

FRAUENARZT-Serie: Hormonsprechstunde

Sie fragen – Experten antworten

Otosklerose und HRT

N. Freerksen-Kirschner^{1,2}, A. Schwenkhagen², K. Schaudig²

■ Unsere Serie „Hormonsprechstunde“ beantwortet Fragen aus dem Bereich der Endokrinologie, die sich in der täglichen gynäkologischen Praxis stellen. Einerseits gibt es mehr und mehr valide Daten aus Studien, die uns eine Leitschnur in der Behandlung unserer Patientinnen geben. Andererseits wissen wir sehr wohl, dass ein individuelles Konzept notwendig ist, um gerade in schwierigen Fällen die für die Patientin optimale Entscheidung zu finden. Die Fälle kommen aus der Praxis und werden von ausgewählten Experten praxisnah mit konkreten Lösungsvorschlägen beantwortet. Die Antwort soll darüber hinaus helfen, in ähnlich gelagerten Fällen gute Lösungen zu finden.

Folgende Frage erreichte uns:

❓ Ich behandle eine 52-jährige Patientin mit ausgeprägten Wechseljahresbeschwerden, wobei vor allem die Hitzewallungen und Schweißausbrüche, die mehrfach am Tag und in der Nacht auftreten, die Patientin stark belasten. Ihre letzte Periode ist 2,5 Jahre her, sie ist schlank (BMI 23,4). Bis auf eine Otosklerose, an der sie vor 2 Jahren operiert wurde, ist die Patientin gesund und hat auch keine kardiovaskulären Risikofaktoren. Mir ist die Otosklerose als relative Kontraindikation für die HRT-Verordnung bekannt. Was kann ich der Patientin zur Beschwerdelinderung anbieten?

¹ Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin, Aachen

² HORMONE HAMBURG, Praxis für gynäkologische Endokrinologie, Hamburg

Die Frage, welche Behandlungsoptionen einer perimenopausalen Patientin mit vasomotorischen Beschwerden und einer bekannten Otosklerose zur Verfügung stehen, ist aufgrund der diskrepanten Datenlage nicht ganz einfach zu beantworten.

Die Otosklerose ist eine Autoimmunerkrankung des Mittel- und Innenohrs, in deren Rahmen es zu einem pathologischen Knochenumbau des Felsenbeins kommt. Das Felsenbein (Pars petrosa) ist ein Teil des Schläfenbeins (Os temporalis). Es ist der härteste Knochen des menschlichen Schädels und umgibt das Innenohr mit Cochlea und Labyrinthorgan. Bei der Otosklerose führen chronische Entzündungsprozesse zunächst zu einer Osteolyse des Felsenbeins. Im weiteren Erkrankungsverlauf ossifiziert dieses Gewebe jedoch erneut. Diese pathologischen Umbauprozesse sind meist im Bereich des ovalen Fensters, dem Übergang zwischen Mittel- und Innenohr, zu finden. Es können aber auch benachbarte Strukturen wie z. B. das runde Fenster oder das Innenohr mit Cochlea und Labyrinthorgan betroffen sein.

Im Bereich des ovalen Fensters kommt es im Rahmen dieser Autoimmunprozesse zu einer progredienten Verknöcherung der Bodenplatte des Steigbügels (Stapes) und der dünnen Membran, die das ovale Fenster verschließt und die Verbindung zwischen dem Mittelohr und dem Innenohr ist. Der Stapes gehört zu den frei beweglichen Hörnöchelchen des Mittelohrs, die durch Schwingung Schallwellen an das Innenohr weiterleiten. Im Rahmen der zunehmenden Ankylosierung und Ossifikation bei der Otosklerose kommt es als Folge zu einer zunehmenden Schall-



Hormonsprechstunde Fragen aus der Praxis – Experten antworten

Dr. Anneliese Schwenkhagen und Dr. Katrin Schaudig, Praxis für gynäkologische Endokrinologie HORMONE HAMBURG, sind ausgewiesene Hormonspezialistinnen. Sie wählen aus den eingesendeten Fällen die interessantesten Fragen aus. Wenn Sie Fragen aus Ihrer Praxis haben, mailen Sie diese bitte an: endokrinologie@laborarztpraxis.de

leitungsstörung. Sollte sich die Otosklerose im Bereich der Cochlea manifestieren, geht dies mit einem Funktionsverlust der für den Hörprozess im Rahmen der Schallempfindung wichtigen Haarzellen einher und es kommt zu einer Schallempfindungsstörung und Innenohrschwerhörigkeit.

