Sonderdruck
„DEUTSCHES ÄRZTEBLATT – ÄRZTLICHE MITTEILUNGEN"

91. Jahrgang / Heft 11, A: Seite 752–754; B: Seite 571–573; C: Seite 502–504 / 18. März 1994 / Postverlagsort Köln

Substitution mit Östrogenen und Gestagenen

11. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises"

Bei dem 11. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises", das im Oktober 1993 unter Beteiligung von *Prof. G. Bettendorf* (Hamburg), *Prof. M. Breckwoldt* (Freiburg), *Prof. P. J. Keller* (Zürich), *Prof. H. Kuhl* (Frankfurt), *Prof. B. Runnebaum* (Heidelberg) und *Prof. A. T. Teichmann* (Aschaffenburg) stattfand, wurde eine aktuelle Bestandsaufnahme der Wirkungen, Indikationen und Kontraindikationen der Substitution mit Östrogenen und Gestagenen erarbeitet. Darüber hinaus wurden die in den Beipackzetteln der Präparate mit natürlichen Östrogenen angegebenen Kontraindikationen sowie die in einem Stufenplanverfahren des Bundesgesundheitsamtes erlassene Forderung einer regelmäßigen zusätzlichen Gestagengabe zur Therapie mit Östrogenen diskutiert, wobei die Notwendigkeit eines differenzierten Einsatzes der Gestagene deutlich wurde. Die Gespräche führten schließlich zu folgendem Konsensus:

Sexualhormone haben nicht nur eine essentielle Bedeutung für die Fortpflanzung, sondern auch für den gesamten Stoffwechsel, das Herz-/Kreislaufsystem und das Psychovegetativum. Nach Ausfall der Ovarialfunktion kommt es daher als Folge des Östrogendefizits häufig zu Störungen im Bereich des vegetativen Nervensystems, der psychischen Befindlichkeit und zu Stoffwechselveränderungen mit möglichen Folgeerkrankungen (zum Beispiel Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen). Angesichts verwirrender und unsachgemäßer Darstellungen in den Medien sollte jede Frau in einem ärztlichen Gespräch ausführlich über die gesundheitlichen Folgen eines Östrogenmangels und die Möglichkeiten einer Therapie aufgeklärt werden. Besonders irreführend für die Patientin sind viele der im Beipackzettel aufgeführten, nicht zutreffenden Kontraindikationen.

Prophylaxe und therapeutische Effekte

Bei Östrogenmangelzuständen ist eine Substitution mit Östrogenen und Gestagenen aus prophylaktischen und therapeutischen Erwägungen zu empfehlen. Aufgrund der unterschiedlichen Disposition der Frauen ist dabei eine Individualisierung der Behandlung notwendig.

Vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen und Tachykardie lassen sich durch eine adäquate Östrogensubstitution beheben. Dadurch kommt es auch zur Besserung anderer Symptome (zum Beispiel Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung). Gestagene modifizieren in Abhängigkeit von Typ und Dosis die Östrogenwirkung.

Organ- und Pflanzenextrakte können ebenso wie Plazebopräparate klimakterische Beschwerden beeinflussen. Da starke Schwankungen der Serumspiegel der Gonadotropine und Östrogene in der Prä- und Perimenopause physiologisch sind, läßt sich ein Einfluß solcher Präparate auf die ovarielle Aktivität nicht beweisen. Weder Organ- oder Pflanzenextrakte noch Sedativa oder Tranquilizer können die Substitution mit Östrogenen und Gestagenen ersetzen.

Atrophische Veränderungen am Urogenitaltrakt und deren Folgeerscheinungen (zum Beispiel vulvovaginale Beschwerden, Dyspareunie, Kolpitis, Urethrozystitis) werden durch eine Östrogentherapie beseitigt. Funktionelle Blasenstörungen lassen sich günstig beeinflussen.

Östrogene fördern die Durchblutung und Rehydratisierung und steigern die Synthese von Kollagen und anderen Proteinen. Dadurch kommt es zu vorteilhaften Auswirkungen auf Haut und Schleimhäute (Mund, Nase, Auge). Östrogene wirken androgenetischen Erscheinungen (Haarausfall, Seborrhoe, Hirsutismus) entgegen. Sie haben günstige Wirkungen auf Muskel und Gelenke; es kommt zur Besserung von Myalgien und Arthralgien. Mit der erwünschten Rehydratisierung des Gewebes kann eine leichte Gewichtszunahme verbunden sein.

Eine adäquate Substitution verhindert zuverlässig den östrogenmangelbedingten Knochenverlust; Gestagene verstärken hierbei die günstige Wirkung der Östrogene. Bei ausreichend langer Behandlungsdauer haben Östrogene in Kombination mit Gestagenen auch bei manifester Osteoporose einen therapeutischen Effekt und unterstützen die Wirkung anderer Maßnahmen (zum Beispiel Kalzitonin, Bisphosphonate).

