

Eine weitgehend sichere Therapie

Kardiovaskuläre Aspekte der geschlechtsangleichenden Hormontherapie

Es gibt Menschen deren Geschlechtsidentität nicht mit dem biologischen Ursprungsgeschlecht übereinstimmt, es besteht eine Inkongruenz, die zu einem erheblichen Leiden führen kann, zur Geschlechtsdysphorie. Sowohl die Geschlechtsinkongruenz als auch die Geschlechtsdysphorie kann mit einer Hormontherapie behandelt werden.



Dr. med. Lucia Wehrle
Zürich

Il y a des personnes dont l'identité sexuelle ne correspond pas au genre biologique d'origine. L'incongruité peut conduire à des souffrances considérables, à une dysphorie de genre. L'hormonothérapie permet de traiter à la fois l'incongruité et la dysphorie de genre.

Die Hormontherapie führt im besten Fall zur äusserlichen und inneren Angleichung an das gefühlte, erlebte Geschlecht.

Prinzip der geschlechtsangleichenden Hormontherapie

Die Produktion der Sexualhormone Estradiol, Testosteron und Progesteron wird bei allen Geschlechtern v.a. über die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse reguliert. Durch die Gabe von synthetisch hergestellten Sexualhormonen wird die Eigenproduktion der Hormone in den Gonaden über den Feedback-Mechanismus reduziert. Das Wirkprinzip entspricht dem der hormonellen Kontrazeption. Die Suppression der Gonaden ist abhängig vom Einsatz des Sexualhormons und von der Dosierung. Das zugeführte Hormon führt dann zur Virilisierung bei angeborener weiblicher Biologie (Transmann, Frau-zu-Mann bzw. FzM) und Feminisierung bei angeborener männlicher Biologie (Transfrau, Mann-zu-Frau bzw. MzF).

Grundsätzlich können auch GnRH-Analoga eingesetzt werden plus Zugabe des gewünschten Hormons. Diese Therapie ist aber sehr teuer und deswegen im Erwachsenenbereich nicht üblich (1).

Virilisierende Hormontherapie

Bei Frau-zu-Mann-Transidentität und Wunsch nach Vermännlichung wird Testosteron gegeben. In der Schweiz steht Testosteron in Form von Injektionen und Gelen zur Verfügung (Tab. 1). Die orale Form ist in der Behandlung heute obsolet, da dies zu starken Schwankungen der Serumkonzentrationen führen kann und die Leber durch den First-Pass-Effekt unnötig belastet würde. Mit den üblichen Dosierungen, wie bei der Behandlung des Hypogonadismus bei Männern (2) erreicht man der männlichen Norm entsprechende Testosteronspiegel. Testosteron ist quasi das dominante Sexualhormon und genügt meist allein, um auf hypophysärer Ebene via negativem feedback Mechanismus zu blockieren und damit die Ovarfunktion zu supprimieren. Ausdruck dafür ist das Sistieren des Menstruationszyklus, was meist in den ersten Wochen

bis Monaten passiert. Falls die Blutungen weiter bestehen, kann ein Gestagen dazu gegeben werden, wie z.B. Prodafem, Primolut N, oder ein GnRH-Analogen. Innerhalb kurzer Zeit kommt es zur Virilisierung. Die Muskelmasse nimmt zu, der Fettanteil im Körper ab. Körper- und Gesichtsbehaarung beginnen zu wachsen, es kommt zur verstärkten Seborrhoe. Durch die Verdickung und Vergrößerung der Stimmlippen kommt es zum Stimmbruch, die Stimme wird deutlich tiefer. Auch die Klitoris vergrößert sich unter der Testosterontherapie (Tab. 2).

Kardiovaskuläre Auswirkungen

Die wenigen Studien, mit eher kleinen Fallzahlen, die kardiovaskuläre Risiko-Parameter wie Blutdruck, Lipidprofil und BMI untersucht haben, zeigen teils widersprüchliche Ergebnisse. So gab es eine Stu-

TAB. 1 Hormonpräparate zur Virilisierung		
	Wirkstoff	Dosierung (1, 2)
Injektion	Testosteron-Enanthat (Testoviron®)	250 mg alle 3-4 Wochen
	Testosteron-Undecanoat (Nebido®)	1000 mg alle 10-14 Wochen
Hautgel	Testosteron Testogel® Tostran®	50 mg täglich 3 g täglich