Die Otosklerose tritt mit einer Prävalenz von 0,3–0,4 % in der kaukasischen Bevölkerung auf (1), andere Bevölkerungsgruppen sind deutlich seltener betroffen. Die Erkrankung manifestiert sich meist zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr und tritt häufig bilateral auf, wobei nicht beide Ohren gleich stark betroffen sein müssen. Zu den typischen Symptomen der Otosklerose gehört eine progrediente Schwerhörigkeit, die bis zur vollständigen Taubheit fortschreiten kann. Oft tritt zusätzlich ein Tinnitus auf. Konservative therapeutische Maßnahmen, die den Progress der Erkrankung aufhalten, gibt es

bis heute nicht. In frühen Stadien kann eine symptomatische Behandlung mit Hörgeräten zunächst die Schwerhörigkeit mindern, ein Fortschreiten der pathologischen Knochenumbauprozesse wird dadurch jedoch nicht verhindert. Seit den 1950er-Jahren ist die operative Behandlung mittels teilweiser oder vollständiger Entfernung des Stapes und Einsatz einer Prothese die erfolgversprechendste Therapie. Diese operative Therapie führt bei einem Befall des Innenohrs jedoch nicht zu einer Verbesserung des Hörverlusts.

Die Ätiologie der Otosklerose ist relativ komplex: Es werden autoimmunologische Ursachen, Virusinfektionen (z. B. Masern), bei familiärer Erkrankungshäufigkeit auch eine autosomal-dominante Vererbung mit inkompletter Penetranz, ein pathologischer Knochenumsatz oder auch Umweltfaktoren als mögliche Auslöser diskutiert (2, 3). Da die Otosklerose mit einem Verhältnis von etwa 2:1 Frauen nahezu doppelt so häufig wie Männer betrifft (4, 5), bestand bereits Ende des 19. Jahrhunderts die Vermutung, dass auch hormonelle Prozesse an der Krankheitsentstehung beteiligt sind (6). Dafür spricht zudem, dass sich die Otosklerose häufig während der Schwangerschaft verschlechtert oder erstmalig manifestiert (7–9). Als zugrundeliegender Mechanismus wird vor allem ein proinflammatorischer Effekt des Estradiols diskutiert (10): Dieser inflammatorische Reiz bedingt einen höheren Knochenumsatz (11), welcher dann insbesondere während einer Schwangerschaft, einer Phase mit konstant sehr hohen Estradiolspiegeln, zu den pathophysiologischen Prozessen der Otosklerose beitragen könnte (12). Die Datenlage ist allerdings im Hinblick auf die Schwangerschaft als möglichem Auslöser einer Otosklerose widersprüchlich: So zeigte 1983 eine retrospektive Studie an 479 Frauen mit bilateraler Otosklerose, dass sich mit zunehmender Parität der Hörverlust deutlich verstärkte (7). Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2005 an Frauen, die sich bereits einer operativen Therapie mittels Stapedektomie unterzogen hatten, konnte jedoch keinen Zusammenhang

zwischen Hörverlust und Anzahl der geborenen Kinder finden (13). Auch eine US-amerikanische, retrospektive Fall-Kontroll-Studie an knapp 1.200 Frauen fand keinen Zusammenhang zwischen Parität und dem Auftreten einer Otosklerose (14).

