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen[5]

Die derzeit beste Prävention für die Osteoporose ist die HRT.*

1. Karim R, et al. Menopause 2011;18(11):1172-7
2. Birkhäuser M. Gynäkologische Endokrinologie 2013;11(4):289-98
3. Baber RJ, et al. Climacteric 2016;19(2):109-50
4. North American Menopause Society. Menopause 2017; 10.1097/gme.0000000000000921
5. Leitlinie des Dachverbandes Osteologie. 2014

Osteoporose

	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1a	Eine HRT führt zu einer signifikanten Erniedrigung für das Risiko für Osteoporose-assoziierter Frakturen.

	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2a	Der frakturreduzierende Einfluss einer HRT war unabhängig von der Einnahmedauer (d.h. bereits nach einer kurzen <1jährigen Einnahme nachweisbar) und des Alters bei Therapiebeginn. Zusätzlich scheint der frakturreduzierende Effekt nach Beendigung einer HRT in geringerem Maße weiter zu bestehen.

S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Prof. Dr. Thomas Römer
Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Urogenitale Atrophie

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Frauen mit symptomatischer urogenitaler Atrophie soll die Anwendung von Befeuchtungs-, Gleitmitteln alleine oder zusammen mit einer vaginalen ET angeboten werden. Die Therapie kann so lange wie erforderlich angewendet werden.

S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Prof. Dr. Thomas Römer
Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Bei Patientinnen bekannte Risikofaktoren für HRT

- Adipositas / Übergewicht
- Thrombose in der Anamnese
- Krebserkrankung in der Anamnese
- Bluthochdruck
- Diabetes mellitus
- Herzinfarkt in der Anamnese
- Schlaganfall in der Anamnese
- Nikotinabusus

HRT – Häufige Ängste der Patientin

1. Brustkrebsrisiko erhöht
2. Thromboserisiko erhöht
3. Herzinfarktrisiko erhöht
4. Wiederauftreten von Blutungsstörungen und Karzinomrisiko
5. Gewichtszunahme
6. Wiederauftreten einer Endometriose

Kasuistik 1

50jährige Patientin

-Menopause vor 18 Monaten,

-kommt jetzt mit der Fragestellung einer HRT

-Hitzewallungen (10 x täglich) und Schweißausbrüche.

Anamnestisch bekannt:

-2 Geburten

-mit 45 Jahren eine Mamma-PE bei einer Mastopathie. Das Mammographie-Screening vor 1 Jahr war unauffällig.

Ängste der Patientin bei einer HRT: erhöhtes Brustkrebsrisiko?

Kasuistik 1 – Beratung und Therapie

- Ausführliche Beratung der Patientin zum Risiko eines Mammakarzinoms
- Empfehlung der Durchführung einer transdermalen Therapie mit Spray oder Gel
- Patientin entscheidet sich für Spray (1 Sprühstoß Estradiolspray pro Tag und 100 mg Progesteron oral)
- Kontakt nach 4 Wochen: Beschwerden sind rückläufig, Hitzewallungen bestehen nur noch 3-4 x am Tag, keine Nebenwirkungen, nur geringes Brustspannen
- Wiedervorstellung nach 3 Monaten: Beschwerden weiterhin 3-4 Hitzewallungen pro Tag, deshalb Dosiserhöhung auf 2 Sprühstöße Estradiol und Erhöhung der Gestagendosis auf 200 mg Progesteron täglich oral
- nach 6 Monaten ist die Patientin zufrieden, hat keine Hitzewallungen mehr, ist weiterhin blutungsfrei

Kasuistik 1 - Fazit

Beratung über das Mammakarzinomrisiko!

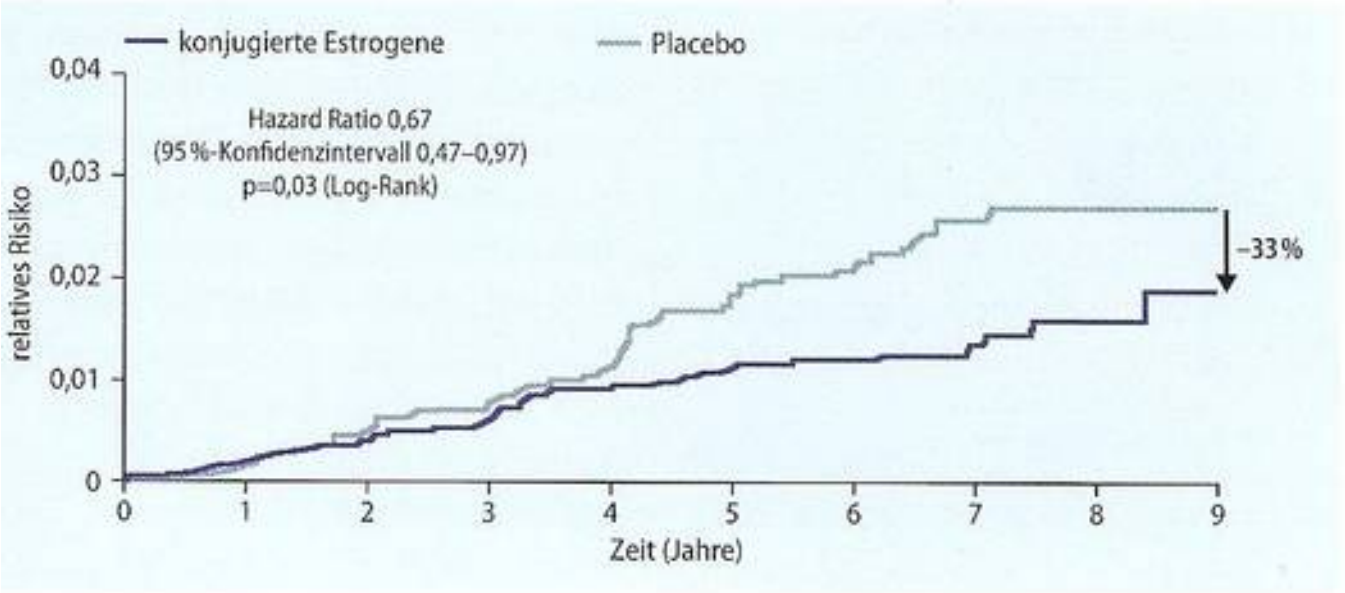
1. Ängste der Patientin bezüglich des Brustkrebsrisiko ernst nehmen
2. Risikofaktoren erfassen
3. Beratung über Therapieoptionen und Risiko
4. Bioidentische Hormone bevorzugen und transdermale HRT bevorzugen
5. Progesteron und Dydrogesteron bevorzugen
6. mit niedriger Dosierung beginnen
7. evtl. Dosisanpassung (Wirksamkeit und Nebenwirkungen)
8. Über mögliche initiale Nebenwirkungen aufklären (z.B. Brustspannen)
9. Patientin auf regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen hinweisen, auch bezüglich der Brust
10. Beratung zu anderen Risikofaktoren bzgl. des Brustkrebsrisikos

Anwendungsempfehlungen für die gynäkologische Praxis zur Hormonsubstitution im Klimakterium und in der Postmenopause

Unter Langzeittherapie ist ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs nicht auszuschließen, nachgewiesen für die Kombination mit bestimmten Gestagenen, wie Medroxy-progesteronacetat oder NETA bei mehr als fünfjähriger Behandlung.

