

59. Arbeitstreffen des “Zürcher Gesprächskreises” November 2017

Empfehlungen zur Hormontherapie mit Estrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause

Prof. M. Birkhäuser (Basel)

Prof. P. Hadji, (Frankfurt)

Prof. B. Imthurn, (Zürich)

Prof. A.O. Mueck (Tübingen/Peking)

Prof. J. Neulen (Aachen)

Prof. C.J. Thaler (München)

Prof. I. Wiegratz, (Frankfurt)

Prof. L. Wildt, (Innsbruck)

Sexualhormone haben nicht nur eine essentielle Bedeutung für die Fortpflanzung, sondern auch für den Stoffwechsel, das Herz-Kreislauf-System, Knochenstoffwechsel sowie das körperliche und seelische Wohlbefinden. Nach Ausfall der reproduktiven Ovarialfunktion kann es daher als Folge des Estrogendefizits und von Änderungen des Endokriniums zu Störungen im Bereich des vegetativen und zentralen Nervensystems, der allgemeinen Befindlichkeit und zu Stoffwechselveränderungen mit möglichen Folgeerkrankungen kommen (klimakterisches Syndrom inklusive Sexualstörungen, urogenitale Atrophie, postmenopausale Osteoporose, Diabetes mellitus Typ II, kardiovaskuläre Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen).

Bei Estrogenmangelsymptomen ist eine Hormonsubstitution aus therapeutischen Gründen indiziert; eine langfristige Therapie kann bei individueller Indikation in Erwägung gezogen werden. In einem ärztlichen Gespräch sollte die Patientin ausführlich über die Auswirkungen eines Estrogenmangels und die Möglichkeiten und Risiken einer menopausalen Hormontherapie (MHT) aufgeklärt werden. Unsachgemäße Darstellungen und Diskussionen führen immer noch zur Verunsicherung und zu Bedenken gegenüber der Anwendung von Sexualhormonen. Neue Ergebnisse sollten daher erst nach sorgfältiger Analyse der zugrunde liegenden Studien und der bisher vorhandenen Daten gewertet werden.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind ein wesentlicher Bestandteil der Beweisführung einer effektiven Behandlung von Erkrankungen. Dennoch ist die gesamte zur Verfügung stehende Datenlage, inkl. einer biologischen Plausibilität zu beachten (evidence-based medicine). Deren Stellenwert hängt davon ab, in wie weit das Untersuchungskollektiv den Patientinnen entspricht, die indikationsabhängig in der Praxis behandelt werden (Alter, Beschwerdebild, Vorerkrankungen, Risikofaktoren).

1. Vegetative Symptome des Estrogenmangels wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Schlafstörungen lassen sich durch eine sachgerechte MHT beheben. Gleichzeitig können auch andere durch Estrogenmangel bedingte Symptome (z.B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung, Störungen der Sexualität) gebessert werden, sodass Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erhalten bleiben. Gestagene können die Wirkung der Estrogene organabhängig verstärken oder abschwächen.

Psychopharmaka haben ihre eigene Indikation; sie sind primär nicht zur Behandlung von Beschwerden geeignet, die auf einen Estrogenmangel zurückzuführen sind.

2. Estrogene fördern die Durchblutung und Rehydratisierung vieler Organsysteme, steigern die Bildung von Kollagen und haben dadurch eine günstige Wirkung auf Muskeln und Gelenke. Darüber hinaus haben sie vorteilhafte Auswirkungen auf Haut und Schleimhäute (Mund, Nase, Augen, Vagina). Sie wirken Androgenisierungserscheinungen entgegen, die wegen des Überwiegens der Androgenwirkung bei einem Estrogenmangel auftreten können (Akne, Seborrhoe, Hirsutismus, Haarausfall). Mit der erwünschten Rehydratisierung des Gewebes kann eine leichte Gewichtszunahme verbunden sein. Der altersabhängige Anstieg des Körpergewichts wird dagegen abgeschwächt.

