

19. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ Dezember 1997

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

Prof. M. Birkhäuser (Bern)
Prof. W. Braendle (Hamburg)
Prof. M. Breckwoldt (Freiburg)
Prof. P. J. Keller (Zürich)
Prof. H. Kuhl (Frankfurt)
Prof. B. Runnebaum (Heidelberg)

In einem ärztlichen Gespräch sollte jede Frau ausführlich über die Auswirkungen eines Estrogenmangels und die Möglichkeiten einer Substitution aufgeklärt werden. Unsachgemäße Darstellungen in den Medien führen immer wieder zur Verunsicherung und zu Bedenken gegenüber der Anwendung von Hormonen. Irreführend für die Patientin sind zudem viele der in der Packungsbeilage aufgeführten, nicht zutreffenden Kontraindikationen. Sexualhormone haben nicht nur eine essentielle Bedeutung für die Fortpflanzung, sondern auch für den Stoffwechsel, das Herz-/Kreislaufsystem und das körperliche und seelische Wohlbefinden. Nach Ausfall der Ovarialfunktion kann es daher als Folge des Estrogendefizits zu Störungen im Bereich des vegetativen Nervensystems, der psychischen Befindlichkeit und zu Stoffwechselveränderungen mit möglichen Folgeerkrankungen (z. B. Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen) kommen. Deshalb ist bei Estrogenmangelzuständen eine Hormonsubstitution aus präventiven und therapeutischen Erwägungen zu empfehlen.

1.

Vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen und Herzrasen lassen sich durch eine adäquate Estrogensubstitution beheben. Gleichzeitig können auch andere Symptome (z. B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung) gebessert werden. Gestagene können die Wirkung der Estrogene verstärken oder abschwächen.

Es gibt Hinweise darauf, daß eine Substitution zu einer Verbesserung der Hirnfunktion führen kann.

2.

Organ- und Pflanzenextrakte können ebenso wie Placebopräparate klimakterische Beschwerden bessern. Einige der Extrakte enthalten in nicht geringen Mengen estrogenwirksame Substanzen (Phytoestrogene), deren Effekte im einzelnen nicht ausreichend untersucht sind. Weder Organ- oder Pflanzenextrakte noch Sedativa oder Tranquilizer können die Substitution mit Estrogenen und Gestagenen ersetzen.

3.

Atrophische Veränderungen im Urogenitaltrakt und deren Folgeerscheinungen (z. B. vulvovaginale Beschwerden, Dyspareunie, Kolpitis, 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 kann es zu vorteilhaften Auswirkungen auf Haut und Schleimhäute (Mund, Nase, Auge) kommen. Sie wirken androgenetischen Erscheinungen (Haarausfall, Seborrhoe, Hirsutismus) entgegen. Außerdem haben sie günstige Wirkungen auf Muskeln und Gelenke. Mit der erwünschten Rehydratisierung des Gewebes kann eine leichte Gewichtszunahme verbunden sein.

5.

Eine adäquate Substitution verhindert den estrogenmangelbedingten Knochenmasseverlust; Gestagene verstärken hierbei die Wirkung der Estrogene. Bei ausreichend langer

Behandlungsdauer haben Estrogene in Kombination mit Gestagenen auch bei manifester Osteoporose einen therapeutischen Effekt.

6.

Durch ihren Einfluß auf den Fettstoffwechsel und die Gefäße wirken Estrogene der Atheroskleroseentwicklung entgegen. Sie haben durch ihren inotropen und vasodilatatorischen Effekt günstige Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System. Auch bei bestehenden Herz-/Kreislaufkrankungen (Hochdruck, Angina pectoris, Zustand nach zerebraler Ischämie oder Herzinfarkt) ist ein positiver Einfluß der Estrogene zu erwarten. Gestagene beeinträchtigen den protektiven Effekt der Estrogene nicht.

7.

Eine längerfristige alleinige Estrogeneinwirkung auf das Endometrium ist mit dem erhöhten Risiko einer Hyperplasie bzw. eines Karzinoms verbunden. In der Prämenopause sind – bei fehlender oder unzureichender Corpus luteum-Funktion – häufig erhöhte Estrogenspiegel vorhanden. Hier empfiehlt sich eine ausreichend lange zyklische Gestagensubstitution zur Verhinderung einer Endometriumhyperplasie und damit zur Prävention des Korpuskarzinoms. Aus den gleichen Gründen ist ein regelmäßiger Gestagensatz zur Estrogentherapie notwendig. Nach Hysterektomie ist eine zusätzliche Gestagengabe nicht erforderlich. Nach behandeltem 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 Mamma-

Sandrena® 0,5 mg/1,0 mg.