Aktualisierte Empfehlungen, August 2015

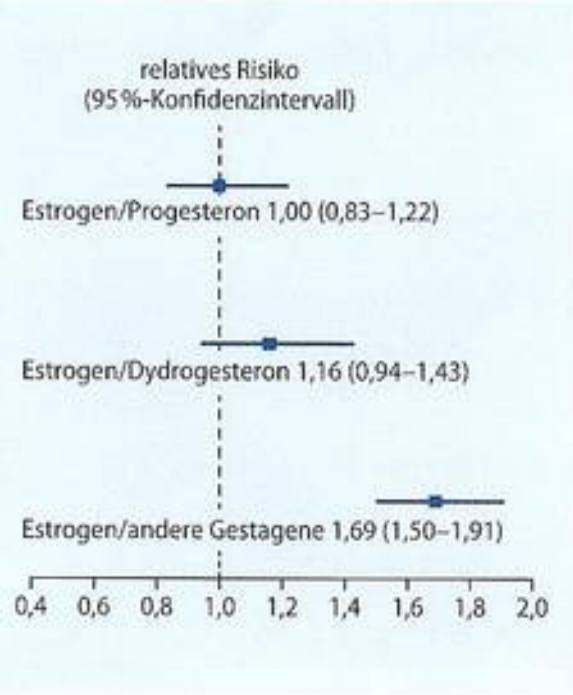
WHI-Studie: Estrogenmonotherapie mit konjugierten Estrogenen reduziert das relative Risiko für ein Mammakarzinom



modifiziert nach [36]

Stefanik (2006)

Gestagene und Mammakarzinomrisiko: Progesteron oder Dydrogesteron erhöht das relative Risiko für ein Mammakarzinom nicht



modifiziert nach [41]

NAMS Positionspapier 2017

Mammakarzinom

- Eine kombinierte HRT mit CEE+MPA erhöht das Risiko für ein invasives Mammakarzinom um weniger als einen zusätzlichen Fall pro 1000 Anwenderinnen pro Jahr. Dieses Risiko liegt etwas höher als das Trinken von einem Glas Wein pro Tag, ist aber niedriger als das Trinken von zwei Gläsern Wein pro Tag und vergleichbar mit dem Brustkrebsrisiko von Adipositas bzw. Bewegungsmangel.

NAMS Positionspapier 2017

Mammakarzinom

- Eine HRT erhöht das Brustkrebsrisiko von Frauen mit familiärer Brustkrebsbelastung nicht zusätzlich.
- Eine HRT erhöht das Brustkrebsrisiko von BRCA 1/2 Mutationsträgerinnen nach bilateraler Ovarektomie nicht zusätzlich und sollte analog zu Frauen mit POI bis zum Erreichen des medianen Menopausenalters (52 Jahre) in Erwägung gezogen werden.

HRT und Brustkrebsrisiko

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Frauen, die eine HRT erwägen, sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine HRT (EPT/ET) zu einer geringen oder keiner Erhöhung des Brustkrebsrisikos führen kann. Die mögliche Risikoerhöhung ist abhängig von der Zusammensetzung der HRT, der Behandlungsdauer und reduziert sich nach Absetzen der HRT.

S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

HRT und Brustkrebsrisiko

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine HRT (sowohl ET als auch EPT) mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden sein kann. Die Risikoerhöhung ist allerdings gering und muss aber in die Nutzen-Risikobewertung bei der Behandlung klimakterischer Symptome mit einer HRT einbezogen werden.

Konsultationsfassung S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*

Meta-Analysis of 58 studies,
including 143,887 postmenopausal women with invasive breast cancer (cases) and
424,972 postmenopausal women without breast cancer (control).

Nested case/control analysis of 108,647 cases with breast cancer compared to 382,347 postmenopausal women (control).

Collaborative Group. The Lancet. Published Online August 29; 2019

Collaborative Group Meta-Analysis 2019 - Resultate

1) MHT kann Brustkrebsrisiko erhöhen, besonders bei EPT
2) höheres Risiko bei kombinierten EPT vs. sequentieller EPT
3) geringeres Risiko bei ET
4) Risikoanstieg ist abhängig von Therapiedauer
5) absolutes Risiko ist niedrig: 4/1000 Frauen/Jahr (WHI: 1/1000 Frauen/Jahr)

Bewertung: Studie mit methodischer Schwäche

- Keine Bewertung + transdermal E2 bzw. Progesteronderivate möglich (kleine Gruppen)

Kasuistik 2

48jährige Patientin

-bekannte Thrombophilie, Faktor-V-Leiden heterozygot

-LNG-IUS 52 mg seit 2 Jahren, vorher bereits 5 Jahre LNG-IUS 52 mg zur Kontrazeption

-Patientin ist darunter blutungsfrei

-Kommt jetzt wegen zunehmenden Hitzewallungen und Schweißausbrüchen

-Hormonstatus: FSH über 60

-Therapieversuch mit Remifemin wurde bereits durchgeführt und ergab nur kurzzeitige Besserung der Beschwerden, jetzt Frage der HRT

-Ängste der Patientin: Erhöhtes Risiko für Thrombembolien bei bekannter Thrombophilie

Kasuistik 2 – Beratung und Therapie

- Risiko der HRT erklärt
- transdermale Therapie ohne erhöhtes Risiko
- keine zusätzlichen Gestagene erforderlich für Thrombophilie, daher LNG-IUS 52 mg optimal
- Aufgrund der starken Beschwerden Beginn mit 2 Gel-Hübe Estradiol
- Kontrolle nach 3 Monaten: Patientin hat keine Blutungen mehr, keine Hitzewallungen
- Therapie weiter fortführen unter Beachtung der Wirkungsdauer des LNG-IUS 52 mg (5 Jahre)

Kasuistik 2 - Fazit

1. Bei Patientinnen mit Thrombophilie-Risiko, wenn keine weiteren Risikofaktoren vorliegen, transdermale Therapie möglich.
2. Bei liegendem LNG-IUS 52 mg transdermale Estrogentherapie möglich, da ausreichende Endometriumprotektion bis zu 5 Jahren besteht.
3. Bei starken Beschwerden Beginn mit einer mittleren Dosierung.
4. Bei Blutungsfreiheit unter einen LNG-IUS mit 52 Jahren Perimenopause ggf. zur Verifizierung der klimakterischen Beschwerden FSH-Bestimmung sinnvoll.
5. Liegezeit des LNG-IUS 52 mg beachten, evtl. auch verlängerte Liegezeit möglich.
6. LNG-IUS-Anwendung 52 mg zur Endometriumprotektion in Deutschland off-label-use.
7. Derzeit nur Daten vorhanden für die Anwendung von LNG-IUS 52 mg. Niedrig dosierter LNG-IUS, daher perimenopausal nicht 1. Wahl.

LNG-IUS und Estrogensubstitution

6 randomisierte Studien (bis 2009)
- 518 Patienten
- Inzidenz von Endometriumproliferation vergleichbar zwischen systemischen Gestagen- und LNG-IUS-Anwenderinnen (außer zyklische MPA) dort höhere Inzidenz von Proliferation
- Effektivität – keine Unterschiede
- Initiale Blutungsstörungen mit LNG-IUS-Anwenderinnen häufiger (3 Monate)
- keine Unterschiede bei Abbruchrate

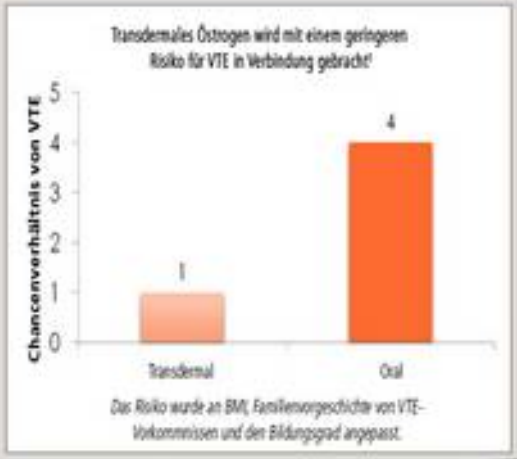
Sombooporn et al. Menopause (2011)

- Kein negativer Effekt auf Blutungsprofil durch Estrogensubstitution bei liegendem LNG-IUS

Depyere et al. Eur J Obstet Gynecol 2010)

Vorteile von transdermaler gegenüber oraler HRT

- Vorteile der transdermalen Therapie:[1-3]
  - vermeidet First-Pass-Metabolismus
  - bietet ein physiologischeres pharmakokinetisches Profil
  - stellt Wirksamkeit mit niedrigeren Gesamtdosierungen sicher
  - Reduzierte UEs: systemisch vs. orale Therapie



Die transdermale Therapie passt zum Gesamtziel der HRT:

- Niedrigste wirksame Dosierung für die kürzeste Zeit gemäß den Behandlungszielen, -vorteilen und -risiken für individuelle Patienten[3,4]

1. Scarabin et al, 2003; 2. Goodman, 2012; 3. de Villiers et al, 2013; 4. Carroll, 2010

Vorteile der transdermalen HRT

- niedrigeres thromboembolisches Risiko
- weniger Interaktionen
- geringere Leberbelastung
- gleichmäßigere Estradiolspiegel