3. Atrophische Veränderungen im Urogenitaltrakt und deren Folgeerscheinungen (z.B. vulvovaginale Beschwerden, Dyspareunie, Kolpitis, Urethrozystitis) werden durch eine lokale und/oder systemische Estrogentherapie gebessert. Die durch einen Estrogenmangel hervorgerufenen Beschwerden können günstig beeinflusst werden. Zur alleinigen Therapie atrophischer Erscheinungen im Urogenitaltrakt und zur Behandlung der Dranginkontinenz ist lokal appliziertes Estriol oder Estradiol in niedriger Dosierung geeignet. Bei höheren Dosierungen ist besonders bei Estradiol mit systemischen Wirkungen zu rechnen.

4. Einzelne Pflanzenextrakte können klimakterische Beschwerden bessern. Grundsätzlich müssen solche Wirkungen placebokontrolliert untersucht werden. Einige der Extrakte enthalten estrogenwirksame Substanzen (Phytoestrogene), deren Effekte im Einzelnen nicht ausreichend untersucht sind.

5. Eine sachgerechte Therapie verhindert den durch ein Estrogendefizit bedingten Knochenmasseverlust und senkt die Frakturrate. Einige Gestagene (z. B. Norethisteron) können hierbei die günstige Wirkung der Estrogene verstärken. Durch diesen osteoprotektiven Effekt wird das Absinken der Knochendichte bis zur Frakturschwelle dosisabhängig verhindert, so dass die Gabe von Estrogenen in den ersten Jahren nach der Menopause das Mittel der Wahl zur primären Osteoporose-Prävention ist. Sie sind besonders indiziert bei vor- und frühzeitiger Menopause bzw. primärer ovarieller Insuffizienz.

Körperliche Aktivität und eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D sind entscheidende Voraussetzungen für einen normalen Knochenstoffwechsel. Estrogene wirken auch bei manifester Osteoporose, aber oft ist bei den meist älteren Patientinnen eine spezifische Behandlung erforderlich (z.B. Bisphosphonate, Raloxifen, Basedoxifen, Strontiumranelat, Teriparatid, Denusomab), deren Langzeiteffekte zum Teil jedoch noch nicht hinreichend untersucht sind. Estrogene können bezogen auf die Knochendichte den günstigen Effekt verstärken. Selektive Serotonin Reuptake- Hemmer beeinflussen den Knochenstoffwechsel ungünstig, vermindern die Knochendichte, erhöhen die Fallneigung und steigern somit insgesamt das Frakturrisiko.

6. Durch ihren Einfluss auf die Gefäßwand und den Fettstoffwechsel wirken Estrogene bei frühzeitigem Therapiebeginn der Atheroskleroseentwicklung entgegen. Estrogene haben durch ihre endothelprotektiven und vasodilatatorischen Effekte günstige Auswirkungen auf das arterielle System, sofern keine schweren Schädigungen vorliegen. Dies gilt insbesondere für Frauen mit vor- und frühzeitiger Menopause. Inwieweit die verschiedenen Gestagene die positiven Estrogenwirkungen beeinflussen, ist nicht abschließend geklärt. Bei bestehenden kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen sowie bei Beginn einer MHT im höheren Alter kann eine MHT einen ungünstigen Einfluss haben. Die MHT ist nach den derzeit vorliegenden Daten zur sekundären Prävention von koronaren Herzerkrankungen nicht geeignet. Treten bei solchen Patientinnen ausgeprägte klimakterische Symptome auf, kann eine MHT bei entsprechender internistischer Behandlung (z.B. mit Statinen) in Erwägung gezogen werden.

7. Die vorliegenden epidemiologischen Daten weisen auf eine Erhöhung des Risikos venöser thromboembolischer Erkrankungen unter der MHT hin. Bei einer 50-jährigen Frau verdoppelt sich unter oraler MHT das Risiko (von ca. ein auf zwei Fälle pro 1.000 Frauen/Jahr). Es ist vor allem zu Beginn der Therapie erhöht und nimmt altersabhängig zu. Sind in der Eigen- und/oder Familienanamnese Hinweise auf eine Thrombophilie gegeben, so ist zu beachten, dass die MHT das Risiko einer Thrombose erheblich steigern kann. Beobachtungsstudien zeigen, dass bei transdermaler Gabe (auch bei Risikogruppen) das Risiko nicht erhöht ist. Bei sachgerechter Thromboseprophylaxe besteht keine Notwendigkeit, vor Operationen die MHT abzusetzen.

