

Expertenbrief No 90 (ersetzt No 42)

Kommission Qualitätssicherung

Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Aktuelle Empfehlungen zur systemischen Menopausalen Hormontherapie (MHT)

Autoren: Petra Stute, Michael Singer, Isabelle Streuli, Martin Birkhäuser, Susanna Weidlinger, Regula Bürki

Anmerkung: Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Text nur eine Anredeform verwendet. Selbstverständlich sind stets alle Geschlechter gleichermassen gemeint.

Im vorliegenden Expertenbrief wird auf die systemische Menopausale Hormontherapie (MHT) mit Östrogen ± Progestagen eingegangen [1-12]. Die vaginale Hormontherapie wird separat behandelt. Der «off-label-use» von Androgenen bei der Frau wird separat behandelt. Für die Anwendung nicht-hormoneller Therapieansätze bei vasomotorischen Beschwerden wird auf den Expertenbrief Nr. 51 verwiesen.

- **Allgemeines**

- Die MHT ist die Therapie der ersten Wahl beim klimakterischen Syndrom, sofern keine Kontraindikation bestehen

- Jede MHT braucht eine Indikation und muss individualisiert sein.

- MHT-Indikationen:

1) Klimakterisches Syndrom bei Frauen, die die Menopause > 45 Jahren erleben

2) Osteoporoseprophylaxe bei Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko

3) Klimakterisches Syndrom und/oder Prävention chronischer nicht-übertragbarer Erkrankungen (NCD) bei Frauen mit früher Menopause (Menopause zwischen 40-45 Jahren; Prävalenz 5-10%) bzw. prämaturner Ovarialinsuffizienz (POI < 40 Jahren; Prävalenz 1%).

- Vor Beginn der MHT soll die Ärztin die Patientin ausführlich über die Auswirkungen eines Östrogenmangels, die praktischen Möglichkeiten zu deren Behandlung und den Nutzen und die Risiken einer MHT aufklären.
- Eine systemische Östrogen-Monotherapie eignet sich nur für Frauen nach Hysterektomie (HE) (Ausnahme: Frauen mit Hysterektomie und St. n. / bei Endometriose benötigen eine kombinierte MHT [13] oder Tibolon).
- Bei intaktem Uterus ist zum Schutz des Endometriums die zusätzliche Verabreichung eines Progestagens (synthetische Progestagene, mikronisiertes Progesteron oral oder «off-label» vaginal, LNG-IUD Mirena®) indiziert.
- Es ist nicht notwendig und sinnvoll, die Anwendungsdauer der MHT willkürlich zu beschränken.
- Jede MHT sollte jährlich reevaluiert werden.
- Bei Beginn der MHT innerhalb des «günstigen Fensters» (Beginn innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Menopause resp. vor dem 60. Lebensjahr) übersteigt der gesundheitliche Nutzen insgesamt die potentiellen Risiken.
- Häufigkeiten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden in verschiedene Kategorien eingeteilt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$); sehr selten ($< 1/10'000$).

- **Dosis, Anwendungsform und Sicherheitsaspekte**

- Die Östrogendosis richtet sich nach den Behandlungszielen, wobei die hierfür am niedrigsten wirksame Dosis für das jeweilige Behandlungsziel gewählt werden sollte. (Tabelle 1)
- Die richtige Wahl der adäquaten Dosis und Anwendungsform des Progestagens ist erforderlich, um der proliferativen Wirkung des systemischen Östrogens auf das Endometrium entgegenzuwirken.
- Die Therapie sollte individuell festgelegt, in regelmässigen Abständen neu bewertet und ggf. die Dosis und Applikationsform angepasst werden.
- Tibolon, ein synthetisches Sexualsteroid mit östrogenen, progestagenen und androgenen Partialwirkung, ist in der Dosis 2.5 mg/Tag zugelassen.

LoE IV

LoE Ib

LoE IV

Östrogentyp	Dosierung			
	Hoch	Mittel / Standard	Niedrig	Ultraniedrig
Mikronisiertes 17-beta-Östradiol oral	4 mg	2 mg	1 mg	0.5 mg
Östradiol-Valerat oral	4 mg	2 mg	1 mg	0.5 mg
Transdermales 17-beta-Östradiol (Patch; mcg)	100	50	25	
Transdermales 17-beta-Östradiol (Gel; mg)	2 - 3	1 – 1.5	0.5 – 0.75	< 0.5

Tabelle 1: Bezeichnung der verwendeten Östrogendosen (Bioäquivalenz nicht untersucht); modifiziert nach [14].