Indikationen für Orale und transdermale Therapien

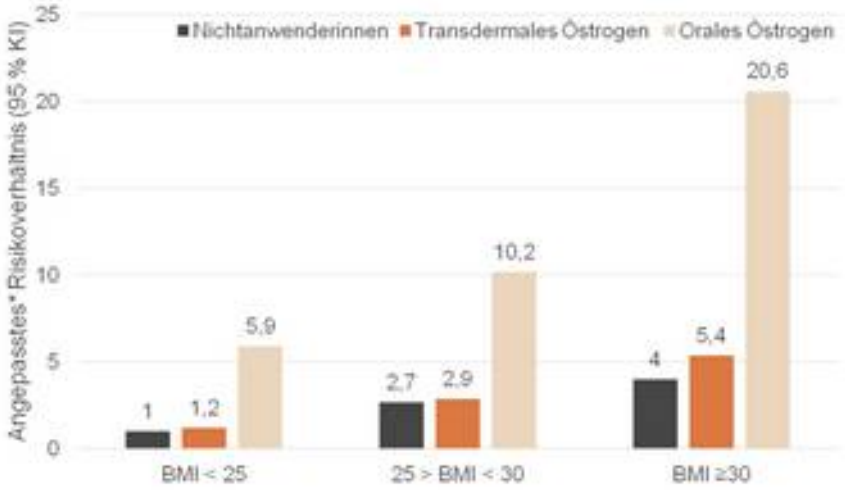
Transdermal

- Leber-, Gallenblasen- und Pankreaserkrankungen
- Magen- und Darmerkrankungen
- Gastrointestinale Resorptionsstörung
- (Z.n. venöser Thromboembolie)
- Hypertonie
- Hypertriglyzeridämie
- Diab. mel. Typ 2
- Schilddrüsenerkrankungen
- Porphyrie, Lupus erythematodes, chron. Polyarthritis
- Raucherinnen

Oral

- Dyslipoproteinämien mit niedrigem HDLC
- Isolierte Hypercholesterinämien
- Niedriges SHBG
- Hyperandrogenämie
- Disposition für allergische Hautreaktionen
- Feucht-warmes Klima
- Präparat mit kontrazeptiver Sicherheit

VTE-Risiko abhängig von Body-Mass-Index und Applikationsf



* Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE) in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index (BMI) und der Anwendungsform der Östrogen-Therapie. Angabe der Werte der Odds Ratio (OR), adjustiert für ein familiäres Auftreten von VTE und Krampfadern. 95 % Konfidenzintervall (KI). Abb. modifiziert nach [Canonico et al. 2006]

Bei Frauen mit einem erhöhten BMI, die eine transdermale HRT anwenden, ist das Risiko einer VTE mit dem von Nichtanwenderinnen vergleichbar

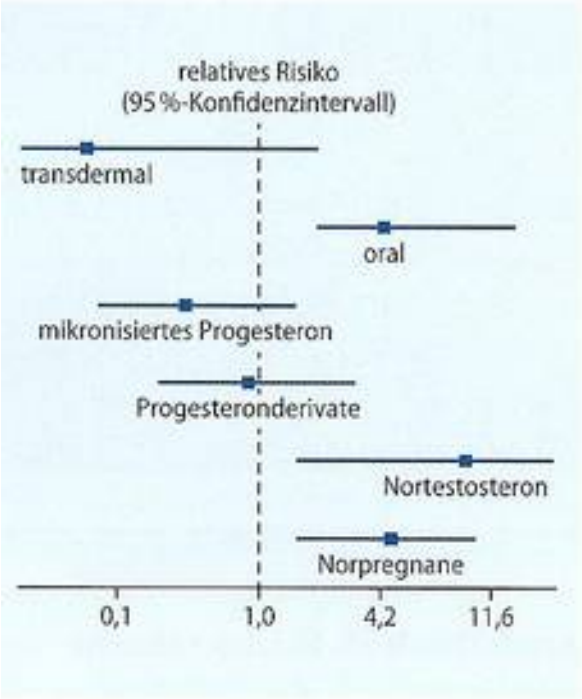
1. Canonico M, et al. J Thromb Haemost 2006;4(6):1259-65

Thromboembolien

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Frauen sollten darüber informiert werden, dass das Thromboembolierisiko unter oraler ET und EPT erhöht ist und höher ist als bei transdermaler Applikation.

S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

ESTHER-Studie: Progesteronderivate wie Dydrogesteron erhöhen das thromboembolische Risiko nicht



modifiziert nach [29]

Canonico (2007)

Kasuistik 3

51jährige Patientin

-Vor 3 Jahren Hysterektomie wegen Uterus myomatosus

-Jetzt zunehmend Hitzewallungen (6 x pro Tag), Schlafstörungen und Stimmungs-schwankungen

Anamnese:

-Vater: Myokardinfarkt mit 65 Jahren

-BMI 32 kg/m^2, keine weiteren Risikofaktoren

-Frage einer HRT

Ängste bei HRT: Erhöhtes Myokardinfarktrisiko familiär bedingt?

Kasuistik 3 – Beratung und Therapie

- transdermale HRT möglich
- Empfehlung auch der Gewichtsreduktion
- wegen Vielfalt der Symptome Beginn mit 2 x Estradiol-Gel auf Wunsch der Patientin
- Kontrolle nach 3 Monaten: Hitzewallungen sind nur noch selten (max. 1 x Tag), Schlafstörungen sind noch vorhanden.
- Kontrolle nach 6 Monaten: Keine Hitzewallungen mehr, auch keine Schlafstörungen, sehr zufrieden.

Kasuistik 3 - Fazit

1. Bei Patientinnen nach Hysterektomie ist eine Estrogenmonotherapie Standard
2. Bei möglichen kardiovaskulären Risikofaktoren geht eine transdermale HRT nicht mit einem erhöhten Risiko einher. Deshalb transdermal bevorzugen, auch bei adipösen Patientinnen (hier Adipositas Grad 1).
3. Transdermale Therapie auch wegen geringerem thrombembolischen Risiko von Vorteil gegenüber einer oralen Therapie.
4. Gewichtsreduktion in die Beratung miteinbeziehen.
5. Bei stärkerer Symptomatik primär mit mittlerer Dosierung beginnen (Compliance höher).

Abb. 1: **Allgemeine und frauenspezifische Risikofaktoren**

Allgemeine Risikofaktoren mit genderspezifischer Bedeutung

- **Rauchen**
- **Autoimmunerkrankungen**
- **Hypertonie**
- **Diabetes mellitus**
- **Dyslipidämie**

Mögliche Manifestationen der obigen Risikofaktoren sind KHK, mikrovaskuläre Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Schlaganfall

Entzündungen, endotheliale Dysfunktion und Beeinträchtigung der hämodynamischen Adaptation

Frauenspezifische Risikofaktoren

- frühe Menarche
- späte Menarche
- PCOS
- orale Kontrazeption

- Schwangerschaft
- Präeklampsie
- Gestationshypertonie
- Gestationsdiabetes
- Frühgeburt
- Fehlgeburt
- Fertilitätstherapie

- Klimakterium

Dechend / Römer (2021)

Abb. 3: **KHK-Risiken erfolgreich reduzieren**

Anamnese, Screening und Dokumentation frauen-spezfischer Risikofaktoren

Bei Vorliegen frauen-spezifischer Risikofaktoren:

1. Regelmäßige Überprüfung auf allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren
2. Screening auf Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und metabolisches Sydnrom

Risikomanagement:

1. Lifestyle-Änderungen:
   - Ernährungsberatung
   - Gewichtsreduktion (BMI 18,5–24,9)
   - Rauchstopp
   - Bewegung (ca. 75–150 min. / Woche)
2. Blutzuckerreduktion
3. Cholesterinkontrolle
4. Blutdruck-Management

Risiko einschätzen und unter Berücksichtigung der geschlechtsspezifischen Risikofaktoren behandeln:

1. 10-Jahres-ASCVD-Risikoscore (Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risikoscore) / Lebenszeitrisiko
2. Leitliniengerechte Therapie, wenn:
   - Blutdruck
   - Cholesterin
   - LDL
   - Blutzucker oder Hba1c

   über den Grenzwerten liegen.