TAB. 2 Zeitlicher Verlauf der virilisierenden Hormontherapie (1)		
Körpermerkmale	Beginn	maximaler Effekt
Stimmbruch*	3-12 Monate	1-2 Jahre
Amenorrhoe	1-6 Monate	
Klitorishypertrophie*	1-6 Monate	1-2 Jahre
Scheidenatrophie	3-6 Monate	1-2 Jahre
Fette Haut, Akne	1-6 Monate	1-2 Jahre
Gesichts- Körperbehaarung*	6-12 Monate	4-5 Jahre
Glatzenbildung	6-12 Monate	variabel
Zunahme der Muskelmasse	6-12 Monate	2-5 Jahre
Fettumverteilung	1-6 Monate	2-5 Jahre

*Veränderung ist irreversibel

TAB. 3 Hormonpräparate zur Feminisierung		
	Wirkstoff	Dosierung (1)
Östrogenpräparate		
Transdermal	Estradot® Patch Östrogel®, Divigel®	0,025-0,2 mg/Tag 2-4 Hübe
Oral	Estradiol/-Valerat (Estrofem®, Progynova®)	2-6 mg pro Tag
Antiandrogene		
	Cyproteronacetat (Androcur®)	10-50 mg pro Tag
	Spironolacton (Aldactone®)	100-200 mg pro Tag

TAB. 4 Zeitlicher Verlauf der feminisierenden Hormontherapie (1)		
Körpermerkmale	Beginn	maximaler Effekt
Brustwachstum*	3-6 Monate	2-3 Jahre
Feinere Haut, Abnahme der Seborrhoe	3-6 Monate	unbekannt
Abnahme der Muskelmasse	3-6 Monate	1-2 Jahre
Fettumverteilung	3-6 Monate	2-5 Jahre
Reduktion der Körperbehaarung	6-12 Monate	> 3 Jahre
Hodenatrophie**	3-6 Monate	2-3 Jahre
Abnahme der Libido**	1-3 Monate	3-6 Monate
Impotentia generandi**	unterschiedlich	möglicherweise
Erektile Dysfunktion**	unterschiedlich	Irreversibel
Stimme	keinen Einfluss	

*Veränderung ist irreversibel **stark abhängig vom Ausmass der Testosteronblockade

das Androcur®. Androcur in einer Dosierung von 10-50 mg/Tag bewirkt eine Suppression der Gonadotropinsekretion und daraus folgend eine Abnahme der Spermienproduktion und des Testosteronspiegels. Ausserdem hat es peripher eine direkte antiandrogene Wirkung und vermindert das Körperhaarwachstum. Der Bartwuchs wird nicht wesentlich beeinflusst, so dass meist eine Bart-Laserepilation notwendig ist. Die einsetzende Feminisierung bedeutet eine Umverteilung des Fettgewebes und Abnahme der Muskelmasse. Haare und Haut werden feiner, es kommt zum Brustwachstum. (Tab. 4). In den USA wird als «Antiandrogen» Spironolacton verwendet, da Androcur® von der FDA nicht zugelassen ist. Spironolacton, ein Aldosteron-Rezeptorantagonist, wird als Kalium sparendes Diuretikum zur Blutdrucksenkung eingesetzt. Es hemmt die Testosteronsynthese in Hoden und Nebenniere und verhindert die Anbindung der Androgene am Rezeptor.

Kardiovaskuläre Auswirkungen

Venöse Ereignisse: Bei der feminisierenden Hormontherapie stehen durch die Östrogene bedingt thromboembolische Ereignisse im Vordergrund. Man kann davon ausgehen, dass die häufigen Thrombosen und Lungenembolien bei Transfrauen in der Vergangenheit durch das Ethinylestradiol verursacht wurden, welches in einer Dosierung von 100 mcg/Tag verabreicht wurde. Seit nur noch natürliche Östrogene eingesetzt werden, Estradiol oder Estradiolvalerat, sind die thromboembolischen Ereignisse deutlich zurückgegangen. Das zeigen Daten einer retrospektiven Studie von 1989 aus Holland

die vor und nach Testosterontherapie, die einen Abfall, eine weitere, die einen Anstieg, eine dritte die keine Änderung der Blutdruckwerte feststellte. Obwohl teils signifikant, waren die Veränderungen klinisch irrelevant, da die Werte im normotonen Bereich lagen (3, 5, 18).

Lipidprofil

Konstant sind die Veränderungen im Lipidprofil. Die Triglyceride steigen an, das HDL-Cholesterin nimmt ab, das LDL-Cholesterin und das Gesamtcholesterin bleiben im Wesentlichen gleich (3-5). In den wenigen Langzeit-Erhebungen zur Mortalität und Morbidität ergibt sich daraus kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (6-8).

Sonstige Nebenwirkungen

Unangenehme Nebenwirkungen sind die häufig vorkommende Akne und die gelegentliche Alopezie. Selten kommt es zu einer therapiebedürftigen Polyglobulie.

