

13. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ Oktober 1994

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

Prof. G. BETTENDORF (Hamburg), Prof. M. BRECKWOLDT (Freiburg),
Prof. P. J. KELLER (Zürich), Prof. H. KUHL (Frankfurt), Prof. B. RUNNEBAUM (Heidelberg),
Prof. A. T. TEICHMANN (Aschaffenburg)

Angesichts der verbreiteten Bedenken gegenüber der Anwendung von Hormonen und der unsachgemäßen Darstellungen in den Medien sollte jede Frau in einem ärztlichen Gespräch ausführlich über die gesundheitlichen Folgen eines Estrogenmangels und die Möglichkeiten einer Therapie aufgeklärt werden. Besonders irreführend für die Patientin sind viele der im Beipackzettel aufgeführten, nicht zutreffenden Kontraindikationen. 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 Estrogendefizits häufig zu Störungen im Bereich des vegetativen Nervensystems, der psychischen Befindlichkeit und zu Stoffwechselveränderungen mit möglichen Folgeerkrankungen (z.B. Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen). Deshalb ist bei Estrogenmangelzuständen eine Substitution mit Estrogenen und Gestagenen aus präventiven und therapeutischen Erwägungen zu empfehlen.

1. Vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen und Tachykardie lassen sich durch eine adäquate Estrogensubstitution beheben. Dadurch kommt es auch zur Besserung anderer Symptome (z.B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung). Gestagene können die Estrogenwirkung beeinflussen.
2. Organ- und Pflanzenextrakte können ebenso wie Placebopräparate klimakterische Beschwerden beeinflussen. Sie haben jedoch keinen Einfluß auf die ovarielle Aktivität. Deshalb können weder Organ- oder Pflanzenextrakte, noch Sedativa oder Tranquilizer die Substitution mit Estrogenen und Gestagenen ersetzen.
3. Atrophische Veränderungen am Urogenitaltrakt und deren Folgeerscheinungen (z.B. vulvovaginale Beschwerden, Dyspareunie, Kolpi-

tis, Urethrozystitis) werden durch eine Estrogentherapie beseitigt. Funktionelle Blasenstörungen werden häufig gebessert.

4. Estrogene fördern die Durchblutung und Rehydratisierung und steigern die Synthese von Kollagen und anderen Proteinen. Dadurch kommt es zu vorteilhaften Auswirkungen auf die Haut und Schleimhäute (Mund, Nase, Auge). Sie wirken androgenetischen Erscheinungen (Haarausfall, Seborrhoe, Hirsutismus) entgegen. Außerdem haben sie günstige Wirkungen auf Muskeln und Gelenke; es kommt zur Besserung von Myalgien und Arthralgien. Mit der erwünschten Rehydratisierung des Gewebes kann eine leichte Gewichtszunahme verbunden sein.
5. Eine adäquate Substitution verhindert zuverlässig den estrogenmangelbedingten Knochenmasseverlust; Gestagene verstärken hierbei die günstige Wirkung der Estrogene. Bei ausreichend langer Behandlungsdauer haben Estrogene in Kombination mit Gestagenen auch bei manifester Osteoporose einen therapeutischen Effekt.
6. Durch ihre Wirkungen auf den Fettstoffwechsel und die Gefäße wirken Estrogene der Atheroskleroseentwicklung entgegen. Sie haben durch ihren vasodilatatorischen Effekt günstige Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System und die zerebralen Funktionen. Auch bei bestehenden Herz-/Kreislaufkrankungen (Hochdruck, Angina pectoris, Zustand nach Schlaganfall oder Herzinfarkt) ist ein positiver Einfluß der Estrogene zu erwarten. Gestagene können den protektiven Effekt der Estrogene antagonistisch beeinflussen. Bei ausreichend hohen Estrogenspiegeln ist ein ungünstiger Effekt der Gestagene – auch bei bestehenden Herz-/Kreislaufkrankungen – nicht zu erwarten.
7. Eine längerfristige ungehinderte Estrogeneinwirkung auf das Endomet-

rium ist mit dem erhöhten Risiko einer Hyperplasie bzw. eines Karzinoms verbunden. Im Klimakterium sind – bei fehlender oder unzureichender Corpus luteum-Funktion – häufig noch ausreichende Estrogenspiegel vorhanden. Hier empfiehlt sich eine zyklische Gestagensubstitution zur Verhinderung einer Endometriumhyperplasie und damit zur Prävention des Korpuskarzinoms. Aus den gleichen Gründen ist ein regelmäßiger Gestagenzusatz zur Estrogentherapie auch in der Postmenopause notwendig. In begründeten Einzelfällen kann die zusätzliche Gestagengabe in größeren Intervallen (z.B. alle 3 Monate) erfolgen. Bei hysterektomierten Frauen gibt es – mit Ausnahme der proliferativen Mastopathie – keine Indikation für eine zusätzliche Gestagengabe. Beim Endometriumkarzinom ist eine Substitution mit einer monophasischen Estrogen-Gestagen-Kombination nicht kontraindiziert.

8. 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 Estrogen-Gestagen-Substitution. Ein behandeltes Mammakarzinom ist keine absolute Kontraindikation; rezep-tornegative Fälle können mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen oder mit Gestagenen allein, rezep-torpositive mit Gestagenen oder Antiestrogenen 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 Antiestrogenen ist wegen des proliferativen Effekts auf das Endometrium

eine regelmäßige zusätzliche Gestagengabe erforderlich (z. B. alle 3-6 Monate).

9. Nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit sind von einer angemessenen Substitution mit Estrogenen und Gestagenen nicht zu erwarten. Außer der genannten Einschränkung beim Mammakarzinom gibt es keine Kontraindikation. Die in nahezu allen Beipackzetteln angegebenen Kontraindikationen sind von der Pille übernommen und für die Therapie mit natürlichen Estrogenen nicht zutreffend. Auch vor geplanten Operationen besteht keine Notwendigkeit, die Hormontherapie abzusetzen.
10. Zur Substitution sind nur natürliche Estrogene wie Estradiol und dessen Ester, Estriol und konjugierte Estrogene 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 (z. B. auf die Hämostase) nicht zur Substitution geeignet. Eine zuverlässige Protektion vor einer Endometriumhyperplasie läßt sich nur durch eine regelmäßige Gestageneinzugsblutung oder eine gestageninduzierte Atrophie des Endometriums erreichen. Bei zyklischer Behandlung sollte das Gestagen über mindestens 10 Tage gegeben werden. Möglicherweise ist auch der Einsatz des Gestagens in Intervallen von 2 bis 3 Monaten ausreichend. Wegen der Tendenz zu Durchbruchblutungen ist die kontinuierliche Estrogen-Gestagen-Gabe in der Perimenopause – im Gegensatz zur späteren Postmenopause – nicht geeignet. Mit gelegentlichen Durchbruchblutungen muß allerdings gerechnet werden. Einschränkungen hinsichtlich des Lebensalters sowie des Beginns oder der Dauer einer Substitution gibt es nicht.

Addendum

Psyche und Körpergewicht

Bei einem Estrogenabfall kann es zur Beeinträchtigung der allgemeinen Be-

findlichkeit mit depressiven Verstimmungen kommen. Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen belegen, daß Estrogene günstige psychotrope Wirkungen haben, während Gestagene entgegengesetzte Wirkungen zeigen können. Deshalb lassen sich estrogenmangelbedingte psychische Alterationen durch eine sachgerechte Substitution behandeln. Endogene Depressionen werden durch eine Estrogen-therapie nicht beeinflusst.

In den westlichen Industrienationen korreliert die Zunahme des Körpergewichts mit dem Alter. Sie ist unabhängig von einem Estrogenmangel oder einer Hormonsubstitution. Wenn es unter einer Hormontherapie zu einer Gewichtszunahme kommt, so kann dies einerseits auf der erwünschten Rehydratisierung, andererseits auf einer vermehrten Kalorienaufnahme und/oder verminderten körperlichen Aktivität beruhen.

Knochendichtemessung

Eine adäquate Estrogen-Gestagen-Substitution verhindert den estrogenmangelbedingten Knochenmasseverlust, so daß sich die Knochendensitometrie erübrigt. Bei nicht substituierten Frauen kann eine Knochendichtemessung sinnvoll sein, insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren (z. B. Familienanamnese, Rauchen, Untergewicht). Zur Bestimmung der Knochendichte ist die duale Röntgenabsorptiometrie (DXA) aufgrund der hohen Präzision und der geringen Strahlenbelastung die Methode der Wahl.

Hormonbestimmungen

Die Diagnostik des klimakterischen Syndroms stützt sich in erster Linie auf Anamnese und klinischem Befund. Zusätzlich durchgeführte Hormonbestimmungen können im Einzelfall sinnvoll sein, sind aber aufgrund der starken Schwankungen der Serumkonzentrationen des Erstradiols und der Gonadotropine im Klimakterium nur von begrenztem Wert. In unklaren Situationen (z. B. Amenorrhoe, Zustand nach Hysterektomie) läßt sich der Eintritt der Menopause durch FSH- und Estradiolbestimmungen abklären.

Die Standarddosierungen für die Substitution sind 1 – 2 mg Estradiol oder

Estradiolvalerat bzw. 0,06 – 1,25 mg konjugierte Estrogene oral oder 50 – 100µg Estradiol transdermal. Eine Anpassung der Dosis richtet sich nach der klinischen Symptomatik. Deshalb sind Hormonbestimmungen unter der Substitution mit Estrogenen und Gestagenen zur Verlaufskontrolle normalerweise überflüssig. Falls dennoch eine Estrogenbestimmung durchgeführt wird, ist folgendes zu beachten:

- Bei oraler Behandlung ist die Blutentnahme zwischen 2 und 8 Stunden nach Einnahme durchzuführen. Es gibt große individuelle Unterschiede in den Estradiolspiegeln.
- Bei täglicher Einnahme steigen die Estradiolspiegel allmählich an und erreichen Werte, die doppelt so hoch sind wie am ersten Tag.
- Bei bestimmten Hormonassays kommt es aufgrund von Kreuzreaktionen verschiedener Estrogenkonjugate unter der oralen Therapie zu falsch hohen Werten.
- Präparate mit konjugierten Estrogenen bestehen zur Hälfte aus Verbindungen, die nicht von der Estradiolbestimmung erfaßt werden.
- Zwischen der Estradiolkonzentration im Blut und der klinischen Symptomatik besteht kein eindeutiger Zusammenhang.

Aromatisierung von Gestagenen

Es ist bekannt, daß verschiedene Gestagene (insbesondere Nortestosteron-Derivate) vor allem im Fett- und Muskelgewebe aromatisiert werden können. Bei Einnahme von 1 mg Norethisteronacetat wurde eine Umwandlungsrate zu Ethinylestradiol von durchschnittlich 0,35% gemessen. Der dabei entstehende Ethinylestradiolspiegel ist im Vergleich zur Wirkung des eingenommenen Estradiols ohne klinische Relevanz.

Für die Richtigkeit im Namen der genannten Mitglieder:

Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Benno RUNNEBAUM
Abt. f. Gynäkologische Endokrinologie
und Fertilitätsstörungen
Universitäts-Frauenklinik
Voßstraße 9
69115 Heidelberg