Dechend / Römer (2021)

HRT und kardiovaskuläres Risiko

TIMING-Hypothese

→ Zeitpunkt der HRT und Herz

→ <u>Estrogene vorteilhaft:</u>

- bei gesunden oder gering artherosklerotisch veränderten Koronararterien
  - vasodilatativ
  - antiinflammatorisch
  - anti-artherosklerotisch

→ <u>Estrogene nachteilig</u>

- bei Koronararterien mit fortgeschrittener Artherosklerose
  - pro-inflammatorisch
  - plaque-destabilisierend

<u>Konsensus:</u> → HRT < 60 Jahre bei gesunden Frauen unbedenklich

→ derzeit aber keine alleinige HRT-Indikation als Prävention

Tab. 1: **Mögliche kardioprotektive Effekte von Östrogen (26)**

Direkte Effekte	Indirekte Effekte
• Endotheliales Zellwachstum ↑	• Gesamtcholesterin ↓, LDL ↓, HDL ↑
• Zellwachstum glatte Muskulatur ↓	• Antioxidative Effekte: Oxidation von LDL ↓
• Progression arteriosklerotischer Plaques ↓	• Blutdruck ↓
• Stickstoffproduktion und -freisetzung ↑	• Kardiomyozyten: Ischämie / Reperfusionsschäden ↓ Kardiale Hypertrophie ↓
• Prostacyclinproduktion und -freisetzung ↑	• Insulinsensitivität ↑
• Endothelin-1 ↓	• Homocystein ↓
• Zytokin-Freisetzung ↓	
• Entzündungsreaktion ↓	

Modifiziert nach: Mendelsohn ME et al. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. Science 2005 Jun 10;308(5728):1583-7 (26)

Römer / Dechend (2021)

Herzinfarkte, Hirninsulte und allgemeine Mortalität in der WHI bei Pooling beider Studienarme*

	HR	95 % KI	Zusätzliche Fälle pro 10.000 / Jahr
Altersgruppe 50-59 Jahre (n=8.832)			
• Herzinfarkte + kardiale Todesfälle	0,93	0,65 – 1,69	- 2
• Hirninsulte	1,13	0,73 – 1,76	+ 7
• Allgemeine Mortalität	0,70	0,51 – 0,96	- 26
Altersgruppe 70-79 Jahre (n=6.153)			
• Herzinfarkte + kardiale Todesfälle	1,26	1,00 – 1,59	+ 32
• Hirninsulte	1,21	0,93 – 1,58	+ 27
• Allgemeine Mortalität	1,14	0,94 – 1,37	+ 29

HR Hazard Ratio; KI Konfidenzintervall

Modifiziert nach Rossouw JE e al., 2007

Altersabhängiges Risiko von Herzinfarkten unter einer HRT Metaanalyse 2006 für 23 prospektive Studien (39 049 Frauen)

Behandlungstermin	OR	95 % KI
Innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause (Mittel < 60. Lj)	0,68	0,48 – 0,96
Später als 10 Jahre nach der Menopause (Mittel =/> 60. Lj)	1,03	0,91 – 1,16

Salpeter e al., 2006

HRT und kardiovaskuläre Erkrankungen

- Je jünger Patientinnen zu Beginn der HRT sind („Window of opportunity“), desto geringer scheint das Risiko für **kardiovaskuläre Erkrankungen** und **Todesfälle**[1-5]

Risiko eines kardiovaskulären Todes in Abhängigkeit vom Alter zu Beginn der HRT[4]

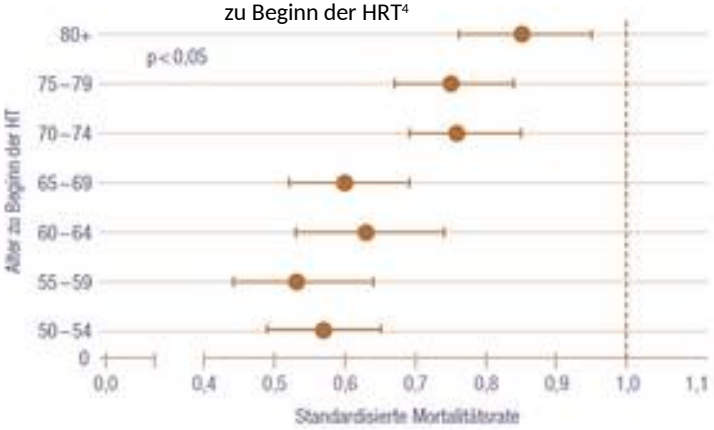


Abb. modifiziert nach [Savolainen-Peltonen et al. 2016]

Der frühe Einsatz einer HRT wirkt sich schützend auf die kardiovaskuläre Mortalität von postmenopausalen Frauen aus.

1. Rossouw JE, et al. JAMA 2007;297(13):1465-77
2. Hsia J, et al. Arch Intern Med 2006;166(3):357-65
3. Grodstein F, et al. J Womens Health (Larchmt) 2006;15(1):35-44
4. Savolainen-Peltonen H, et al. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(7):2794-801
5. Boardman HM, et al. Cochrane Database Syst Rev 2015; 10.1002/14651858.CD002229.pub4(3)

Anwendungsempfehlungen zur Hormonsubstitution im Klimakterium und Postmenopause

Es existieren zahlreiche Hinweise, dass bei frühem Behandlungsbeginn das Herzinfarktrisiko reduziert werden kann. Dies sollte in der Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigt werden, stellt jedoch derzeit keine primäre Indikation für eine HRT dar.

Aktualisierte Empfehlungen, August 2015

Anwendungsempfehlungen zur Hormonsubstitution im Klimakterium und Postmenopause

Nach aktueller Datenlage ist zu erwarten, dass bei früher Substitution (im Alter unter ca. 60 Jahren), unter Vermeidung langjähriger Estrogendefizite, für nicht mit speziellen Risikofaktoren oder Vor-erkrankungen belastete Frauen, der Nutzen einer indizierten HRT die Risiken meist überwiegt.

Aktualisierte Empfehlungen, August 2015

Kardiovaskuläre Erkrankungen

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Das kardiovaskuläre Basisrisiko peri- und postmenopausaler Frauen variiert sehr stark in Abhängigkeit von den Risikofaktoren. Sie sollten optimal kontrolliert sein, damit sie keine Kontraindikation für eine HRT darstellen. Deshalb sollten die vaskulären Risikofaktoren vor Beginn einer HRT abgeklärt und behandelt werden.

S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Koronare Herzkrankheit

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Frauen sollen darüber informiert werden, dass eine EPT das kardiovaskuläre Risiko nicht oder nur geringfügig erhöht bzw. eine ET das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht oder verringert. Unter Berücksichtigung dieser Evidenz und der Risiken für Thromboembolien und ischämische Schlaganfälle ist eine HRT zur Prävention der Koronaren Herzkrankheit ungeeignet.

S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Zerebrovaskuläre Ereignisse

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Frauen sollen darüber informiert werden, dass eine orale EPT das Risiko für ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse möglicherweise erhöht, nicht aber eine transdermale ET. Das absolute Risiko für einen Schlaganfall ist bei jüngeren Frauen sehr niedrig.

S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Kasuistik 4

47jährige Patientin
-Desogestrelmonopille seit 6 Jahren
-Darunter jetzt zunehmend Blutungsstörungen,
-Zusatzblutungen (30 Blutungstage innerhalb von 90 Tagen),
-beginnende Hitzewallungen (5 x pro Tag)
-Frage der HRT
Ängste der Patientin: Wiederholte Blutungsstörungen? Erhöhtes Karzinomrisiko Uterus? Sichere Kontrazeption perimenopausal?

Kasuistik 4 – Beratung und Therapie

- Empfehlung einer oralen HRT mit 1 mg Estradiol und 2 mg Dienogest kontinuierlich wegen günstigem Blutungsprofil
- Kontrazeption off-label-use, aber sicher (doppelte Ovulationshemmdosis von Dienogest)
- Reduzierung des Karzinomrisikos (Endometriumkarzinom)
- Kontrolle nach 3 Monaten: Keine Hitzewallungen mehr, Blutungen (nur noch 10 Tage in 90 Tagen),
- Kontrolle nach 6 Monaten: blutungsfrei, zufrieden

Kasuistik 4 - Fazit

1. Aufklärung der Patientin über Blutungsunregelmäßigkeiten, insbesondere am Anfang der HRT
2. Patientinnen mit bekannten rezidivierenden Blutungsstörungen, endometriumpotente Gestagene verwenden zur Blutungsreduktion.
3. Perimenopausal meist 1 mg Estradiol als Dosis ausreichend.
4. Aufklärung über reduziertes Endometriumkarzinomrisiko bei kontinuierlich kombinierter Anwendung einer HRT.
5. Kontrazeption bei kontinuierlicher Anwendung eines Gestagens mit der doppelten Ovulationshemmdosis ist gewährleistet (off-label-use aufklären!)