Feminisierende Hormontherapie

Die Feminisierung eines testosterongepprägten Körpers ist deutlich schwieriger. Bei Mann-zu-Frau-Transidentität und Wunsch nach Verweiblichung ist die Gabe von alleine Östrogenen meist nicht ausreichend. Estradiolpräparate, die als Tabletten, Gel und Patch zur Verfügung stehen blockieren auf Hypophysenebene ungenügend, so dass ein artefizielles Gestagen dazugegeben wird (Tab. 3). Es bietet sich an, dafür das seit langem bekannte Cyproteronacetat zu verwenden, welches als Einzelsubstanz zur Verfügung steht,

im Vergleich mit einer Follow-up Analyse von 1997 und Daten aus den letzten Jahren, seit das Ethinylestradiol in der feminisierenden Hormontherapie obsolet ist (10, 11, 16, 17). Das thromboembolische Risiko kann durch die transdermale Gabe per Gel oder Patch weiter reduziert werden, was bei Transfrauen die älter als 40 Jahre sind, auch dringend zu empfehlen ist (12, 15, 20).

Arterielle Ereignisse: Östrogene haben einen günstigen Einfluss auf das Lipidprofil, das LDL-Cholesterin sinkt, das HDL-Cholesterin steigt an. Die Glucosetoleranz wird durch Östrogene verbessert. Des Weiteren haben sie einen direkten günstigen Einfluss auf die Endothelfunktion der Gefässe, einschliesslich der Koronararterien durch ihre antioxidative und gefässdilatierende Wirkung (9). Ein kardioprotektiver Effekt durch die Östrogene ist aber in Kollektiven von Transfrauen nicht ersichtlich. In neueren Erhebungen scheint das Risiko für zerebrovaskuläre Insulte erhöht. Herzinfarkte traten häufiger auf als in einem vergleichbaren Kollektiv von Frauen aber gleichhäufig wie bei Männern (8, 16, 17).

Unter der feminisierenden Hormontherapie kommt es zur Gewichtszunahme, das HDL-Cholesterin aber auch die Triglyceride steigen an. In einer Studie mit allerdings kleinem Kollektiv hat man einen Anstieg des Blutdrucks festgestellt, der aber klinisch nicht relevant war (19).

Sonstige Nebenwirkungen

Unter der feminisierenden Hormontherapie kommt es häufig zur Hyperprolaktinämie, Prolaktinome sind selten.

Schlussfolgerungen

Die geschlechtsangleichende Hormontherapie ist eine weitgehend sichere Therapie (6-8,23,24). In einer retrospektiven Studie aus Holland von 2011, mit über 1000 Transpersonen, 816 Transfrauen und 293 Transmännern, unter geschlechtsangleichender Hormontherapie liegt die Mortalität korrigiert nach Geschlecht und Alter, nicht höher als bei der übrigen holländischen Bevölkerung (6).

In den bisherigen Erhebungen war das kardiovaskuläre Risiko für Transmänner durch die Testosterontherapie nicht erhöht. Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Transfrauen ergibt sich durch den Einsatz der Östrogene. Vor Beginn der feminisierenden Hormontherapie ist eigen- und familienanamnestisch das Thromboserisiko abzuklären. Eine Aufklärung zum Thromboserisiko wie in der menopausalen Hormontherapie oder der Kontrazeption mit kombinierten Pillen ist obligat. Obwohl eine vorausgegangene Thrombose oder Embolie grundsätzlich als absolute Kontraindikation gilt, ist in Einzelfällen eine Dauerantikoagulation angezeigt, wodurch nach Abwägen der Risiken eine Hormontherapie möglich wird.

Die Datenlage zu Transmenschen ist dünn und teils widersprüchlich, es zeigt sich aber, dass die metabolischen Veränderungen

und die Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System durch die geschlechtsangleichende Hormontherapie eher gering sind (21, 22). Das Thromboembolierisiko der Östrogene kann und sollte durch die transdermale Gabe minimiert werden.

Im ersten Jahr der Transition sind 3 monatliche klinische Kontrollen üblich, mit Kontrolle der Laborwerte: Blutbild, Leberwerte und bei über 35 Jährigen Blutfette und Glucose, sowie Gewicht und Blutdruck. Danach einmal jährlich, auch zur Evaluation neu aufgetretener Krankheiten oder kardiovaskulärer Risiken, die letztendlich bei allen Geschlechtern mit dem Alter steigen.

Dr. med. Lucia Wehrle

Klinik für Reproduktions-Endokrinologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
Lucia.Wehrle@usz.ch

+ **Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Bei diesem Artikel handelt es sich um einen Zweitabdruck des in info@herz+gefäss 2018/05 erschienen Originalartikels.