- Die absoluten Risiken im Zusammenhang mit einer kombinierten Östrogen-Progestagen-MHT (EPT) und Östrogenmono-MHT (ET) sind insgesamt selten (<10/10.000/Jahr) und beinhalten bei peroraler Gabe ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) und Gallenblasenerkrankungen (transdermale Gabe: siehe unten). Darüber hinaus birgt die perorale EPT ein seltenes erhöhtes Risiko für Schlaganfall und, bei inadäquater Progestagen-Anwendung, ein erhöhtes Risiko für eine Endometriumhyperplasie. Die kombinierte MHT ist mit einem seltenen Brustkrebsrisiko verbunden, unabhängig davon, ob die MHT oral oder transdermal eingesetzt wird.
- Das Risiko für Gallensteine, Cholezystitis und Cholezystektomie ist mit einer peroralen ET und EPT erhöht.
- Beobachtungsstudien berichten über ein geringeres Risiko für Gallensteine bei transdermaler im Vergleich zur oralen MHT.
- Bei Frauen mit Hepatitis C und einer Fettleber wurde ein langsames Fortschreiten der Fibrose unter MHT beobachtet; allerdings fehlen randomisiert-kontrollierte Studien, um den potenziellen Nutzen bzw. potentielle Risiken bei Lebererkrankungen durch eine MHT zu beurteilen.
- Die absoluten Risiken sind dagegen bei Frauen unter 60 Jahren für Gesamtmortalität, Frakturen, Diabetes mellitus (EPT und ET), und Brustkrebs (ET) reduziert.
- Bio- oder Körper-identische MHT bedeutet, dass die zugeführten Sexualhormone die gleiche chemische Strukturformel wie die ovariellen Hormone besitzen, z. B. 17-beta-Östradiol, Östriol, Progesteron, DHEA, Testosteron und Pregnenolon.
- Die meisten bio-identischen Sexualhormone sind von Swissmedic zugelassen (17-beta-Östradiol, Östriol, Progesteron, vaginales DHEA) und sollten bevorzugt eingesetzt werden, da hierfür die nötigen Zulassungsstudien (Wirksamkeit, Sicherheit) vorliegen.
- Bio-identische Hormone wie orales Pregnenolon und DHEA sowie transdermales Testosteron sind nicht von Swissmedic zugelassen. Sie können als Magistralrezepturen verschrieben werden. Für diese Präparate liegen keine ausreichenden Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien vor. Die Patientin ist hierüber von der behandelnden Ärztin aufzuklären.

LoE I

LoE Ib

LoE
IIa

LoE III

LoE Ia

- Klimakterisches Syndrom (Symptomauswahl)**
 - Vasomotorische Symptome (VMS)**
- VMS dauern im Mittel 7.4 Jahre an, können aber auch bei Frauen ≥ 60 Jahren noch behandlungsbedürftig sein.
- VMS beeinträchtigen die Lebensqualität und werden mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteoporose und kognitive Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht.
- Neben der konventionellen E(P)T stehen zur Reduktion von VMS Tibolon und «off-label» orales mikronisiertes Progesteron à 300 mg/Tag zur Verfügung.