Über den Effekt von Hormonen auf die Otosklerose hinaus zeigte sich im Rahmen der Literaturrecherche zu diesem Artikel, dass die Auswirkungen der Sexualsteroiden auf das Gehör und den Hörprozess sehr komplex und auch zum heutigen Zeitpunkt nicht vollkommen entschlüsselt sind: Östrogenrezeptoren ($ER\alpha$ und $ER\beta$) können sowohl in peripheren als auch zentralen Strukturen des Gehörs nachgewiesen werden (15). Sowohl im Tierversuch als auch in humanen Studien konnte gezeigt werden, dass niedrige Serum-Estradiolspiegel einen negativen Effekt auf die Hörfunktion haben, was zum Beispiel durch Modulation der cochlearen Durchblutung und neuronaler Regulationsmechanismen, aber auch Veränderungen des Knochenstoffwechsels im Bereich des Innenohrs bedingt sein kann (16–18). Der Östrogenabfall nach der Menopause führt zu einer relativ raschen Verschlechterung der Hörfunktion, auch wenn dieser Hörverlust im Vergleich zu Männern erst in deutlich höherem Lebensalter eintritt und bei gleichem Lebensalter die weibliche Hörfunktion meist signifikant besser ist als die der Männer (19, 20). Östrogene scheinen dementsprechend eine gewisse protektive Funktion auf die Hörfunktion zu haben.

Dieser protektive Effekt kommt bei der Einnahme von Hormonpräparaten wie kombinierten oralen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie (HRT) jedoch nicht sicher zur Darstellung. Im Gegenteil, unter exogener Hormonzufuhr ist die Datenlage widersprüchlich und zeigt in verschiedenen Studien neben neutralen oder positiven auch negative Effekte der Hormoneinnahme auf die Hörfunktion: Initial hatten einzelne Kasuistiken über eine irreversible (21) oder auch reversible (22) Schwerhörigkeit nach Einnahme oraler Kontra-

zeptiva, vermutlich auf dem Boden eines thromboembolischen Geschehens, berichtet. In Einklang mit einer früheren kleineren Untersuchung (23) konnte eine große, 2001 publizierte Kohortenstudie (Oxford-Family Planning Association contraceptive study) (24), die 17.032 Frauen mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 26 Jahren umfasste, jedoch keine Hinweise auf eine negative Auswirkung von oralen Kontrazeptiva auf Ohrenerkrankungen inklusive einer Otosklerose finden.

Ähnlich widersprüchliche Daten existieren bezüglich Veränderungen der Hörfunktion unter HRT-Anwendung. Experimentelle Daten legen eine neuroprotektive Wirkung einer Estradiol-Ersatztherapie auf das Gehör ovariectomierter Mäuse nahe, während sich eine Kombination mit Progesteron nachteilig auswirken könnte (25). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bei postmenopausalen Frauen die Hörschwelle zur Höhe des Serum-Estradiolspiegels korreliert: Je niedriger der Estradiolspiegel, desto höher (ergo schlechter) war die Hörschwelle (26). Hierzu passend zeigte sich, dass sich unter einer niedrig-dosierten, transdermalen Östrogenmonotherapie bei hysterektomierten Frauen in der Hirnstammaudiometrie, welche zur Beurteilung der objektiven Hörfähigkeit angewendet wird, die Latenz der Reaktionswellen verkürzte, was auf eine erhöhte Sensitivität der neuronalen Reaktion in der Hörbahn hinweist (27). Eine kleinere chinesische Untersuchung an peri- und postmenopausalen Frauen konnte zeigen, dass bei Frauen mit ovarieller Insuffizienz das Hörvermögen über alle untersuchten Frequenzbereiche schlechter war als bei noch vorhandener Ovarialfunktion (28). Passend zu den oben zitierten Daten war in dieser chinesischen Studie die Hörschwelle bei Frauen, die mit Hormonen behandelt wurden, niedriger als bei unbehandelten Frauen (allerdings nur die Luftleitung des rechten Ohrs bei 10.000 Hz).

Die große prospektive Nurses' Health Study II fand hingegen sowohl bei Frauen, die eine Östrogen-Gestagenhaltige Kombinationsbehandlung er-

GYNÄKOLOGISCHE FORTBILDUNGEN AUF EINEN BLICK!

Auf gyn-fortbildungen.de finden Sie alle wichtigen nationalen und internationalen Kongresse und Fortbildungsveranstaltungen im Bereich der Gynäkologie. Die von unserer Redaktion vorgenommene Kategorisierung erleichtert das Auffinden der passenden Veranstaltung und ermöglicht einen schnellen Überblick.

