

65. Arbeitstreffen des “Zürcher Gesprächskreises” November 2020

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

Prof. M. Birkhäuser (Basel)
PD Dr. B. Boettcher (Innsbruck)
Prof. A. Germeyer (Heidelberg)
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 Hormontherapie (HT) aufgeklärt werden. Unsachgemäße Darstellungen und Diskussionen führen immer wieder 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.

Prospektiv randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind ein wesentlicher Bestandteil der Beweisführung einer effektiven Behandlung von Erkrankungen. **Die gesamte zur Verfügung stehende Datenlage, inkl. einer biologischen Plausibilität muss beachtet werden.** 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 HT 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. Sie können eingesetzt werden, wenn eine Estrogentherapie kontraindiziert ist.

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 systemische oder lokale 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 der Stressinkontinenz ist die lokale Estrogentherapie zu bevorzugen. Bei der Anwendung von Estradiol ist jedoch 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 Frakturnrate. 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 verzögert, 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, knochenbelastende Aktivität und eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D sind entscheidende Voraussetzungen für einen normalen Knochenstoffwechsel. Bei

manifeste Osteoporose ist eine spezifische Behandlung erforderlich (z.B. Bisphosphonate, Raloxifen, Risedronat, Teriparatid, Denosumab, Romosozumab), deren Langzeiteffekte zum Teil jedoch noch nicht hinreichend untersucht sind. Estrogene können bezogen auf die Knochendichte den günstigen Effekt verstärken. Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer erhöhen 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 kann eine neu begonnene HT einen ungünstigen Einfluss haben. Die HT ist nach den derzeit vorliegenden Daten zur sekundären Prävention von koronaren Herzerkrankungen nicht geeignet. Treten bei solchen Patientinnen ausgeprägte klimakterische Symptome auf, kann eine HT bei entsprechender internistischer Behandlung (z.B. mit Statinen) in Absprache mit dem behandelnden Kardiologen in Erwägung gezogen werden.

7. Die vorliegenden epidemiologischen Daten weisen auf eine Erhöhung des Risikos venöser thromboembolischer Erkrankungen unter der HT hin. Bei einer 50-jährigen Frau verdoppelt sich unter oraler HT 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 HT das Risiko einer Thrombose erheblich steigern kann. Beobachtungsstudien zeigen, dass die Zunahme bei transdermaler Gabe (auch bei Risikogruppen) geringer ist. Bei sachgerechter Thromboseprophylaxe besteht keine Notwendigkeit, vor Operationen die HT abzusetzen.

8. Eine längerfristige, alleinige Estrogeneinwirkung auf das Endometrium ist mit einem erhöhten Risiko einer Hyperplasie bzw. eines Karzinoms verbunden. In der Prä- und Perimenopause 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 Korpuskarzinoms. Aus den gleichen Gründen ist ein regelmäßiger Gestagenzusatz von ausreichender Dosis und Dauer (mindestens 12 Tage) zur Estrogen-therapie notwendig. Im Vergleich zur sequenziellen HT reichen bei der kontinuierlich-kombinierten Therapie geringere Gestagendosen zur Protektion des Endometriums aus. Uterus myomatosus und Endometriose sind keine absoluten Kontraindikationen für eine HT.

9. Sexualsteroidoide 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. Dies gilt auch für Progesteron. Übergewicht erhöht das Brustkrebsrisiko. Dieses Risiko wird durch eine HT 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. Endometrium- und Mammakarzinom, auch triple negativ, gelten als Kontraindikation für eine HT. Ob nach behandeltem Endometrium- oder Mammakarzinom in Einzelfällen eine HT durchgeführt werden kann, muss nach entsprechender Aufklärung der Patientin individuell entschieden werden. Im Z.n. nach einem Plattenepithelkarzinom der Zervix ist eine HT nicht kontraindiziert. Dagegen ist das Adenokarzinom der Zervix wie ein Endometriumkarzinom einzuschätzen. Im Z.n. Ovarialkarzinom gibt es derzeit keine Hinweise auf ein erhöhtes Rezidivrisiko. Möglicherweise wird das Rezidivrisiko reduziert. Die Datenlage bei Ovarialkarzinom zur HT ist derzeit noch nicht ausreichend, um eine klare Empfehlung abzugeben.

10. Zur Therapie sind Estrogene wie Estradiol und dessen Ester sowie konjugierte equine Estrogene geeignet. Eine HT 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 HT 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 mindestens 12 Tage pro Monat gegeben werden.