Wirkstoff: Estradiol-Hemihydrat.
Verschreibungspflichtig.

Zusammensetzung: 1 Eindosis-Beutel mit 0,5 g bzw. 1,0 g Gel enthält:
Arzneilich wirksamer Bestandteil: Estradiol-Hemihydrat 0,5 mg bzw. 1,0 mg. Sonstige Bestandteile: Carbomer 934, Natriumhydroxidlösung, Propylenglykol, Ethanol 96 %, gereinigtes Wasser.

Anwendungsgebiet: Behandlung des durch natürliche oder operativ bedingte Menopause hervorgerufenen klimakterischen Syndroms (östrogenmangelbedingte Hitzewallungen, nächtliches Schwitzen, urogenitale Atrophie).

Gegenanzeigen: Schwangerschaft und Stillzeit, ungeklärte vaginale Blutungen, bestehende oder frühere thromboembolische Erkrankungen oder Thrombophlebitis, schwere Lebererkrankungen einschließlich Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom, östrogenabhängige Krebserkrankungen, z.B. der Brust oder des Endometriums, Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Arzneimittels.

Nebenwirkungen: Gelegentlich Brustspannen, Kopfschmerzen, Ödeme, Gewichtszunahme, vaginale Blutungen bzw. Schmierblutungen. In seltenen Fällen Migräne, Veränderungen der Libido und der allgemeinen Stimmung, gastrointestinale Störungen, Hypertonie, Veränderungen der Leberfunktion und des Gallenflusses, selten Hautreizungen.

Sonstige Hinweise: Bei Patientinnen mit intaktem Uterus wird die Kombination mit einem Gestagen empfohlen (siehe Fachinformation).

Handelsformen: Sandrena 0,5 mg/1,0 mg:

- 28 x 0,5 g Gel = N1
- 91 x 0,5 g Gel = N2
- 28 x 1,0 g Gel = N2
- 91 x 1,0 g Gel = N3



Organon GmbH, 85762 Oberschleißheim

karzinoms, auch wenn sie günstige Wirkungen auf gutartige Brusterkrankungen haben. Die nach jüngsten Auswertungen epidemiologischer Studien gefundene geringfügige Erhöhung der Mammakarzinominzidenz ist nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Für die Indikation einer langfristigen Hormonsubstitution müssen die Vorteile einer Prävention, insbesondere der kardiovaskulären Erkrankungen und der Osteoporose, gegenüber möglichen Risiken abgewogen werden. Ein behandeltes Mammakarzinom ist keine absolute Kontraindikation; welche Form der Substitution durchgeführt werden kann, muß individuell entschieden werden. Bei langfristiger Behandlung mit Antiöstrogenen ist die Wirkung auf das Endometrium zu kontrollieren. Andere Neoplasien einschließlich des Zervix- und Ovarialkarzinoms stellen keine Kontraindikation für eine Hormonsubstitution dar. Dies gilt auch für den Uterus myomatosus und die Endometriose.

9.

Nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit sind von einer angemessenen Substitution mit Östrogenen und Gestagenen nicht zu erwarten. Die meisten der in der Packungsbeilage angegebenen Kontraindikationen sind von den oralen Kontrazeptiva übernommen und für die Therapie mit natürlichen Östrogenen nicht zutreffend. Vor geplanten Operationen besteht keine Notwendigkeit, die Hormontherapie abzusetzen. Sind in der Eigen- und/oder Familienanamnese Hinweise auf eine Thrombophilie gegeben, so ist nicht auszuschließen, daß die Hormonsubstitution in Einzelfällen die Entstehung einer thromboembolischen Erkrankung fördert.

10.