Durch ihre Wirkungen auf den Fettstoffwechsel und die Gefäße verhindern Östrogene in hohem Maße die Atherosklerose. Sie haben durch ihren vasodilatatorischen Effekt günstige Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System und die zerebralen Funktionen. Auch bei bestehenden Herz-/Kreislauferkrankungen (Hochdruck, Angina pectoris, Zustand nach Schlaganfall oder Herzinfarkt) ist ein positiver Einfluß der Östrogene zu erwarten; in solchen Fällen ist ein möglicher ungünstiger Gefäßeffekt der Gestagene gegen ihre protektive Wirkung auf das Endometrium abzuwägen. Bei ausreichend hohen Östrogenspiegeln ist ein un-

Nachdruck – auch auszugsweise – photomechanische Wiedergabe und Übersetzung nur mit Genehmigung der Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, 50859 Köln
Postfach 40 02 65

günstiger Effekt der Gestagene – auch bei bestehenden Herz-/Kreislauferkrankungen – nicht zu erwarten.

Zyklische Gestagenzugabe

Eine längerfristige ungehinderte Östrogeneinwirkung auf das Endometrium ist mit dem erhöhten Risiko einer Hyperplasie beziehungsweise eines Karzinoms verbunden. In der Prä- und Perimenopause sind – bei fehlender oder unzureichender Corpus-luteum-Funktion – häufig noch ausreichende Östrogenspiegel vorhanden. Hier empfiehlt sich eine zyklische Gestagensubstitution zur Verhinderung einer Endometriumhyperplasie und damit zur Prophylaxe des Korpuskarzinoms. Aus den gleichen Gründen ist ein regelmäßiger Gestagenzusatz zur Östrogentherapie auch in der Postmenopause notwendig. Bei hysterektomierten Frauen gibt es – mit Ausnahme bestimmter Formen der Mastopathie – keine Indikation für eine zusätzliche Gestagengabe. Bei behandeltem Endometriumkarzinom ist eine Substitution mit einer monophasischen Östrogen-Gestagen-Kombination möglich.

Es gibt keinen Beweis für einen Schutzeffekt der Gestagene hinsichtlich der Entwicklung eines Mammakarzinoms, auch wenn sie günstige Wirkungen auf gutartige Brusterkrankungen haben. Andererseits gibt es auch keinen Beweis für eine Erhöhung des Risikos eines Mammakarzinoms durch eine Östrogen-Gestagen-Substitution. Ein behandeltes Mammakarzinom ist keine absolute Kontraindikation; rezeptornegative Fälle können mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen oder mit Gestagenen allein, rezeptorpositive mit Gestagenen oder Antiöstrogenen behandelt werden. Andere Neoplasien einschließlich des Zervix- und Ovarialkarzinoms stellen keine Kontraindikationen für eine Hormonsubstitution dar. Dies gilt auch für den Uterus myomatosus und die Endometriose. Bei langfristiger Behandlung mit Antiöstrogenen ist wegen des proliferaten Effekts auf das Endometrium eine regelmäßige zusätzliche Gestagengabe erforderlich.

Nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit sind von einer angemessenen Substitution mit Östrogenen und Gestagenen nicht zu erwarten. Außer den genannten Einschränkungen beim Mamma- und Endometriumkarzinom gibt es keine absoluten Kontraindikationen. Die in nahezu allen Beipackzetteln angegebenen Kontraindikationen sind von der Pille übernommen und für die Therapie mit natürlichen Östrogenen nicht zutreffend. Auch vor geplanten Operationen besteht keine Notwendigkeit, die Therapie mit natürlichen Östrogenen abzusetzen.

Zur Substitution sind nur natürliche Östrogene wie Estradiol und dessen Ester, Estriol und konjugierte Östrogene geeignet. Estriol hat in der üblichen Dosierung keinen ausreichenden Effekt auf Knochen- und Fettstoffwechsel und wirkt nicht proliferativ auf das Endometrium. Ethinylestradiol ist wegen seiner starken pharmakologischen Wirkungen und der damit verbundenen ungünstigen Nebenwirkungen nicht zur Substitution geeignet. Eine zuverlässige Protektion vor einer Endometriumhyperplasie läßt sich nur durch eine regelmäßige Gestagenentzugsblutung oder eine gestageninduzierte Atrophie des Endometriums erreichen. Einschränkungen hinsichtlich des Lebensalters sowie des Beginns oder der Dauer einer Substitution gibt es nicht.