Reduzierte Inzidenz von Endometriumkarzinomen durch kontinuierliche HRT (WHI-Re-Analyse)

WHI: 50-79 Frauen (bis 13 Jahre follow up; 83 %)

	Kontinuierlich-kombinierte HRT (0,625 mg cEE/2,5 mg MPA)	Placebo	
Patientinnen (n)	8506	8102	
Corpus-Ca (n)	66	95	
Jährliche Inzidenz	0,06 %	0,10 %	HR = 0,65
Corpus-Ca, während der Therapie (n)	25	30	HR = 0,77
Corpus-Ca, nach der Therapie (n)	41	65	HR = 0,59
Mortalität (Corpus Ca) (n)	5	11	HR = 0,42

Chlebowski et al. (2015)

HRT und Endometriumkarzinomrisiko

	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2	Eine alleinige HRT mit Östrogenen ohne Gestagenschutz ist bei nicht hysterektomierten Frauen eine Risikofaktor für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms. Der Effekt ist von der Dauer der Anwendung abhängig.

S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

HRT und Endometriumkarzinomrisiko

	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2	Bei einer kontinuierlich-kombinierten HRT mit konjugierten equinen Östrogenen und Medroxyrpogesteronacetat als Gestagen mit durchschnittlich 5,6 Jahren Anwendungsdauer wurde eine Reduktion des Endometriumkarzinomrisikos beobachtet.

	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2	Eine kontinierlich-kombinierte HRT mit <5Jahren Anwendungsdauer kann hinsichtlich des Endometrium-karzinomrisikos als sicher angesehen werden.

S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

HRT und Endometriumkarzinomrisiko

	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 3	Die sequentiell-kombinierte HRT kann das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms erhöhen. Der Effekt ist von der Dauer, Art und Dosis der Gestagenanwendung abhängig.

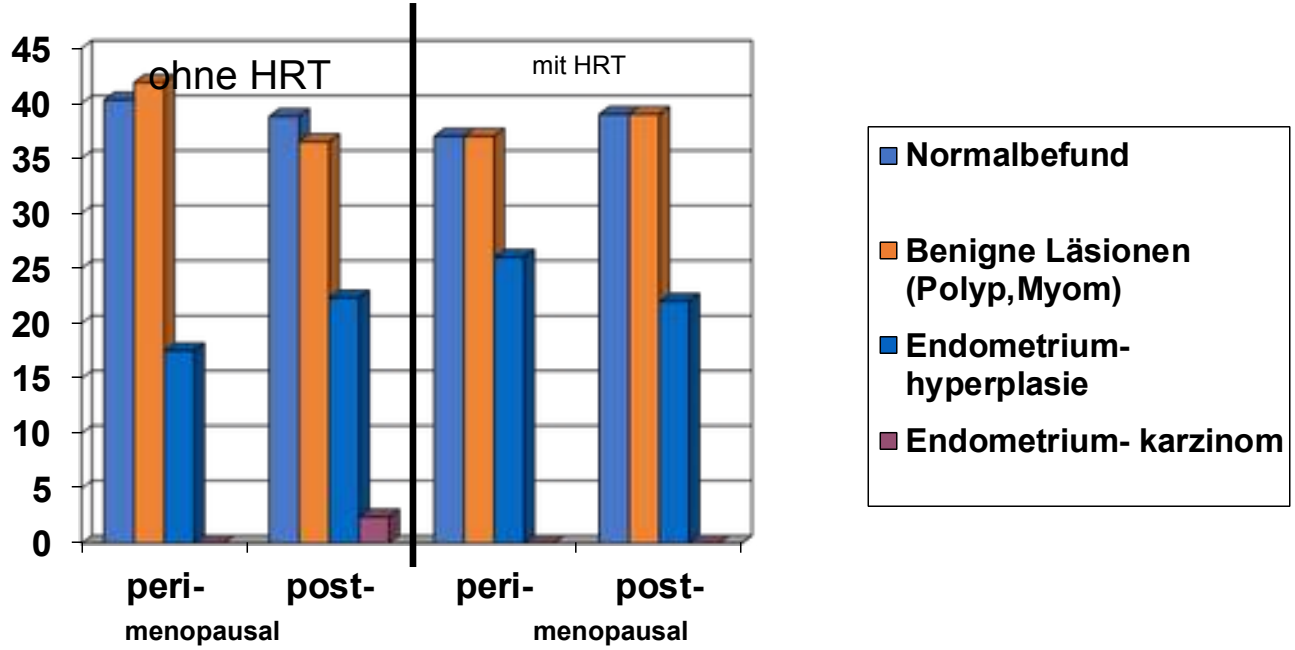
	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 3	Die sequentiell-kombinierte HRT mit einer Anwendungs-dauer unter 5 Jahren und unter Verwendung eines synthetischen Gestagens kann hinsichtlich des Endometriumkarzinomrisikos als sicher angesehen werden.

S3-Leitlinien
Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

HRT und Blutungsstörungen

HRT und Endometrium

Histologische Befunde bei verschiedenen Patientinnen
mit Blutungsstörungen



Römer (2005)

Praktische Empfehlungen

1. Vor der Anwendung jeglicher HRT sollten Indikationen und Kontraindikationen sorgfältig entsprechend der aktualisierten S3-Leitlinien von 2020 geprüft werden

2. Eine sequentielle Gestagenanwendung sollte pro Anwendungsmonat über mindestens 12 (besser 14) Tage durchgeführt werden. Die Estrogenanwendung wird in den sequentiellen Kombinationen kontinuierlich empfohlen, d.h. ohne die in älteren HRT-Präparaten noch durchgeführte einwöchige Hormonpause, insbesondere wenn beide Komponenten wie bei der Anwendung mit Spray oder Gel frei kombiniert werden.

Römer/Mueck (2019)

Praktische Empfehlungen

3. Eine sequentielle Intervalltherapie (Gestagenapplikation mit Intervallen länger als 1 Monat) sollte nur ausnahmsweise angewendet werden und nur unter sorgfältigen (mindestens dreimonatlichen) sonographischen Endometriumkontrollen, da das Risiko für Endometriumhyperplasien erhöht ist. Falls eine diesbezügliche Anwendung erfolgt (diskutiert vor allem zur Reduktion des Brustkrebsrisikos), ist diese "off label" und dann sollte das Gestagen in der doppelten Dosierung im Vergleich zur üblichen monatlichen sequentiellen Anwendung gewählt werden.

Römer/Mueck (2019)

Praktische Empfehlungen

4. Eine kontinuierlich-kombinierte Gestagenanwendung (mit der Ziel einer blutungsfreien Hormonsubstitution) erfordert eine tägliche Gestagenapplikation (außer bei einer LNG-IUS-Anwendung), die in der Dosierung im Vergleich zu einer sequentiellen Gestagenzugabe meist niedriger liegen kann.

5. Bei Beginn einer kontinuierlich-kombinierten HRT kann durch die initiale Verdopplung der täglichen Gestagendosis (über ca. 2-3 Monate) oder durch Vorschaltung einer 10tägigen Gestagenmonobehandlung (z.B. mit 4 mg Chlormadinonacetat oder 10 mg Dydrogesteron pro Tag – sog. "hormonale Kurettage") eine schnellere Blutungsfreiheit erreicht werden. Letzteres ist auch zu empfehlen, wenn unter sequentieller HRT länger irreguläre Blutungen bestehen, zusätzlich zu den regelmäßigen Gestagenentzugsblutungen.

Römer/Mueck (2019)

Praktische Empfehlungen

6. Bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko für Endometriumhyperplasien/-karzinom, ist die jeweilig angegebene höhere Dosierung zu empfehlen.

   - Adipositas (BMI >30 kg/m^2)
   - anamnestische Endometriumhyperplasien
   - anamnestisch rezidivierende (abgeklärte) Blutungsstörungen

7. Auch bei Patientinnen mit erhöhter Blutungsneigung durch Grunderkrankungen (z.B. von Willebrand-Jürgens-Syndrom) oder mit erhöhter Blutungsneigung durch Medikamente (z.B. ASS, Antikoagulantien) kann die jeweilig angegebene höhere Dosis sinnvoll sein.

Römer/Mueck (2019)

Praktische Empfehlungen

8. Bei der Auswahl des Gestagens sollten die speziellen Partialwirkungen entsprechend der Patientenbedürfnisse berücksichtigt werden (z.B. gewünschte antiandrogene Effekte).