LoE
IIa
LoE
IIa
LoE Ia
LoE Ib

- **Schlafstörungen**

<ul style="list-style-type: none"> Während der menopausalen Transition berichten Frauen mit VMS häufiger über Schlafstörungen. Eine MHT verbessert bei Frauen mit nächtlichen VMS den Schlaf. Östrogene haben auch unabhängig von VMS einen Einfluss auf den Schlaf. Orales mikronisiertes Progesteron à 300 mg/Tag verbessert subjektiv und objektiv den Schlaf. <ul style="list-style-type: none"> Gelenkschmerzen In der WHI-Studie und anderen Studien hatten Frauen mit MHT weniger Gelenkschmerzen oder -steifheit im Vergleich zu Frauen mit Placebo. <ul style="list-style-type: none"> Depression 	LoE IIa LoE IIa LoE Ib LoE Ib
<ul style="list-style-type: none"> Östrogene haben bei depressiven Frauen in der Perimenopause eine ähnlich antidepressive Wirkung wie Antidepressiva, unabhängig davon, ob parallel VMS auftreten. Eine Östrogen-therapie ist dagegen bei der Behandlung von Depressionen bei postmenopausalen Frauen unwirksam. Es gibt einige Hinweise darauf, dass Östrogene die Stimmung und das Wohlbefinden bei nicht depressiven Frauen in der Perimenopause verbessern. Die Gabe von transdermaletem Östradiol mit sequentiellem mikronisiertem Progesteron kann das Auftreten von depressiven Symptomen bei euthymen perimenopausalen Frauen verhindern; allerdings reicht die wissenschaftliche Evidenz nicht aus, um eine Östrogen-basierte Therapie zur Prävention von Depressionen bei asymptomatischen perimenopausalen oder postmenopausalen Frauen zu empfehlen. Eine MHT kann bei perimenopausalen Frauen mit Risikofaktoren für eine depressive Episode (z. B. genetische Veranlagung, chronische Erkrankungen, St. n. Depression, Prämenstruellem Syndrom, Postpartaler Depression) als präventive Option diskutiert werden. Östrogen-basierte Therapien können das klinische Ansprechen auf Antidepressiva in der Lebensmitte und bei älteren Frauen verstärken, v.a. wenn sie auch zur Behandlung anderer menopausaler Beschwerden wie VMS indiziert sind. Die meisten Studien zur MHT bei der Behandlung von Depressionen haben die Wirkung von reinen Östrogenen untersucht. Daten zur EPT oder zu verschiedenen Progestagenen sind spärlich und nicht schlüssig. Medroxyprogesteronacetat (MPA) kann den günstigen Östrogeneffekt neutralisieren. Östrogene sind nicht zur Behandlung von Stimmungsschwankungen zugelassen, lindern diese aber bei gleichzeitigem Vorliegen von VMS. 	LoE IIa LoE IIa LoE IIa LoE IIa LoE IV LoE IIa LoE IIa LoE IIb LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> Chronische nicht-übertragbare Erkrankungen (NCD) <ul style="list-style-type: none"> Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Gesamtmortalität Für gesunde symptomatische Frauen im Alter von unter 60 Jahren oder innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause, sollten die positiven Auswirkungen der MHT auf die Koronare Herzkrankheit (KHK) und Gesamtmortalität gegen eine mögliche seltene Erhöhung des Risikos für Brustkrebs sowie (gilt nur für eine orale MHT) VTE und Schlaganfall abgewogen werden. Frauen, die nach 60 Jahren oder mehr als 10-20 Jahre nach der Menopause eine MHT beginnen, haben aufgrund des höheren Basisrisikos ein höheres Risiko für KHK, VTE und Schlaganfall als Frauen, die eine MHT vor 60 Jahren oder innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause beginnen. Eine MHT ist nicht zur primären oder sekundären Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen indiziert. Die Berechnung des individuellen 10-Jahres-Herz-Kreislauf-Erkrankungsrisiko kann mit dem SCORE2-Risikokalkulator der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie durchgeführt werden (https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts). Bei hohem oder sehr hohem 10-Jahres-Herz-Kreislauf-Erkrankungsrisiko sollte eine MHT erst nach Rücksprache mit der Kardiologin initiiert werden. 	LoE Ia LoE Ia LoE Ia
<ul style="list-style-type: none"> Koronare Herzerkrankung (KHK) Der Einfluss einer MHT auf das KHK-Risiko variiert in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Initiierung einer MHT, dem chronologischen Alter der Patientin und der Dauer der postmenopausalen Phase. In randomisiert-kontrollierten Studien und bei Registerstudien hatte eine MHT bei Frauen, die in der frühen Postmenopause mit der MHT begannen, entweder einen neutralen oder reduzierenden Effekt auf die Progression einer subklinischen Atherosklerose und Koronararterienverkalkung. Beobachtungsstudien und Meta-Analysen zeigen ein geringeres KHK-Risiko bei Frauen, die eine MHT vor 60 Jahren oder innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause beginnen. Wenn allerdings sog. Open-Label- bzw. Beobachtungsstudien mit älteren MHT-Präparaten (z. B. CEE, MPA) 	LoE Ia LoE Ia