- × Immer aktuell
- × Kostenlos und ohne Registrierung
- × CME-Angaben
- × Erinnerungsfunktion

hielten, als auch bei Frauen, die nur mit Östrogenen behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung des Gehörs, wobei eine längere Therapieanwendungsdauer mit einem höheren Risiko verbunden war (29). Bei einer kleineren Untersuchung an Frauen zwischen 60 und 86 Jahren unter Anwendung Gestagen-haltiger HRT-Präparate wurde, im Gegensatz zu einer Östrogen-Monotherapie, in unterschiedlichen Hörtestverfahren eine Anhebung und damit Verschlechterung der Hörschwelle beobachtet (30).

Leider sind die Untersuchungen zum Einfluss der HRT auf die Hörfunktion nicht problemlos miteinander vergleichbar. Die Studien unterscheiden sich im Hinblick auf Dosierung, Applikationsweg, Zusammensetzung der HRT-Präparate sowie Alter der Studienteilnehmerinnen bei Menopause-Eintritt und Einschlussalter zum Studienbeginn. In einigen Fällen wird noch nicht einmal beschrieben, welche Hormone eingesetzt wurden. Darüber hinaus wurden unterschiedliche Testverfahren zur Diagnostik des Hörvermögens angewendet.

Schaut man in die Fachinformation zu HRT-Präparaten, findet man die Otosklerose als Erkrankung gelistet, welche unter HRT einer besonderen Überwachung bedarf. So weist die Fachinformation darauf hin, dass unter HRT die Otosklerose wieder auftreten oder sich verschlechtern kann. Grundsätzlich treten Autoimmunerkrankungen bei Frauen häufiger auf als bei Männern (31). Aus theoretischen Überlegungen wäre somit vorstellbar, dass sich eine HRT nachteilig auf eine Otosklerose auswirken könnte. Studien, die dies explizit belegen, gibt es jedoch nicht. Vor wenigen Monaten wurde allerdings eine Studie publiziert, die untersuchte, wie sich das Hörvermögen vor und nach einer Otosklerose-OP geschlechtsabhängig unterscheidet: Postoperativ erholte sich die Hörfunktion im Bereich des Mittelohrs bei Frauen schneller als bei Männern. Dies beruht möglicherweise auf einer Estradiol-bedingten erhöhten Flexibilität des bindegewebi-

gen Halteapparats der Gehörknöchelchen (12).

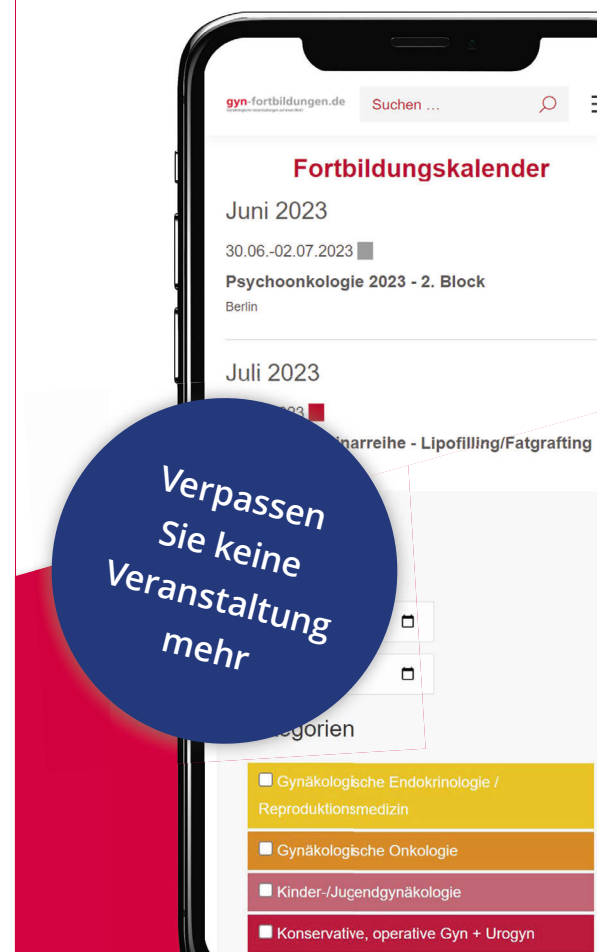
Abschließend kann daher aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht entschieden werden, ob eine HRT sich tatsächlich negativ auf eine Otosklerose auswirken kann oder nicht.

Was also tun?