9. Hysterektomierte Frauen benötigen keine Gestagenzugabe.

10. Bei Beginn einer sequentiellen HRT in der Perimenopause empfiehlt sich, die Estrogendosis eher niedriger und die Gestagendosis eher höher zu wählen ("gestagenbetonte sequentielle HRT"), da meist eine "Estrogendominanz" bei beginnender lutealer Insuffizienz besteht.

11. Die kontinuierlich-kombinierte HRT sollte nur für postmenopausale Frauen angewendet werden. Bei Anwendung in der Perimenopause ist mit häufigen und langanhaltenden irregulären Blutungen zu rechnen.

Römer/Mueck (2019)

Empfehlungen zu notwendigen Gestagendosis bei Anwendung der transdermalen Estradiol-Anwendung

Gestagen	Therapie Schema	Estradiol-Applikation (Sprühstöße oder Hübe pro Tag)		
		1	2	3
Progesteron*[1] (oral/besser vaginal)	sequentiell	200 mg	200-300 mg	300-400 mg
	kontinuierlich	100 mg	200 mg	300 mg
Chlormadinon-acetat*[1]	sequentiell	2 mg	(3-) 4 mg	4-6 mg
	kontinuierlich	(1-) 2 mg	2-4 mg	4 mg
Dydro-gesteron*[1]	sequentiell	10 mg	10-20 mg	20 mg
	kontinuierlich	5 (-10) mg	10 mg	20 mg
Medroxy-progesteron-acetat	sequentiell	5-10 mg	10-20 mg	20 mg
	kontinuierlich	(2,5-) 5 mg	5-10 mg	10 mg

*[1] Nur bei diesen Anwendungen besteht eine zugelassene Indikation in Deutschland
*[2] Dieses Präparat ist in Deutschland nicht mehr direkt verfügbar

Römer/Mueck (2019)

Empfehlungen zu notwendigen Gestagendosis bei Anwendung der transdermalen Estradiol-Anwendung

Gestagen	Therapie Schema	Estradiol-Applikation (Sprühstöße oder Hübe pro Tag)		
		1	2	3
Dienogest	sequentiell	2 mg	2-4 mg	4 mg
	kontinuierlich	2 mg	4 mg	4 mg
Cyproteron-acetat	sequentiell	1 mg	2 mg	3-5 mg
	kontinuierlich	1 mg	1-2 mg	2 mg
Norethisteron-acetat*2	sequentiell	1 mg	1-2 mg	2 mg
	kontinuierlich	0,5 mg	1 mg	2 mg
Levonorgestrel (intrauterin	sequentiell	20 µg	20 µg	20 µg

*1 Nur bei diesen Anwendungen besteht eine zugelassene Indikation in Deutschland
*2 Dieses Präparat ist in Deutschland nicht mehr direkt verfügbar

Römer/Mueck (2019)

Kasuistik 5

53jährige Patientin

-Hysterektomie mit 40 Jahren wegen Cervixdysplasie,

-Zustand nach bariatrischer Operation vor 5 Jahren, danach Gewichtsreduktion von 140 auf 88 kg.

-Jetzt Hitzewallungen (10 x pro Tag) und Schweißbrüche, Hypertonus 1. Grades (medikamentös gut eingestellt)

-Kommt mit der Frage einer HRT

Ängste der Patientin: Erneute Gewichtszunahme durch HRT, Angst vor Blutdruckschwankungen.

Kasuistik 5 – Beratung und Therapie

- Transdermale Therapie bevorzugen zur Vermeidung von Resorptionsstörungen
- Patientin erhält 2 Sprühstöße Estradiol pro Tag
- wegen ausgeprägter Symptomatik Indikation zur Blutdrucküberwachung
- Kontrolle nach 3 Monaten: Hitzewallungen 1-2 x pro Tag, RR 120/80 mmHg, Gewicht: 90 kg,
- Kontrolle nach 6 Monaten: keine Hitzewallungen mehr, Blutdruck weiterhin stabil, Gewicht: 89 kg, keine Veränderungen

Kasuistik 5 - Fazit

1. Auch nach bariatrischen Operationen ist eine HRT möglich.
2. Nach derartigen Operationen sind transdermale Therapieformen zu bevorzugen, ggf. auch initial Estradiolspiegelmessungen (Resorptionskontrolle)
3. Aufklärung über Gewichtsverhalten (kurzzeitige initiale Gewichtszunahme möglich 1-2 kg. Langfristig ist eine HRT eher gewichtsstabilisierend)
4. HRT – kein negativer Einfluss auf Hypertonus, wenn dieser gut eingestellt ist, eher blutdruckstabilisierend und zum Teil sogar langfristig Absenken der Werte
5. Bei Patientinnen mit Hypertonus und auch Gewichtsproblemen regelmäßige Blutdruck- und Gewichtskontrollen (Compliance wird dadurch erhöht).

HRT und Blutdruck (1)

Issa et al. (2015) Menopause; Dubey et al. (2002) Cardiovasc. Res.

- Postmenopause – Anstieg des systolischen Blutdruckes um 4-5 mmHg
- RR-senkender Effekt von E_2 und Progesteron
- Estradiol stabilisiert RR postmenopausal
  - Nomotoniker → leichte Senkung
  - milde Hypertonus → Normalisierung durch transdermale E_2

HRT und Blutdruck (2)

Issa et al. (2015) Menopause; Dubey et al. (2002) Cardiovasc. Res.

- Gestagenzusatz kein Einfluss bei normotonen Frauen (bei Hypertoniker Progesteron bevorzugen)
- bei bestehendem Hypertonus nach guter Blutdruckeinstellung HRT möglich
- engmaschige Überwachung erforderlich (besonders initial)
- transdermal E2 und Progesteron bevorzugt anwenden

HRT und Gewicht

Gambacciani et al: Maturitas (2001)

HRT (E_2V 2mg / CPA 1 mg sequentiell) vs. Kontrollgruppe
36 Monate prospektive Untersuchung

	HRT	Placebo (Ca)
Basis	62,6 ± 1,8 kg	63,5 ± 2,0 kg
36 Monate	65,0 ± 1,9 kg	68,7 ± 2,0 kg
	nicht signifikant	signifikant

Außerdem fand sich ein geringer Anstieg von Körperfettanteile unter einer HRT

HRT und Gewicht

Norman RJ (2000) Cochrane Analyse

- 22 RCT
- Keine signifikante Differenz zwischen ET und non-users (0,66 kg)
- Keine Differenz zwischen EPT und non-users (-0,47 kg)

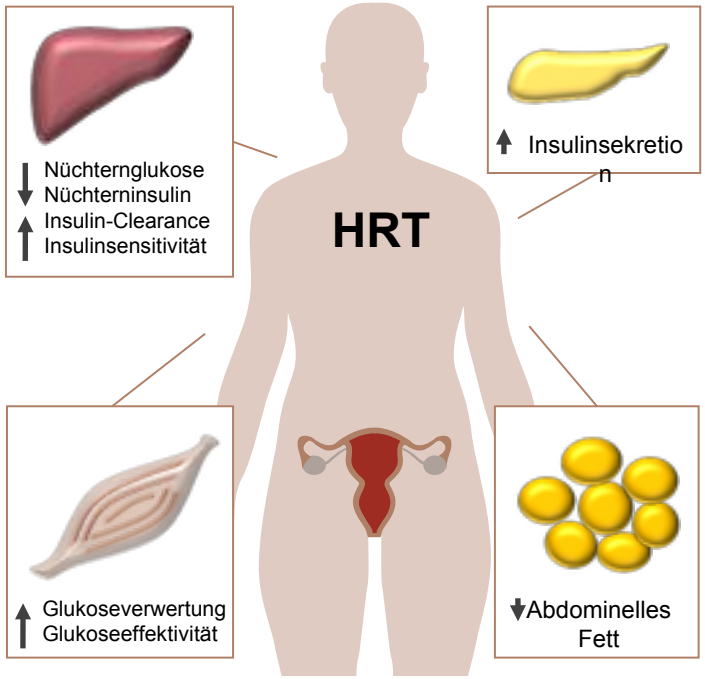
Schlussfolgerung: Es besteht eine Evidenz, dass ET oder EPT keine Effekte auf das Gewicht haben, d.h. keine zusätzliche Gewichtszunahme durch eine HRT.