ausgeschlossen werden, zeigen Meta-Analysen einen neutralen Einfluss einer MHT auf das KHK-Risiko.	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> ○ Venöse Thromboembolie (VTE) und Schlaganfall • Beobachtungsstudien zeigen, dass transdermale Östrogene im Vergleich zu oralen Östrogenen das Risiko für VTE und Schlaganfall nicht erhöhen. • Beobachtungsstudien zeigen, dass die Kombination von mikronisiertem Progesteron oder Dydrogesteron mit Östrogenen das Risiko für VTE und Schlaganfall nicht zusätzlich erhöht. • Tibolon steigert das Risiko für VTE und Herzinfarkt nicht. • Tibolon erhöht bei Frauen, die bei Therapiestart im Mittel 68 Jahre alt sind, das Schlaganfallrisiko. 	LoE IIa LoE IIa LoE Ia LoE Ib
<ul style="list-style-type: none"> ○ Osteoporose und Sarkopenie • Eine MHT verhindert den Knochenabbau bei gesunden postmenopausalen Frauen, wobei der Effekt auf die Knochendichte von der Östrogendosis abhängt. • Die MHT ist zur Osteoporoseprävention bei Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen. Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, ist somit eine MHT bei Frauen unter 60 Jahren bzw. innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause zur Prävention einer Osteoporose geeignet. • Eine MHT in mittlerer (!) Dosis verringert signifikant das Frakturrisiko bei gesunden Frauen nach der Menopause. Der Knocheneffekt ist dosisabhängig. • Tibolon senkt ab einer Dosis von 1.25 mg/Tag bei Frauen über 60 Jahren signifikant das Risiko von vertebrealen und nichtvertebralen Frakturen. • Nach Absetzen der MHT nimmt die Knochendichte ab; allerdings wurde in der WHI-Studie und im DOPS-Trial nach dem Absetzen der MHT keine erhöhte Anzahl von Frakturen festgestellt. • Der Beginn einer MHT zum alleinigen Zweck der Prävention von Frakturen nach dem 60. Lebensjahr wird nicht empfohlen. Hingegen kann eine individualisierte MHT allein zur Frakturprävention über das 60. Lebensjahr hinaus fortgesetzt werden, sofern die möglichen langfristigen Vorteile und Risiken im Vergleich zu den alternativen nicht-hormonellen Therapien berücksichtigt wurden. • Die Entscheidung für den Beginn mit einer MHT bzw. deren Absetzen sollte in erster Linie auf der Grundlage der extra-skelettalen Nutzen (z. B. Verringerung von VMS) und Risiken getroffen werden. • Bei früher und vorzeitiger Menopause ist nach internationalen Guidelines die Gabe einer MHT bis zum Erreichen des mittleren physiologischen Menopausenalters (etwa Alter 52 Jahre) eine absolute Indikation [1, 15]. • Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, sind eine MHT in mittlerer Dosis bzw. kombinierte hormonale Kontrazeptiva bei Frauen mit vorzeitiger Menopause und ohne vorherige Fragilitätsfraktur oder Osteoporose bis zum durchschnittlichen Alter der Menopause am besten für eine Prävention einer Osteoporose und Frakturen geeignet; beim Erreichen des durchschnittlichen Alters der Menopause sollte die Behandlung neu bewertet werden. • Eine MHT verlangsamt die Höhenabnahme der Zwischenwirbelscheiben. • Osteoporose und Sarkopenie hängen mit dem Älterwerden, Östrogenmangel und der menopausalen Transition zusammen. • Präklinische Studien deuten auf einen möglichen Nutzen von Östrogenen in Kombination mit Bewegung für die Prävention von Muskelmasse-, Muskelstärke- und Muskelleistungsverlust hin. • Tibolon senkt die Frakturnrate signifikant und ist für die Prävention einer postmenopausalen Osteoporose zugelassen. 	LoE Ib LoE Ia LoE Ia LoE Ib LoE Ib LoE IV LoE IV LoE IIa LoE IIa LoE IIa LoE III LoE Ia
<ul style="list-style-type: none"> ○ Diabetes mellitus (DM) und Körperzusammensetzung • Eine orale oder transdermale MHT reduziert die Insulinresistenz und das Risiko für die Diagnose eines neu auftretenden Typ-2-DM signifikant, ist aber nicht für diese Indikation zugelassen. • Eine MHT ist bei ansonsten gesunden Frauen mit vorbestehendem Typ-2-DM nicht kontraindiziert und kann in Bezug auf die Kontrolle des Blutzuckerspiegels von Vorteil sein. • Die MHT löst keine Gewichtszunahme aus. Obwohl eine MHT dazu beitragen kann, die abdominale Fettansammlung und Gewichtszunahme während der menopausalen Transition zu verzögern, ist der Effekt gering. 	LoE Ia LoE IIa LoE Ia
<ul style="list-style-type: none"> ○ Kognition und Demenz • Kognitive Symptome wie Wortfindungsstörungen („Brain Fog“) werden von 40-60% der perimenopausalen Frauen berichtet. Aufgrund unzureichender Studienlage stellen sie keine Indikation für eine MHT dar. 	LoE Ia

<ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund der mangelnden Studienlage ist eine MHT zu keinem Zeitpunkt zur Prävention oder Therapie eines kognitiven Abbaus oder Demenz indiziert. 	LoE Ia
<ul style="list-style-type: none"> • Dabei muss zwischen den verschiedenen Formen der Demenz unterschieden werden: Während bei M. Alzheimer bei frühem Beginn der MHT nach mehreren Studien ein präventiver Effekt möglich scheint, gibt es bei der vaskulären Demenz keine solche Hinweise. 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> • Der Beginn einer MHT mit konjugierten equinen Östrogenen (CEE) und Medroxyprogesteronacetat (MPA) bei Frauen über 65 Jahren erhöht das Risiko für Demenz. Beide Präparate sind in der Schweiz nicht mehr als MHT erhältlich. 	LoE Ib
<ul style="list-style-type: none"> • Der Effekt einer MHT kann durch die Ausgangssituation beeinflusst werden: Bei Frauen mit normaler kognitiver Funktion vor Beginn der MHT sind günstigere Auswirkungen auf die kognitive Funktion zu erwarten. 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> • Eine Östrogentherapie kann bei unmittelbarem Start nach einer Hysterektomie mit bilateraler Oophorektomie einen günstigen Einfluss auf die Kognition haben. Eine MHT in der natürlichen frühen Postmenopause hat jedoch einen neutralen Einfluss auf die kognitive Funktion. 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> ○ Malignome: Brustkrebs 	
<ul style="list-style-type: none"> • Das Brustkrebsrisiko im Zusammenhang mit einer MHT ist gering, wobei Schätzungen auf ein seltenes Vorkommen hindeuten (CEE+MPA: weniger als ein zusätzlicher Fall pro 1.000 Frauen pro Jahr oder drei zusätzliche Fälle pro 1.000 Frauen pro 5 Jahre). 	LoE Ia
<ul style="list-style-type: none"> • Frauen sollten über das Brustkrebsrisiko unter MHT aufgeklärt werden, wobei die Daten relativiert werden sollten: das Risiko ist mit dem von modifizierbaren Risikofaktoren wie zwei alkoholischen Getränken pro Tag, Adipositas oder geringer körperlicher Aktivität vergleichbar. 	LoE IV
<ul style="list-style-type: none"> • Der Einfluss einer MHT auf das Brustkrebsrisiko kann von der Art der Hormontherapie, der Dauer der Anwendung, dem Therapieschema, der früheren Exposition und individuellen Merkmalen abhängen. 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> • In der WHI-Studie ist bei hysterektomierten Frauen unter CEE allein das Brustkrebsrisiko und die Brustkrebsmortalität nach > 20-jährigem Follow-up (Interventions- und Postinterventionsphase) signifikant reduziert. (LoE Ib) (Brustkrebsinzidenz: CEE: 238 Fälle vs. Placebo: 296 Fällen; p = .005 und Brustkrebsmortalität: CEE: 30 Todesfälle vs. Placebo: 46 Todesfälle; p = .04) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Die Brustkrebs-Mortalität sinkt unter CEE allein nach einem medianen Follow-up von 11.8 Jahren signifikant um minus 5 Fälle auf 10'000 Frauenjahre, nach 13 Jahren signifikant um minus 7 Fälle auf 10'000 Frauenjahre. 	LoE Ib
<ul style="list-style-type: none"> • In den Studien WHI, Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) und Nurses' Health Study (NHS) zeigte sich unter einer Östrogenmonotherapie übereinstimmend bis zu einer kumulativen Beobachtungsdauer von 13, 16 und 19 Jahren kein Risikoanstieg für die Inzidenz von und der Mortalität an Brustkrebs. 	LoE Ib und IIa
<ul style="list-style-type: none"> • Bei einer Östrogenmonotherapie von mehr als 20 Jahren wurde ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei normalgewichtigen, aber nicht bei übergewichtigen und adipösen Frauen beobachtet. 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> • Die Kombination von mikronisiertem Progesteron und Dydrogesteron mit Östrogenen könnte mit einem verzögertem Risikoanstieg verbunden sein. 	LoE III
<ul style="list-style-type: none"> • Zwischen oraler und transdermaler EPT scheint es keinen Unterschied hinsichtlich Brustkrebsrisiko zu geben. 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> • Tibolon senkt bei brustgesunden Frauen das Risiko für Brustkrebs nicht signifikant. 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> • Die überwiegende Zahl der Daten deutet nicht auf einen additiven Effekt des zugrundeliegenden Brustkrebsrisikos (Alter, familiäre Vorbelastung mit Brustkrebs, genetisches Risiko für Brustkrebs, gutartige Brusterkrankungen, persönliche Risikofaktoren für Brustkrebs) und einer MHT hin. 	LoE Ib
<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtungsdaten weisen darauf hin, dass eine MHT das Brustkrebsrisiko bei Frauen mit hohem Risiko aufgrund einer familiären Belastung mit Brustkrebs oder nach beidseitiger Salpingo-Oophorektomie (BSO) bei genetisch bedingten BRCA 1 oder 2-Mutationen nicht zusätzlich erhöht. Eine MHT wird bis zum Erreichen des durchschnittlichen Menopausenalters (51-52 Jahre) empfohlen. 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> • Die Daten zur Sicherheit einer MHT bei Frauen mit Brustkrebs sind widersprüchlich. Eine MHT nach Brustkrebs wird deshalb nicht empfohlen. Sie kann aber bei inakzeptabel schlechter Lebensqualität und bei Versagen der nicht-hormonalen therapeutischen Alternativen nach Rücksprache mit der behandelnden Onkologin erwogen werden. 	LoE Ib
<ul style="list-style-type: none"> • Tibolon erhöht das Risiko für Brustkrebsrezidive signifikant. 	LoE IV
<ul style="list-style-type: none"> ○ Malignome: Endometriumkarzinom 	LoE Ib