Take-Home Message

- ◆ Die geschlechtsangleichende Hormontherapie ist eine weitgehend sichere Therapie.
- ◆ Metabolische Veränderungen und Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System durch die geschlechtsangleichende Hormontherapie scheinen gering zu sein.
- ◆ Es besteht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Transfrauen.

Messages à retenir

- ◆ L'hormonothérapie de réattribution sexuelle est une thérapie généralement sûre.
- ◆ Les changements métaboliques et les effets sur le système cardiovasculaire dus à l'hormonothérapie de réattribution sexuelle semblent être faibles.
- ◆ Il existe un risque cardiovasculaire élevé chez «hommes vers femmes».

Literatur

1. Hembree WC et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Endocr Pract* 2017;23(12):1437. doi: 10.4158/1934-2403-23.12.1437
2. Bhasin S et al. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2536-59. doi: 10.1210/jc.2009-2354
3. Quirós C et al. Effect of cross-sex hormone treatment on cardiovascular risk factors in transsexual individuals. Experience in a specialized unit in Catalonia. *Endocrinol Nutr* 2015;62(5):210-6. doi: 10.1016/j.endonu.2015.02.001
4. Elamin MB et al. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(1):1-10. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03632.x
5. Giltay EJ et al. Established risk factors for coronary heart disease are unrelated to androgen-induced baldness in female-to-male transsexuals. *J Endocrinol* 2004;180(1):107-12
6. Asscheman H et al. A long-term follow-up study of mortality in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *Eur J Endocrinol* 2011;164(4):635-42. doi: 10.1530/EJE-10-1038
7. Gooren LJ et al. Long-term treatment of transsexuals with cross-sex hormones: extensive personal experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):19-25.
8. Wierckx K et al. Long-term evaluation of cross-sex hormone treatment in transsexual persons. *J Sex Med* 2012;9(10):2641-51. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02876.
9. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340(23):1801-11.
10. Asscheman H et al. Mortality and morbidity in transsexual patients with cross-gender hormone treatment. *Metabolism* 1989;38(9):869-73.
11. van Kesteren PJ et al. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47(3):337-42.
12. Toorians AW et al. Venous thrombosis and changes of hemostatic variables during cross-sex hormone treatment in transsexual people. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5723-9.
13. Gooren LJ et al. Cardiovascular disease in transsexual persons treated with cross-sex hormones: reversal of the traditional sex difference in cardiovascular disease pattern. *Eur J Endocrinol* 2014;170(6):809-19. doi: 10.1530/EJE-14-0011
14. Wierckx K et al. Prevalence of cardiovascular disease and cancer during cross-sex hormone therapy in a large cohort of trans persons: a case control study. *Eur J Endocrinol* 2013;169(4):471-8. doi: 10.1530/EJE-13-0493
15. Ott J et al. Incidence of thrombophilia and venous thrombosis in transsexuals under cross-sex hormone therapy. *Fertil Steril* 2010;93(4):1267-72. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.017.
16. Streed CG Jr et al. Cardiovascular Disease Among Transgender adults Receiving hormone Therapy: A Narrative Review. *Ann Intern Med* 2017;167(4):256-67. doi: 10.7326/M17-0577.
17. Getahun D et al. Cross-sex hormones and Acute Cardiovascular Events in Transgender Persons: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2018 Jul 10. doi: 10.7326/M17-2785. [Epub ahead of print]
18. Emi Y et al. Increased arterial stiffness in female-to-male transsexuals treated with androgen. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34(5):890-7. doi: 10.1111/j.1447-0756.2008.00857.x.
19. Elbers JM et al. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(5):562-71.
20. Asscheman H et al. Venous thrombo-embolism as a complication of cross-sex hormone treatment of male-to-female transsexual subjects: a review. *Andrologia* 2014;46(7):791-5. doi: 10.1111/and.12150.
21. Vita R et al. Changes in hormonal and metabolic parameters in transgender subjects on cross-sex hormone therapy: A cohort study. *Maturitas* 2018;107:92-96. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.10.012.
22. Fernandez JD, Tannock LR. Metabolic Effects of Hormone Therapy in transgender Patients. *Endocr Pract* 2016;22(4):383-8. doi: 10.4158/EP15950.OR.
23. Wierckx K et al. Cross-sex hormone therapy in trans persons is safe and effective at short-time follow-up: results from the European network for the investigation of gender incongruence. *J Sex Med* 2014;11(8):1999-2011. doi: 10.1111/jsm.12571.
24. Weinand JD, Safer JD. Hormone therapy in transgender adults is safe with provider supervision; A review of hormone therapy sequelae for transgender individuals. *J Clin Transl Endocrinol* 2015;2(2):55-60. doi: 10.1016/j.jcte.2015.02.003.