Aufgrund der diskrepanten Datenlage und der Empfehlung der Fachinformation ist vor einer HRT-Verordnung bei einer Patientin mit Otosklerose und behandlungsbedürftigen Wechseljahresbeschwerden sorgfältig abzuwägen, ob zur Behandlung ein HRT-Präparat eingesetzt wird oder möglicherweise als erster Behandlungsschritt der Versuch einer hormonfreien Therapie erfolgt. Falls die Patientin sich für eine hormonfreie Behandlung entscheidet, sollte ein Vorgehen analog zu den Empfehlungen wie bei eindeutiger Kontraindikation für eine HRT (z. B. hormonabhängige Tumoren) gewählt werden. Da die HRT jedoch bekanntlich die effektivste Behandlung von vasomotorischen Beschwerden im Rahmen eines Östrogenmangels ist und zudem die vorhandenen Daten zu HRT und Hörstörungen einen Benefit einer Estradiol-Monotherapie auf das Hörvermögen nicht ausschließen, wäre bei Versagen einer hormonfreien Behandlung oder bei ausgeprägten Beschwerden eine (niedrig-dosierte) HRT zu erwägen. Belastbare Daten, welche Applikationsform zu bevorzugen ist, gibt es nicht. Selbstverständlich sollte die Patientin zuvor über die widersprüchliche Datenlage und einen möglichen Progress ihrer Otosklerose aufgeklärt werden. Weiterhin empfiehlt sich eine engmaschige HNO-ärztliche Anbindung und gegebenenfalls bei subjektiver Hörverschlechterung auch eine weitergehende Abklärung durch Hörtests.

Literatur

Bei den Autorinnen oder in der Online-Version des Beitrags unter www.frauenarzt.de