<ul style="list-style-type: none"> • Eine Östrogenmonotherapie erhöht bei postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus das Risiko für ein Endometriumkarzinom, weshalb eine adäquate Progestagengabe zum Endometriumschutz empfohlen wird. 	LoE Ia
<ul style="list-style-type: none"> • Bei kombinierter MHT soll das Progestagen entweder kontinuierlich oder zyklisch an mindestens 12 Tagen pro Monat in Transformationsdosis verabreicht werden. 	LoE Ib
<ul style="list-style-type: none"> • Alternativ kann eine intrauterine Levonorgestrel-Spirale eingesetzt werden (cave: Zulassung nur für Mirena® während 5 Jahre). 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> • Eine transdermale Progesterongabe gewährt keinen Endometriumschutz. 	LoE Ia
<ul style="list-style-type: none"> • Tibolon verändert das Risiko für Endometriumhyperplasien oder –karzinome nicht. 	LoE Ia
<ul style="list-style-type: none"> • Eine MHT mit hochdosierter Progestagenkomponente kann bei Frauen mit therapieresistenten menopausalen Beschwerden nach operativ behandeltem, niedrig-gradigem Endometriumkarzinom im Frühstadium nach Rücksprache mit der Onkologin eine Therapieoption sein. 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> • Eine systemische MHT wird bei hoch-gradigen Endometriumkarzinomen im fortgeschrittenen Stadium oder bei endometrialen Stromasarkomen oder Leiomyosarkomen nicht empfohlen. 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> <ul style="list-style-type: none"> ○ Malignome: Ovarialkarzinom 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtungsstudien zeigen für die derzeitige oder kürzlich erfolgte Anwendung einer MHT ein geringes, aber statistisch signifikantes Risiko für ein Ovarialkarzinom, v.a. für den serösen Typ, mit einer geschätzten Zahl von einem zusätzlichen Todesfall durch ein Ovarialkarzinom bei 1.700 bis 3.300 Anwenderinnen einer MHT. In der WHI-Studie wurde allerdings kein erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom unter CEE+MPA beobachtet. 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> • Bei Frauen mit Ovarialkarzinom in der Vorgeschichte überwiegen meist die Vorteile der MHT deren Risiken, insbesondere bei starken VMS oder früher Menopause. Die Anwendung einer MHT wird allerdings bei Frauen mit hormonabhängigen Ovarialkarzinomen nicht empfohlen, einschliesslich Granulosazelltumoren und niedrig-gradigen seröses Karzinom. 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> <ul style="list-style-type: none"> ○ Malignome: Zervix-, Vagina- und Vulvakarzinom 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> • Für Karzinome von Zervix (Plattenepithel), Vulva und Vagina liegen keine Hinweise für eine Veränderung des Karzinomrisikos durch eine MHT vor. 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> • Das Adenokarzinom der Cervix: siehe Endometriumkarzinom. 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> <ul style="list-style-type: none"> ○ Malignome: nicht-gynäkologische Malignome 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtungsstudien deuten auf eine geringere Inzidenz und reduzierte Sterblichkeit von kolorektalen Karzinomen bei derzeitigen MHT-Anwenderinnen hin. 	LoE IIa
<ul style="list-style-type: none"> • In der WHI-Studie verringerte die EPT, aber nicht die ET, das Darmkrebsrisiko. Es gab keinen Unterschied bei der kolorektalen Karzinommortalität mit EPT oder ET. 	LoE Ib
<ul style="list-style-type: none"> • Eine MHT scheint insgesamt eine neutrale Wirkung auf das Auftreten von Lungenkrebs und dessen Überlebensrate zu haben. 	LoE Ib
<ul style="list-style-type: none"> • Dauer der MHT, Therapiestart nach 60 Jahren und Beendigung der MHT 	LoE Ia
<ul style="list-style-type: none"> • Das Sicherheitsprofil der MHT ist am günstigsten, wenn sie bei gesunden Frauen im Alter von weniger als 60 Jahren eingeleitet wird oder innerhalb von 10 Jahren nach Beginn der Menopause, so dass der Beginn einer MHT bei Frauen, die älter als 60 Jahre sind, eine sorgfältige Abwägung der individuellen Vorteile und Risiken erfordert. ("günstiges Fenster") 	LoE III
<ul style="list-style-type: none"> • Eine langfristige Weiterführung einer MHT kann bei Frauen im Alter von über 60 Jahren in Betracht gezogen werden, wenn diese gesund sind, ein geringes Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen und Brustkrebs haben und persistierende VMS oder ein erhöhtes Frakturrisiko haben und für welche andere Therapie nicht geeignet sind. 	LoE IV
<ul style="list-style-type: none"> • Zu den Faktoren, die berücksichtigt werden sollten, gehört der Schweregrad der Symptome, die Wirksamkeit alternativer, nicht-hormoneller Interventionen und das zugrundeliegende Risiko für Osteoporose, KHK, Schlaganfall, VTE, und Brustkrebs. 	LoE IV
<ul style="list-style-type: none"> • Die MHT muss daher nicht routinemässig bei Frauen im Alter von über 60 oder 65 Jahren abgesetzt werden. Die transdermale Verabreichung ist in dieser Altersgruppe vorzuziehen. 	LoE IV
<ul style="list-style-type: none"> • Eine Risikominderung durch die Verwendung der niedrigsten wirksamen Dosis und wenn möglich mit einem nicht-oralen Applikationsmodus wird mit zunehmendem Alter der Frauen und bei längerer Dauer der Therapie immer relevanter. 	LoE IV
<ul style="list-style-type: none"> • Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) 	LoE IV
<ul style="list-style-type: none"> • Frauen mit POI und vorzeitiger oder früher Menopause haben ein erhöhtes Risiko für Frakturen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Herzinsuffizienz, DM, Gesamtsterblichkeit, anhaltende VMS, 	