Verunsicherung durch Beipackzettel

Die Diskussionen über den Beipackzettel zu Präparaten mit natürlichen Östrogenen endeten mit folgender Feststellung:

Der erarbeitete Konsensus steht im Gegensatz zu den in den Gebrauchsinformationen genannten Gegenanzeigen. Für die meisten der in den Beipackzetteln aufgeführten Kontraindikationen gibt es keine wissenschaftliche Grundlage, zum Beispiel für Herz-/Kreislauferkrankungen, Thrombophlebitis, Blutgerinnungsstörungen, Endometriose, Uterus myomatosus, Otosklerose, Schwangerschaftsgelbsucht, Schwangerschaftsjuckreiz, Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom, Sichelzellenanämie.

Im Gegenteil, für einige dieser Krankheiten besteht geradezu eine Indikation zur Anwendung natürlicher Östrogene, gegebenenfalls in Kombination mit einem Gestagen, zum Beispiel Bluthochdruck, Herz-/Kreislauferkrankungen und Fettstoffwechselstörungen (Typ II und III). Die isolierte Hypertriglyzeridämie (Typ IV und V) gilt als relative Kontraindikation für die orale Östrogensubstitution.

Die vom Bundesgesundheitsamt (BGA) auferlegten Gegenanzeigen sind nicht nur unbegründet, sondern sogar falsch. Sie führen zu einer starken Verunsicherung der Frauen und stören das Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patientin. Die Folgen sind häufig eine Ablehnung der Substitution beziehungsweise ihre vorzeitige Beendigung. Diese Restriktionen haben ungünstige Auswirkungen auf die Prävention von Volkskrankheiten wie Osteoporose, Atherosklerose und Herzinfarkt und damit weitreichende und langfristige Konsequenzen für die Gesundheit der betroffenen Frau.

Darüber hinaus wurde der Bescheid des Bundesgesundheitsamtes, daß bei der Therapie mit allen Östrogenen, das heißt auch mit Estriol, die regelmäßige zusätzliche Gabe eines Gestagens erforderlich ist, nur teilweise als sinnvoll beurteilt. Grundsätzlich wird die Forderung nach einer regelmäßigen Gestagengabe zur Therapie mit Estradiol (auch transdermal) beziehungsweise Estradiolestern und konjugierten Östrogenen begrüßt. Dagegen ist die kürzlich vom BGA veröffentlichte Auflage, auch Estriol regelmäßig mit Gestagenen zu kombinieren, unbegründet. Es gibt keine Hinweise darauf, daß Estriol in der üblichen Dosierung (täglich 1 bis 4 mg oral oder 0,5 mg vaginal für drei Wochen und anschließend als Erhaltungsdosis zweimal wöchentlich 0,5 mg) und bei korrekter Anwendung (einmal täglich) eine Hyperplasie des Endometriums verursacht oder das Risiko des Endometriumkarzinoms erhöht.

Dagegen ist bei der Therapie mit Östrogenen, die eine Proliferation des Endometriums hervorrufen, die regelmäßige und differenzierte Verabreichung eines Gestagens angezeigt, um das Risiko eines Endometriumkarzinoms zu verringern. Vor Beginn einer Therapie ist eine Abklärung des Endometriumzustands mit Hilfe eines Gestagentests oder der Vaginalsonographie hilfreich. Bei zyklischer Gestagengabe ist eine Behandlungsdauer von 10 bis 14 Tagen erforderlich, um eine Hyperplasie zu verhindern. Die dazu notwendigen Tagesdosen sind zum Beispiel: 1 mg Norethisteronacetat, 0,075 mg Levonorgestrel, 0,150 mg DL-Norgestrel, 2 mg Chlormadinonacetat, 1 mg Cyproteronacetat, 5 mg Medroxyprogesteronacetat oder 5 mg Medrogeston. Möglicherweise ist auch der Einsatz des Gestagens in Intervallen von zwei bis drei Monaten ausreichend.

Die alleinige Gabe von Gestagenen ist vor allem bei dysfunktionellen Blutungen in der Prämenopause indiziert. In der Perimenopause ist die zyklische Östrogen/Gestagen-Behandlung die Therapie der Wahl. Zur Vermeidung von Entzugsblutungen können in der späteren Postmenopause Östrogen/Gestagen-Kombinationen kontinuierlich gegeben werden. Allerdings kann es dabei in den ersten Monaten häufig zu Zwischenblutungen kommen. In diesen Fällen kann eine vorübergehende zusätzliche Gestagengabe das Eintreten der Endometriumatrophie und damit der Amenorrhoe unterstützen. Es hat sich bewährt, die Umstellung von der zyklischen zur kontinuierlichen Therapie erst dann vorzunehmen, wenn die Entzugsblutungen deutlich an Stärke abnehmen.

Prof. Dr. phil. nat. Herbert Kuhl
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie
Universitäts-Frauenklinik
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main