Zur Substitution sind natürliche Östrogene wie Estradiol und dessen Ester, Estriol, und konjugierte Östrogene geeignet. Estriol hat keine oder nur eine geringe proliferative Wirkung auf das Endometrium und keinen ausreichenden Effekt auf Knochen- und Fettstoffwechsel. Ethinylestradiol ist wegen seiner starken pharmakologischen Wirkungen und der damit verbunde-

nen ungünstigen Nebenwirkungen (z. B. auf die Hämostase) nicht zur Substitution geeignet. Ein zuverlässiger Schutz vor einer Endometriumhyperplasie läßt sich nur durch eine regelmäßige Gestagenentzugsblutung oder eine gestageninduzierte Atrophie des Endometriums erreichen. Bei zyklischer Behandlung sollte das Gestagen über mindestens 10 Tage gegeben werden. Wegen der Tendenz zu Durchbruchblutungen ist die kontinuierliche Östrogen-Gestagen-Gabe in der Perimenopause – im Gegensatz zur späteren Postmenopause – weniger geeignet. Allerdings können auch in der Postmenopause gelegentlich Blutungen auftreten; diese sollten abgeklärt werden.

Addendum

1. Hormonsubstitution und Mammakarzinomrisiko

Die Ergebnisse einer neuen Reanalyse

Die Häufigkeit des Mammakarzinoms nimmt mit dem Alter kontinuierlich zu. Die kumulative Zahl der Brustkrebsdiagnosen steigt von 18/1.000 Frauen im Alter von 50 Jahren auf 38/1.000 Frauen im Alter von 60 Jahren und auf 77/1.000 Frauen im Alter von 75 Jahren. Die Frage, ob die Hormonsubstitution das Mammakarzinomrisiko erhöht, konnte bisher wegen der unzureichenden epidemiologischen Datenlage nicht definitiv beantwortet werden.

Eine im Oktober 1997 im Lancet veröffentlichte Reanalyse der bisher weltweit vorliegenden Studien, bei der über 50.000 Mammakarzinom-Fälle mit mehr als 100.000 Kontrollen verglichen wurden, ermöglicht zur Zeit eine zuverlässigere Aussage. Die Vermutung, daß eine späte Menopause das Mammakarzinomrisiko leicht erhöht, wurde bestätigt. Nach dieser Studie erhöht eine Hormonsubstitution die Inzidenz des Mammakarzinoms ähnlich geringfügig ohne Anstieg der Mor-





talität. Beginnt man bei 1.000 Frauen im Alter von 50 Jahren mit einer Hormonsubstitution, so nimmt die Zahl der Diagnosen in den folgenden 20 Jahren um 2 Fälle zu, wenn die Dauer der Hormongabe 5 Jahre beträgt. Bei einer Substitution über 10 Jahre beobachtet man 6 zusätzliche Fälle. Wichtig ist, daß die unter der Hormontherapie zusätzlich entdeckten Mammakarzinome ein günstigeres Stadium mit besserer Prognose aufweisen. Die Beobachtung, daß die geringe Risikoerhöhung nach Beendigung der Therapie wieder zurückgeht, läßt darauf schließen, daß Estrogene nicht karzinogen wirken, sondern lediglich das Wachstum estrogen-sensitiver, d. h. besser differenzierter Tumorzellen fördern.

Das bei familiärer Belastung erhöhte Brustkrebsrisiko wird durch eine Hormonsubstitution nicht potenziert. Gleiches gilt für die frühere Anwendung oraler Kontrazeptiva, Rauchen oder Alkohol. Weder der Typ oder die Dosis des Estrogens noch der Zusatz eines Gestagens spielen im Zusammenhang mit dem Brustkrebsrisiko eine nachweisbare Rolle.

Die Tatsache, daß die bisher vorliegenden Daten nicht nur eine deutliche Senkung der Gesamt-Mortalität auf die Hälfte, sondern auch eine Verringerung der karzinombedingten Sterberate (einschließlich Mammakarzinom) zeigen, unterstreicht den Nutzen der Hormonsubstitution.

Schützt der kontinuierliche Gestagenzusatz vor dem Mammakarzinom?