Sterilität, urogenitale Symptome, sexuelle Funktionsstörungen, kognitive Störungen und Stimmungsschwankungen, Demenz, Offenwinkelglaukom, Depression und schlechte Lebensqualität.

- Die Ergebnisse der WHI-Studie bei älteren Frauen gelten nicht für Frauen mit POI oder vorzeitiger oder früher Menopause.
- Eine MHT gilt bei prämaturer Ovarialinsuffizienz (POI) als absolute Indikation. Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, wird eine MHT mindestens bis zum durchschnittlichen Alter der Menopause (etwa Alter 52 Jahre) empfohlen; bei gesunden jüngeren Frauen besteht die Möglichkeit der Gabe von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva.
- **Vor- und Nachteile einer oralen MHT mit equinen Östrogenen (CEE) und Medroxyprogesteronacetat (MPA)** (Anmerkung: Beide Hormontypen sind in der Schweiz nicht mehr erhältlich).

LoE
IIa

LoE
IIa

LoE
IIa

Östrogen-Progestagen-Therapie (EPT)	Reine Östrogentherapie (ET)
<ul style="list-style-type: none"> • Koronare Herzkrankheit: +2.5 Fälle • Invasiver Brustkrebs: +3 Fälle • Schlaganfall: +2.5 Fälle • Lungenembolie: +3 Fälle • Kolorektales Karzinom: -0.5 Fälle • Gebärmutterhalskrebs: kein Unterschied • Hüftfrakturen: -1.5 Fälle • Gesamtmortalität: -5 Fälle 	<ul style="list-style-type: none"> • Koronare Herzkrankheit: -5.5 Fälle • Invasiver Brustkrebs: - 2.5 Fälle • Schlaganfall: -0.5 Fälle • Lungenembolie: +1.5 Fälle • Kolorektales Karzinom: -0.5 Fälle • Hüftfrakturen: -1.5 Fälle • Gesamtmortalität: -5.5 Fälle