Literatur

1. Rudic M et al. The pathophysiology of otosclerosis: Review of current research. *Hear Res.* 2015; 330:51–6. doi: 10.1016/j.heares.2015.07.014.
2. Markou K, Goudakos J. An overview of the etiology of otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(1):25–35, doi: 10.1007/s00405-008-0790-x.
3. Arnold W, Niedermeyer H, Altermatt H, Neubert W. Zur Pathogenese der Otosklerose. „State of the Art“ [Pathogenesis of otosclerosis. „State of the art“]. *HNO.* 1996;44(3):121–9.
4. Chole RA, McKenna M: Pathophysiology of Otosclerosis. *Otol Neurotol.* 2001;22(2): 249–57, doi: 10.1097/00129492-200103000-00023. PMID: 11300278.
5. Karosi T, Szekanez Z, Sziklai I. Otosclerosis: An autoimmune disease? *Autoimmun Rev.* 2009;9(2):95–101, doi: 10.1016/j.autrev.2009.03.009.
6. Blohmke B. Otosklerose und Schwangerschaft. *Arch Ohren Nasen Kehlkopfheilkd.* 1918; 102(1–2):1–41, doi: 10.1007/BF01584526.
7. Gristwood R, Venables WN. Pregnancy and otosclerosis. *Clin Otolaryngol.* 1983;8(3):205–10, doi: 10.1111/j.1365-2273.1983.tb01428.x.
8. Smith HW. Effect of pregnancy on otosclerosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1948;48(2): 159–70, doi: 10.1001/archotol.1948.00690040168004.
9. Fabbris C, Molteni G, Tommasi N, Marchioni D. Does pregnancy have an influence on otosclerosis? *J Laryngol Otol.* 2022;136(3):191–6, doi: 10.1017/S0022215121003601.
10. Schmidt M, Naumann H, Weidler C, Schellenberg M, Anders S, Straub RH. Inflammation and sex hormone metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1069:236–46. doi: 10.1196/annals.1351.021.
11. Lien K-H, Yang C-H. Sex differences in the triad of acquired sensorineural hearing loss. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8111, doi: 10.3390/ijms22158111.
12. Ricci G et al. The effect of female hormone in otosclerosis. A comparative study and speculation about their effect on the ossicular chain based on the clinical results. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(10):4831–8, doi: 10.1007/s00405-022-07295-w.
13. Lippy WH, Berenholz LP, Schuring AG, Burkey JM. Does pregnancy affect otosclerosis? *Laryngoscope.* 2005;115(10 I): 1833–6, doi: 10.1097/01.MLG.0000187573.99335.85.
14. Macielak RJ, Marinelli JP, Totten DJ, Lohse CM, Grossardt BR, Carlson ML: Pregnancy, estrogen exposure, and the development of otosclerosis: a case-control study of 1196 women. *Otolaryngol Head Neck Surg. (United States).* 2021; 164(6):1294–8, doi: 10.1177/0194599820966295.
15. Stenberg AE, Wang H, Sahlin L, M. Hultcrantz M. Mapping of estrogen receptors α and β in the inner ear of mouse and rat. *Hear Res.* 1999; 136(1–2):29–34, doi: 10.1016/S0378-5955(99)00098-2.
16. Caruso S et al. Auditory brainstem response in postmenopausal women treated with hormone replacement therapy: a pilot study. *Menopause.* 2000;7(3):178–83.
17. Lee JH, Marcus DC. Estrogen acutely inhibits ion transport by isolated stria vascularis. *Hear Res.* 2001;158(1–2):123–30. doi: 10.1016/S0378-5955(01)00316-1.
18. Delhez A, Lefebvre P, Péqueux C, Malgrange B, Delacroix L. Auditory function and dysfunction: estrogen makes a difference. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(4):619–35, doi: 10.1007/s00018-019-03295-y.
19. Hoffman HJ, Dobie RA, Losonczy KG, Themann CL, Flamme GA. Declining prevalence of hearing loss in US adults aged 20 to 69 years. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;143(3): 274–285, doi: 10.1001/jamaoto.2016.3527.
20. Kim S, Lim EJ, Kim HS, Park JH, Jarng SS, Lee SH. Sex differences in a cross sectional study of age-related hearing loss in Korean. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2010;3(1):27, doi: 10.3342/ceo.2010.3.1.27.
21. Okulicz G. Innenohrhorstörung nach Langzeiteinnahme hormonaler Kontrazeptiva [Inner ear disturbance following long-term usage of hormonal contraceptives (author's transl)]. *HNO.* 1978;26(10):330–4.
22. Hanna G. Sudden deafness and the contraceptive pill. *J Laryngol Otol.* 1986;100(6):701–6, doi: 10.1017/S0022215100099928.
23. Podoshin L et al. Oral contraceptive pills and clinical otosclerosis. *Int J Gynecol Obstet.* 1978;15(6):554–5, doi: 10.1002/j.1879-3479.1977.tb00755.x.
24. Vessey M, Painter R. Oral contraception and ear disease: findings in a large cohort study. *Contraception.* 2001;63(2):61–3, doi: 10.1016/S0010-7824(01)00176-7.
25. Williamson TT, Ding B, Zhu X, Frisina RD. Hormone replacement therapy attenuates hearing loss: Mechanisms involving estrogen and the IGF-1 pathway. *Aging Cell.* 2019;18(3): e12939, 2019, doi: 10.1111/acer.12939.
26. Kim S. The association between serum estradiol level and hearing sensitivity in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2002; 99(5):726–30, doi: 10.1016/S0029-7844(02)01963-4.
27. Caruso S, Maiolino L, Agnello C, Garozzo A, di Mari L, Serra A. Effects of patch or gel estrogen therapies on auditory brainstem response in surgically postmenopausal women: a prospective, randomized study. *Fertil Steril.* 2003;79(3): 556–61, doi: 10.1016/S0015-0282(02)04763-5.
28. Zhang Z et al. Effects of ovarian reserve and hormone therapy on hearing in premenopausal and postmenopausal women: A cross-sectional study. *Maturitas.* 2018;111:77–81, doi: 10.1016/j.maturitas.2018.01.019.
29. Curhan SG, Eliassen AH, Eavey RD, Wang M, Lin BM, Curhan CG. Menopause and postmenopausal hormone therapy and risk of hearing loss. *Menopause.* 2017; 24(9):1049–56, doi: 10.1097/GME.0000000000000878.
30. Guimaraes P, Frisina ST, Mapes F, Tadros SF, Frisina DR, Frisina RD. Progestin negatively affects hearing in aged women. *Proc Natl Acad Sci.* 2006; 103(38):14246–9, doi: 10.1073/pnas.0606891103.
31. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10): 626–38, doi: 10.1038/nri.2016.90.