Die vorliegenden epidemiologischen Ergebnisse zeigen keinen Schutzeffekt zyklisch verabreichter Gestagene hinsichtlich des Brustkrebsrisikos. Auch für einen protektiven Effekt einer zusätzlichen kontinuierlichen Gestagengabe gibt es keine epidemiologische Grundlage. Die auf der Basis von In-vitro-Untersuchungen mit Brustkrebszelllinien aufgestellte These, daß ein permanenter Gestageneinfluß den Zellzyklus blockiert und dadurch das Brustkrebsrisiko senkt, läßt sich nicht

auf In-vivo-Verhältnisse übertragen. Das Brustdrüsengewebe besteht aus unterschiedlichen Zellen mit unterschiedlichen Differenzierungsmustern, die vielfältigen endokrinen und parakrinen Einflüssen unterworfen sind.

Die Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen über die Wirkung reiner Gestagenpräparate können ebenfalls nicht als Beweis für einen Schutzeffekt herangezogen werden. Beispielsweise wurde keine Verringerung der Inzidenz des Mammakarzinoms durch eine langjährige Anwendung von Depot-Gestagenen beobachtet, obwohl durch den permanenten Gestageneinfluß die Ovulation gehemmt und die ovarielle Estrogenproduktion reduziert werden. Eine französische Studie berichtete über eine deutliche Senkung des Mammakarzinomrisikos bei prämenopausalen Frauen mit benignen Mastopathien durch eine 10jährige Gestagentherapie. Allerdings kam dieser Schutzeffekt nur bei der Anwendung hoher Dosen von Nor-testosteron-Derivaten über 15-20 Tage pro Zyklus zustande, während andere Gestagenpräparate keine diesbezügliche Wirkung zeigten. Aufgrund der geringen Fallzahlen (15 bzw. 16 Fälle in beiden Gestagengruppen) läßt sich jedoch keine verbindliche Aussage treffen.

2. Hormonsubstitution in der Perimenopause

Die Jahre vor der Menopause sind häufig von unregelmäßigen Zyklen und vasomotorischen Symptomen geprägt. Aufgrund der rasch abnehmenden Zahl reifender Follikel kommt es zu einer Dysregulation der hypothalamo-hypophysär-ovariellen Achse. Die Folge sind stark schwankende FSH-, LH- und Estrogenspiegel. Gleichzeitig beobachtet man dysfunktionelle Blutungen infolge von Follikelpersistenz, Corpus luteum-Insuffizienz und anovulatorischen Zyklen.

Eine adäquate Substitution mit Estrogenen und einem Gestagen bessert nicht nur die von einem Estrogenabfall

ausgehenden klimakterischen Symptome, sondern verhindert auch die Entwicklung von Endometriumhyperplasien, die ein erhöhtes Karzinomrisiko bedeuten. Dabei ist die sequentielle Form der Hormonsubstitution vorzuziehen, da es dadurch zu regelmäßigen Entzugsblutungen kommt, während eine kontinuierliche Kombinationstherapie häufig von Zwischenblutungen begleitet ist. Unter der sequentiellen Therapie können in dieser Lebensphase Ovulationen auftreten.

Deswegen ist diese Therapieform nicht zur Kontrazeption geeignet. Da in dieser Altersgruppe auch bei Vorliegen einer Oligomenorrhoe und klimakterischer Beschwerden mit Ovulationen gerechnet werden muß, ist eine zuverlässige Kontrazeption notwendig. Bei Frauen über 40 Jahren ist nach sorgfältiger Überprüfung des Gesundheitszustandes und dem Ausschluß von Risikofaktoren nichts gegen die Verordnung eines niedrig dosierten Ovulationshemmers einzuwenden. Eine zuverlässige Kontrazeption läßt sich bei einer sequentiellen Substitutionstherapie durch die Insertion eines Intrauterinpeessars erreichen.

Normalerweise kann der Eintritt der Postmenopause dann angenommen werden, wenn bei einem dauernd erhöhten FSH-Spiegel (>25 mIE/ml) eine Amenorrhoe seit mindestens einem Jahr besteht. Da die Anwendung von Ovulationshemmern den Eintritt der Menopause verdeckt, läßt sich die Situation erst nach Absetzen des Präparats klären.

Eine kontinuierliche Substitution mit einer Estrogen/Gestagen-Kombination führt meist erst in der Postmenopause zu einer Amenorrhoe, wobei anfänglich oft Schmierblutungen auftreten.

FÜR DIE AUTOREN

Prof. Dr. med. Dr. h. c. B. Runnebaum
Universitäts-Frauenklinik
Voßstr. 9
69115 Heidelberg