Die Tabelle ist wie folgt zu lesen: Wenn 1000 50-59-jährige postmenopausale Frauen während 5 Jahren keine MHT anwenden, dann werden eine bestimmte Anzahl an Frauen ein bestimmtes Ereignis sowieso erleben. Das ist das altersbezogene Basisrisiko. Im Fall von Brustkrebs liegt dieses altersbezogene Basisrisiko bei 14 von 1000 Frauen innerhalb von 5 Jahren. Wenn nun andere 1000 50-59-jährige postmenopausale Frauen stattdessen während 5 Jahren eine orale EPT CEE+MPA anwenden, dann werden innerhalb dieser 5 Jahre 17 Frauen die Erstdiagnose Brustkrebs erhalten. Die Differenz beträgt 3 Fälle; es haben also innerhalb des 5-jährigen Beobachtungszeitraums in der EPT-Gruppe 3 zusätzliche Frauen von 1000 Frauen die Diagnose Brustkrebs erhalten. Wenn man dieses Rechenexempel auf die Frauen nach Hysterektomie überträgt, dann werden im Vergleich zu 1000 Nicht-Anwenderinnen nach 5-jähriger oraler CEE-Gabe 2.5 Frauen weniger von 1000 Frauen die Diagnose Brustkrebs erhalten.

Für die kombinierte Therapie mit bio-identischen Hormonen (Östradiol + orales mikronisiertes Progesteron) gibt es keine mit der WHI-Studie vergleichbare grosse Studie.

Evidenzlevel

- Ia** Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen
- Ib** Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung
- IIa** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung
- IIb** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie
- III** Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien
- IV** Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute

Empfehlungsgrad



Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)



Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)



Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)



Good Practice Punkt

Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Literatur

1. Panel, T.H.T.P.S.o.T.N.A.M.S.A., *The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society*. Menopause, 2022. **29**(7): p. 767-794.
2. Inwald, E.C., et al., *Perimenopause and Postmenopause - Diagnosis and Interventions. Guideline of the DGGG and OEGGG (S3-Level, AWMF Registry Number 015-062, September 2020)*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2021. **81**(6): p. 612-636.
3. Kaemmler, L.M., et al., *The impact of micronized progesterone on cardiovascular events - a systematic review*. Climacteric, 2022: p. 1-10.
4. Stute, P., et al., *Progestogens for endometrial protection in combined menopausal hormone therapy: A systematic review*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2024. **38**(1): p. 101815.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF) *S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Langversion 2.0, 2022, AWMF Registernummer: 032/034-OL*. 2022.
6. Formoso, G., et al., *Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **10**: p. CD008536.
7. Stute, P., A. Stadler, and A. Heufelder, *The impact of menopausal hormone therapy on overall mortality - a comprehensive review*. Climacteric, 2020: p. 1-13.
8. Zürcher, A., et al., *Influence of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the risk of breast cancer: a systematic review*. Arch Gynecol Obstet, 2022.
9. Lambrinoudaki, I., et al., *Menopause, wellbeing and health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society*. Maturitas, 2022. **163**: p. 1-14.
10. Nakhostin, L., A. Stadler, and P. Stute, *Impact of menopausal hormone therapy on colorectal cancer risk-A systematic review*. Clin Endocrinol (Oxf), 2021.
11. Stute, P., et al., *Cognitive health after menopause: Does menopausal hormone therapy affect it? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021. **35**(6): p. 101565.
12. Stute, P., L. Wildt, and J. Neulen, *The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review*. Climacteric, 2018: p. 1-12.
13. Becker, C.M., et al., *ESHRE guideline: endometriosis*. Hum Reprod Open, 2022. **2022**(2): p. hoac009.
14. Birkhauser, M.H., et al., *Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause*. Climacteric, 2008. **11**(2): p. 108-23.
15. Baber, R.J., N. Panay, and A.T.I.W.G. Fenton, *2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy*. Climacteric, 2016. **19**(2): p. 109-150.
16. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Manson JE, Stefanick ML, Pan K, Barrington W, Kuller LH, Simon MS, Lane D, Johnson KC, Rohan TE, Gass MLS, Cauley JA, Paskett ED, Sattari M, Prentice RL. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. JAMA. 2020 Jul 28;324(4):369-380. doi: 10.1001/jama.2020.9482. PMID: 32721007; PMCID: PMC7388026.

Datum: 02.01.2025

Deklaration von Interessenkonflikten im Kontext des Expertenbriefs:

Petra Stute: Referentenhonorar (Besins Healthcare, Exeltis, Gedeon-Richter, Jenapharm, Theramex, Vifor), Advisory Board (Abbott, Theramex), Forschungsgrant (Besins Healthcare).

Michael Singer: keine

Isabelle Streuli: keine

Martin Birkhäuser: keine

Susanna Weidlinger: keine

Regula Bürki: keine

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben.

Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.