HRT und Diabetes

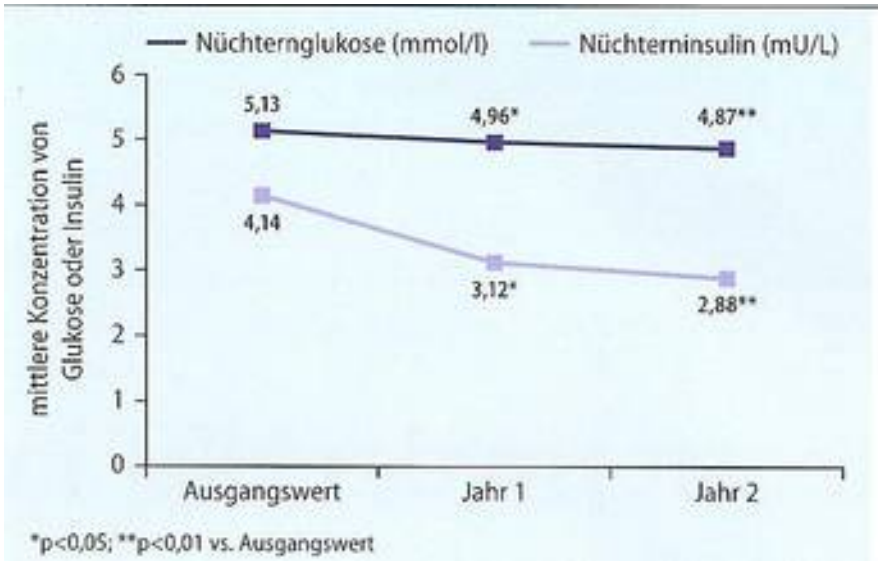
- Menopausaler Östrogenmangel erhöht Wahrscheinlichkeit für Neuauftreten von **Diabetes Typ 2**[1]

- Risiko einer **Neuerkrankung an Diabetes Typ 2** nimmt unter HRT um ca. 20 – 30 % ab[2-4]

Senkung des Diabetesrisikos über verschiedene Mechanismen[1]



1. Mauvais-Jarvis F, et al. Endocr Rev 2017;38(3):173-88
2. Margolis KL, et al. Diabetologia 2004;47(7):1175-87
3. de Lauzon-Guillain B, et al. Diabetologia 2009;52(10):2092-100.
4. Salpeter SR, et al. Diabetes Obes Metab 2006;8(5):538-54



Die Kombination von Estrogen mit Dydrogesteron hatte über eine Beobachtungsdauer von zwei Jahren einen günstigen Effekt auf das Stoffwechselgeschehen und verbesserte Insulinsensitivität und Glukosetoleranz

modifiziert nach [24]

HRT und Lipide

Anagnostis et al. (2020)

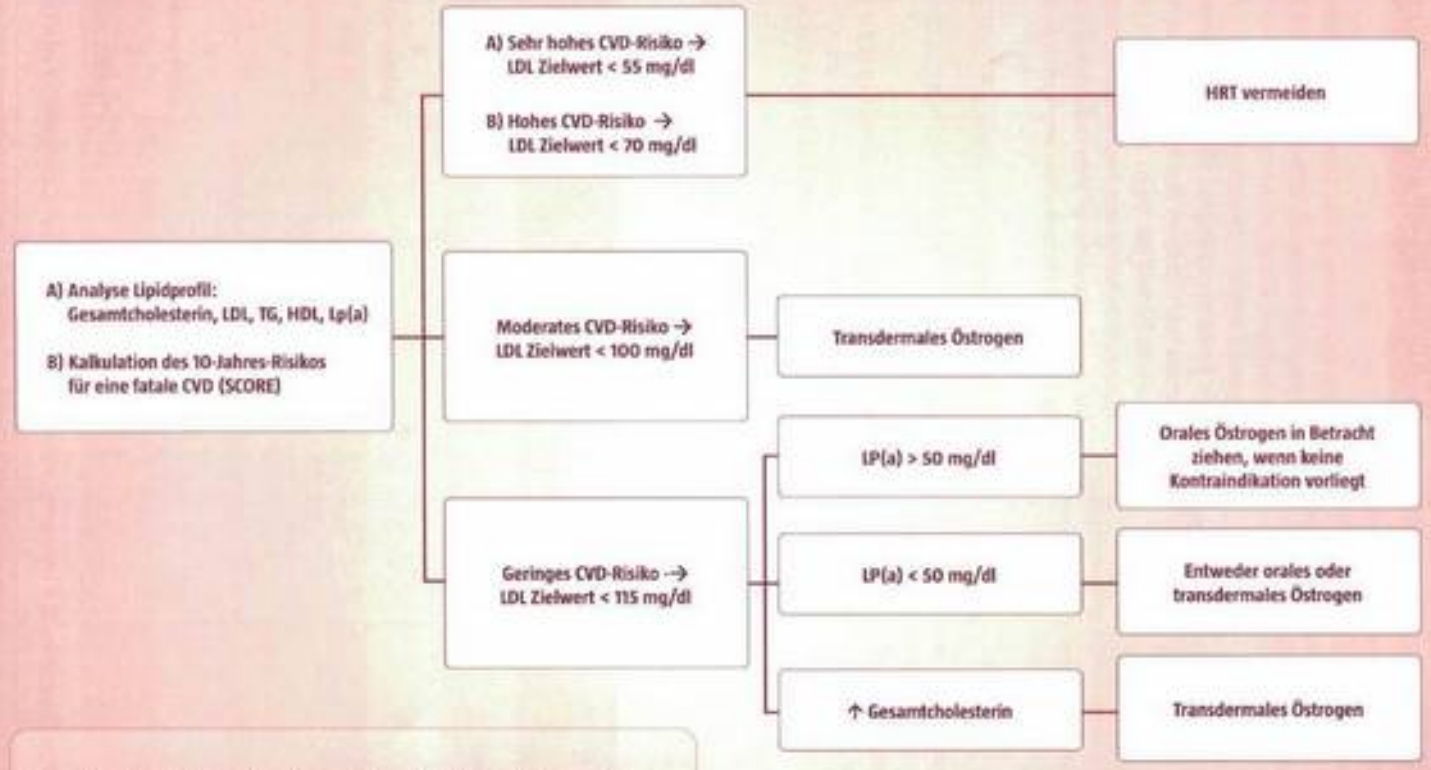
Risikofaktor	Effekte der Menopause	Effekte der HRT
Gesamtcholesterol	↑	↓ (stärker oral)
LDL-C	↑	↓ (stärker oral)
TG	↑	↓ ↔ (transdermal) ↑ (oral)
HDL-C	↓	↑ (stärker oral)
Lip (a)	↑ ↔	↓ (stärker oral)

	LDL	HDL	TG
ERT - Oral ERT – Transdermal	- 10 - 30% - 10 - 25%	+ 5 - 10% + 0 - 5%	+ 5 - 30% - 5 - 20%
Tibolon	+/- 5%	- 10 - 25%	- 10 - 30%
Raloxifen	- 10%	+/- 5%	+/- 5%
Effekte auf Lipoprotein (a)	Estrogen, Gestagene, Tibolon - 10 - 35%		

- ..... Senkung + ... Anstieg

- **Orale Therapie bei isolierten Hypercholesterinämien**
- **Transdermale Therapie bei Hypertriglyzeridämie**

Abb. 2: Algorithmus zur Wahl einer geeigneten HRT je nach vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren (40)



CVD = Kardiovaskuläre Erkrankung; HDL = **High-Density**-Lipoprotein;
LDL = **Low-Density**-Lipoprotein; Lp(a) = Lipoprotein (a);
SCORE = **Systematic Coronary Risk Estimation;** TG = Triglyzeride

Modifiziert nach: Anagnostis P et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. Maturitas 135,82-8 (40)

Römer / Dechend (2021)

Tab. 5: **Kardiovaskuläre Risikofaktoren und HRT-Empfehlung**

Risikofaktoren	HRT-Effekte
Hypertonie	positiv
Diabetes mellitus	positiv (oral, wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren)
Adipositas	neutral (transdermal bei Grad 2 und 3)
Hypercholesterinämie	positiv (neutral)
Hypertriglyceridämie	positiv (transdermal)
Thrombophilie	transdermal
Rauchen	transdermal

Römer / Dechend (2021)

Fazit für die Praxis

In der kardiovaskulären Prävention kann eine HRT positive Effekte haben. Dies stellt aber keine alleinige Indikation zur HRT dar (s. Tab. 5).

