

Zürcher Gesprächskreis

10 Gebote der menopausalen Hormontherapie

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).

Les hormones sexuelles ne jouent pas seulement un rôle essentiel pour la reproduction, mais également pour le métabolisme, le système cardio-vasculaire, le métabolisme osseux et le bien-être physique et psychique. Après l'épuisement de la fonction reproductrice dans les ovaires, en raison du manque d'oestrogènes et de changements globaux endocriniens, des perturbations au niveau du système nerveux végétatif et central, au niveau du bien-être et du métabolisme en général peuvent se produire risquant d'entraîner des maladies secondaires (syndrome climatérique éventuellement associé à des troubles sexuels, atrophie urogénitale, ostéoporose post-ménopausique, diabète sucré de type II, maladies cardio-vasculaires et neuro-dégénératives).

Bei Estrogenmangelsymptomen ist eine Hormontherapie 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 wieder zur Verunsicherung und zu Bedenken gegenüber der Anwendung von Sexualhormonen. Neue Ergebnisse sollten daher erst nach sorgfältiger Analyse der zugrundeliegenden 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).



Zürcher Gesprächskreis von links nach rechts
hinten: A. O. Mueck, P. Hadji, C. Thaler, L. Wildt, B. Imthurn
vorn: M. Birkhäuser, I. Wiegratz, J. Neulen

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 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 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 **Estrogentherapie** 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 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. prämaturer ovarieller Insuffizienz.

Körperliche Aktivität und eine ausreichende Versorgung mit **Kalzium und Vitamin D sind entscheidende Voraussetzungen für einen normalen Knochenstoffwechsel**. Bei manifester Osteoporose ist 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 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 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 die Zunahme bei transdermaler Gabe (auch bei Risikogruppen) geringer 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 Korpuskarzinoms. Aus den gleichen Gründen ist ein regelmässiger Gestagenzusatz von ausreichender Dosis und Dauer zur Estrogentherapie 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. Sexualsteroid 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 MHT nicht weiter gesteigert.

Eine **Estrogenmonotherapie kann das Mammakarzinomrisiko** und die Brustkrebs-spezifische Mortalität reduzieren. Bei langfristigen Estrogen-Monotherapien 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 HT durchgeführt werden kann, muss nach entsprechender Aufklärung der Patientin individuell entschieden werden. Bei Status nach Zervixkarzinom ist eine MHT nicht kontraindiziert. Bei Status nach 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 Therapie sind Estrogene wie Estradiol und dessen Ester sowie konjugierte equine Estrogene geeignet. Eine MHT sollte mit einer **möglichst niedrigen Estrogenosis** 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 mindestens 12 Tage pro Monat gegeben werden.

Zürcher Gesprächskreis (in alphabetischer Reihenfolge):
www.zuercher-kreis-hormone.eu

Prof. em. Dr. med. Martin Birkhäuser (Basel), **Prof. Dr. med. Peyman Hadji** (Marburg), **Prof. Dr. med. Bruno Imthurn** (Zürich), **Prof. Dr. med. Alfred O. Mueck** (Tübingen), **Prof. Dr. med. Joseph Neulen** (Aachen), **Prof. Dr. med. Christian Thaler** (München), **Prof. Dr. med. Inka Wiegatz** (Frankfurt), **Prof. Dr. med. Ludwig Wildt** (Innsbruck)

+ **Interessenskonflikt:** Die Treffen des Zürcher Gesprächskreises werden von den teilnehmenden Mitgliedern vollständig selbst finanziert. Dies beinhaltet Reise-, Unterkunfts-, Verpflegungs- und Raumkosten. Ein Sponsoring, z.B. durch die pharmazeutische Industrie, ist ausgeschlossen.