8. Eine längerfristige, alleinige Estrogeneinwirkung auf das Endometrium ist mit einem erhöhten Risiko einer Hyperplasie bzw. eines Karzinoms verbunden. In der Prämenopause sind – bei fehlender oder unzureichender Corpus-luteum-Funktion – sporadisch erhöhte Estrogenspiegel vorhanden. Hier empfiehlt sich eine zyklische Gestagengabe zur Verhinderung einer Endometriumhyperplasie und damit zur Prävention des Korpuserkarzinoms. Aus den gleichen Gründen ist ein regelmäßiger Gestagenzusatz von ausreichender Dosis und Dauer zur Estrogen-therapie (12-14 Tage) notwendig. Im Vergleich zur sequenziellen MHT reichen bei der kontinuierlich-kombinierten Therapie geringere Gestagendosen zur Protektion des

Endometriums aus. Uterus myomatosus und Endometriose sind keine absoluten Kontraindikationen für eine MHT.

9. Sexualsteroiden sind keine Karzinogene. Sie können aber das Wachstum von hormonabhängigen Tumoren beeinflussen. Gestagene können die estrogenabhängige Proliferation des Brustdrüsengewebes verstärken. Der bei Frauen unter einer mehrjährigen Therapie mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen gefundene geringe Anstieg der Mammakarzinominzidenz ist in den meisten Studien nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Unterschiede zwischen den verschiedenen Estrogenen und Gestagenen hinsichtlich ihres Einflusses auf das Mammakarzinomrisiko sind nicht bewiesen. Es gibt Hinweise, dass das Risiko bei Verwendung von Progesteron oder Dydrogesteron geringer ist, aber für diese Fragestellung sind weitere Studien notwendig, Übergewicht erhöht das Brustkrebsrisiko. Dieses Risiko wird durch eine MHT nicht weiter gesteigert.

Eine Estrogenmonotherapie kann das Mammakarzinomrisiko und die Brustkrebs-spezifische Mortalität reduzieren. Bei langfristigen Estrogen-mono-therapien ist eine geringfügige Risikosteigerung jedoch nicht auszuschließen.

Für die Indikation einer langfristigen Hormonsubstitution müssen die Vorteile gegenüber möglichen Risiken abgewogen werden. Das Mammakarzinom, auch triple negativ, gilt als Kontraindikation für eine MHT. Ob nach behandeltem Mammakarzinom in Einzelfällen eine MHT durchgeführt werden kann, muss nach Ausschöpfung nichthormonaler Alternativen und mit entsprechender Aufklärung der Patientin individuell entschieden werden. Im Z.n. nach Zervixkarzinom ist eine MHT nicht kontraindiziert. Im Z.n. Ovarialkarzinom gibt es derzeit keine Hinweise auf ein erhöhtes Rezidivrisiko. Möglicherweise wird das Rezidivrisiko reduziert. Die Datenlage zur MHT ist derzeit noch nicht ausreichend, um eine klare Empfehlung abzugeben.

10. Zur systemischen Therapie sind Estrogene wie Estradiol und dessen Ester sowie konjugierte equine Estrogene geeignet. Eine MHT sollte mit einer möglichst niedrigen Estrogendosis begonnen und bei Bedarf angepasst werden. Estriol hat bei adäquater, topischer Dosierung keine proliferative Wirkung auf das Endometrium und keinen ausreichenden Effekt auf Knochen- und Fettstoffwechsel. Ethinylestradiol ist wegen seiner starken hepatischen Wirkung und der damit verbundenen ungünstigen Nebenwirkungen zur MHT nicht zu empfehlen. Bezogen auf Hitzewallungen ist Ethinylestradiol weniger wirksam, deshalb können in der Perimenopause unter der Anwendung niedrig dosierter Ovulationshemmer Hitzewallungen auftreten.

Sowohl in der Perimenopause als auch unter Estrogenbehandlung lässt sich ein zuverlässiger Schutz vor einer Endometriumhyperplasie nur durch eine reguläre sekretorische Endometriumstransformation oder eine gestageninduzierte Atrophie des Endometriums erreichen. Bei zyklischer Behandlung sollte das Gestagen in adäquater Dosierung über 12-14 Tage pro Monat gegeben werden.