Liegt eine prämature Ovarialinsuffizienz vor, ist eine HRT indiziert und senkt neben anderen klinischen Vorteilen auch das kardiovaskuläre Risiko.

Ein **frühzeitiger Beginn der HRT** innerhalb der ersten Jahre nach der Menopause und vor dem 60. Lebensjahr kann das kardiovaskuläre Risiko reduzieren.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten vor einer HRT erfasst und möglichst behandelt werden, damit daraus keine Kontraindikationen für eine HRT resultieren. Risikofaktoren, wie Adipositas und Rauchen, sollten durch eine Lifestyle-Beratung der Patientin reduziert werden.

In Risikosituationen ist eine sorgfältige, ggf. auch interdisziplinäre Nutzen-Risiko-Analyse erforderlich.

Eine transdermale HRT (ggf. in Kombination mit Progesteron-Derivaten) ist mit dem niedrigsten kardiovaskulären Risiko verbunden.

Für die Auswahl der HRT sind nicht nur kardiovaskuläre Aspekte zu beachten, sondern auch andere Effekte der HRT, wie z. B. Endometriumsicherheit.

Bei Lipidstoffwechselstörungen ist eine HRT möglich, muss aber differenziert ausgewählt werden.

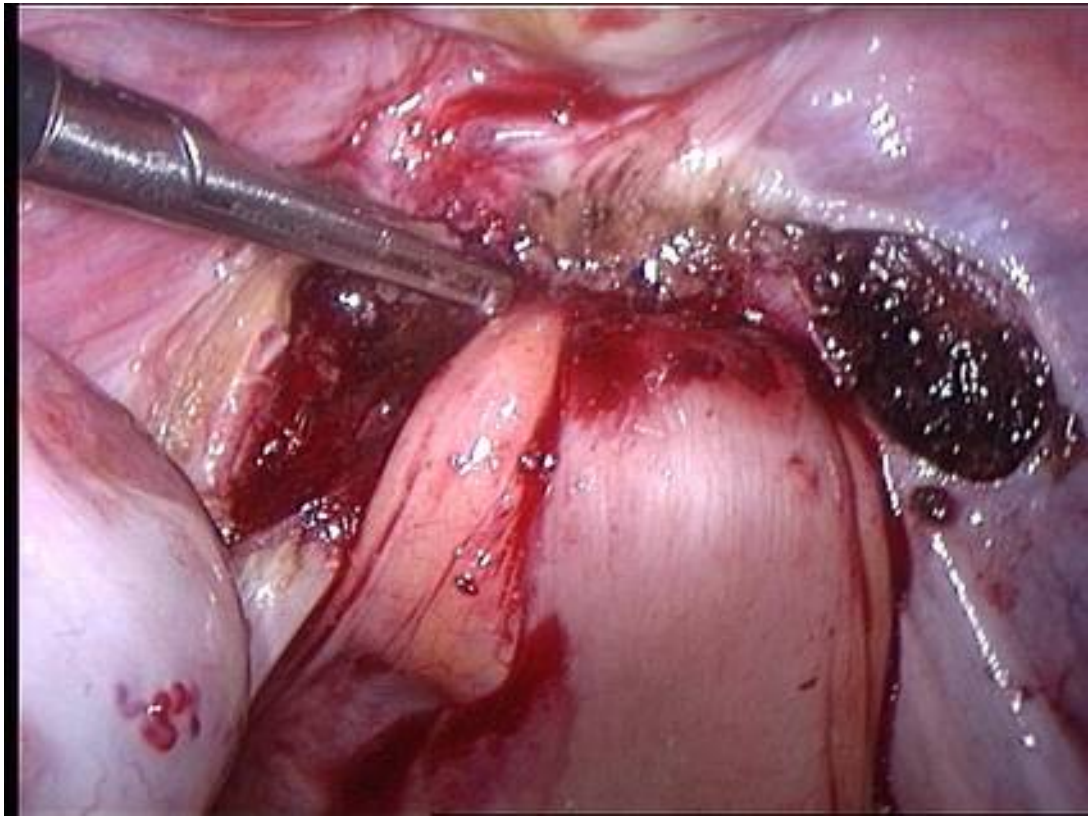
Bei einer individuell durchgeführten, indizierten HRT überwiegen unter kardiovaskulären Aspekten die Vorteile bei den meisten Frauen die Risiken und deshalb ist auch keine spezielle zeitliche Limitierung erforderlich.

Römer / Dechend (2021)

Kasuistik 6 – Endometriose

- 53jährige Patientin
- TIE-Endometriose / Adenomyosis vor 5 Jahren
  (Hysterektomie sine Adnexe und Darmresektion)
- Jetzt starke klimakterische Beschwerden (Hitzewallungen 12 x täglich)

Therapievorschlag?



HRT nach Endometriose

→ EMAS Empfehlung (Moen et al. 2010)

- Daten limitiert
- kontinuierliche HRT oder Tibolon sicherer bezüglich Rezidivrisiko
- Rezidivrisiko steigt, wenn Residuen vorlagen
- Monitoring der Symptomatik notwendig

→ Cochrane Analyse (Al Kadri et al. 2009)

<u>2 Studien</u>

- 50µg Estrogenpflaster/MPA 1mg (12 Tage) vs. 2,5 mg Tibolone, Rezidivrate: 4/10 vs. 1/11
- 50µg Estrogenpflaster + 200 mg Progesteron (14 Tage) vs. keine HRT, Rezidivrate: 4/115 vs. 0/57

HRT nach Endometriose

- bei hysterektomierten Patientinnen

  Frage: Estrogenmonotherapie möglich?

- Individuelle Entscheidung!

→ Anamnese: Ausdehnung, Aktivität, Zeitpunkt und Lokalisation der Endometriose

- mehr als 2 ungünstige Kriterien <u>keine</u> Estrogenmonotherapie

Römer (2015)

Endometrioseresektion Douglas

Entscheidungshilfe:
HRT und Endometriose bei hysterektomierten Patientinnen

	Estrogen	**Estrogen-Gestagen / Tibolon**
Endometriose Stadium	1 – 2	3 – 4
Anzahl der Endometriose-OP	≤ 2	3
TIE (Blase, Darm)	nein	ja
Alter bei letzter Endometriose-Operation	< 40 Jahre	> 40 Jahre
Aktivität der letzten Endometriosehistologie	inaktiv	aktiv
Klinisch noch Restendometriose	nein	Ja

Römer (2015)

Transdermale HRT-Typische klinische Situation

- 1. Wahl transdermal (vorteilhaft nach Hysterektomie, da kein Gestagenzusatz erforderlich)
- Indikation bei speziellen Risikosituationen (Darmerkrankungen, Adipositas)
- Vorteil bei liegendem LNG-IUS 52 mg (viele Studien)

  → keine Daten zu niedrigdosierten, LNG-IUS!

<u>Nachteil bei Patientinnen mit Uterus</u>

Gestagenapplikation notwendig (oral, vaginal, intrauterin)

Orale HRT – typische klinische Situation

- Einstieg in die HRT (Perimenopause)
- Gutes Blutungsprofil durch hohe Endometriumpotenz des Gestagens (z.B. DNG)
- Kontrazeption (perimenopausal) 2 mg DNG (≈ doppelter Ovulationshemmdosis) (off-label-use)
- Spezielle Indikation
  - Hypercholesterolämie
  - Androgenisierungserscheinungen (Haut, Haar)

    → antiandrogene Effekte des Gestagens (DNG, CMA, CPA)

Tibolon-Typische klinische Indikationen

1. schwere Endometriose in der Anamnese
2. Libidomangel (auch Wechsel von E_2/P sinnvoll)

10 Empfehlungen für die HRT-Sprechstunde 2022

- Individualisierung
- Dosisreduktion
- Bioidentische Hormone bevorzugen (Estradiol/Progesteron)
- Transdermal bevorzugen
- Nach Hysterektomie Estrogenmonotherapie
- Verlängerter Anwendungszeitraum
- Aufklärung (auch ohne HRT-Wunsch oder zu Alternativen)
- HRT-Beratung ist auch Lifestyleberatung
- HRT-Patienten – bessere Compliance für Vorsorgeuntersuchung
- Bei Risiken → Abwägung zwischen Risiken vs. Lebensqualität

Vielen Dank!

Prof. Dr. Thomas Römer
Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

EVANGELISCHES KRANKENHAUS
KÖLN-WEYERTAL