

21. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ November 1998

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)

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 und zentralen Nervensystems, der psychischen Befindlichkeit und zu Stoffwechselveränderungen mit möglichen Folgeerkrankungen (z. B. Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, Morbus Alzheimer) kommen. Deshalb ist bei Estrogenmangelzuständen eine Hormonsubstitution aus therapeutischen und präventiven Erwägungen zu empfehlen. 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.

1. Vegetative Störungen wie Hitze wallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen und Herzrasen lassen sich durch eine sachgerechte Estrogensubstitution beheben. Gleichzeitig können auch andere Symptome (z. B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung) gebessert werden. Gestagene können die Wir-

kung der Estrogene organabhängig verstärken oder abschwächen.

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 Estrogen-therapie gebessert. Funktionelle Blasenstörungen werden häufig günstig beeinflusst.
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. Der altersabhängige Anstieg des Körpergewichts wird dadurch nicht verstärkt.
5. Eine adäquate Substitution verhindert den durch einen Estrogenmangel bedingten Knochenmas-

severlust; Gestagene können hierbei die Wirkung der Estrogene verstärken. 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 Atherosklero-entw. entgegen. Sie haben durch ihren inotropen und vasodilatatorischen Effekt günstige Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System. Auch bei bestehenden Herz-/Kreislauf-erkrankungen (Hochdruck, Angina pectoris, Zustand nach zerebraler Ischämie oder Herzinfarkt) ist ein positiver Einfluß der Estrogene zu erwarten. Inwieweit Gestagene den protektiven Effekt der Estrogene beeinflussen, ist derzeit ungeklärt.
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 zyklische Gestagensubstitution zur Verhinderung einer Endometriumhyperplasie und damit zur Prävention des Korpuskarzinoms. Aus den gleichen Gründen ist ein regelmäßiger Gestagenzusatz zur Estrogen-therapie notwendig. Nach Hysterektomie ist eine zusätzliche Gestagen-gabe nicht erforderlich. Nach behandeltem Endometriumkarzinom ist eine Substitution mit einer monophasischen Estrogen-Gestagen-Kombination möglich.

8. Die nach jüngsten Auswertungen epidemiologischer Studien bei Frauen unter der Hormonsubstitution gefundene geringfügige Erhöhung der Mammakarzinominzidenz ist nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Es gibt keinen Beweis für einen Schutzeffekt der Gestagene hinsichtlich der Entwicklung eines Mammakarzinoms, auch wenn sie günstige Wirkungen auf gutartige Brusterkrankungen haben. Für die Indikation einer langfristigen Hormonsubstitution müssen die Vorteile einer Prävention (kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteoporose, Morbus Alzheimer, kolorektale Karzinome) 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 Antiestrogenen 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 Estrogenen 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 Estrogenen nicht zutreffend. Vor 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 die Entstehung einer thromboembolischen Erkrankung fördert.

10. Zur Substitution sind – je nach Indikation – natürliche Estrogene wie Estradiol und dessen Ester,

Estriol und konjugierte Estrogene geeignet. Estriol hat bei üblicher Dosierung 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 verbundenen 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 Estrogen-Gestagen-Gabe in der Perimenopause – im Gegensatz zur Postmenopause – weniger geeignet. Allerdings können auch in der Postmenopause gelegentlich Blutungen auftreten; diese sollten abgeklärt werden.

Addendum

1. Ist bei der Hormonsubstitution die Bestimmung der Estrogenspiegel von Bedeutung?

Bei oraler Anwendung von Estradiol oder Estradiolvalerat wird der größte Teil der eingenommenen Dosis in Estron und Estronsulfat sowie in weitere Metabolite umgewandelt, so daß die Serumkonzentration des Estrons meist 4–5mal so hoch ist wie die des Estradiols. Bei transdermaler Applikation ist diese Transformation weitaus geringer.

Es gibt keinen Beleg für eine ungünstige Wirkung hoher Estronspiegel, da die estrogene Wirkung von dem bioverfügbaren Estradiol ausgeht, während Estron nur schwache und Estronsulfat keine hormonalen Wirkungen ausüben. Estronsulfat kann zu Estron und Estron zu Estradiol retransformiert werden, so daß die bei oraler Therapie zirkulierenden hohen

Estron- und Estronsulfatspiegel ein hormonal inertes Hormonreservoir darstellen und dadurch einen über mehr als 12 Stunden relativ konstant erhöhten Estradiolspiegel gewährleisten.

Für die Behauptung, daß der Quotient zwischen den Serumspiegeln von Estradiol und Estron als Kriterium für das Nebenwirkungspotential dienen könne, gibt es keinen Beleg. Diese Hormonbestimmungen sind daher überflüssig, da sich die Auswahl der Hormonpräparate für die Substitution an der klinischen Wirkung orientiert.

Es besteht kein Zweifel, daß die Wirkungen und Nebenwirkungen der Estrogene in einem bestimmten Bereich abhängig von der Dosis, der Applikationsweise und der Therapiedauer sind. Für die individuelle Auswahl eines geeigneten Präparats sind Hormonbestimmungen ohne Relevanz, denn

- bei Anwendung des gleichen Präparats gibt es große interindividuelle Schwankungen bei den Estrogenspiegeln,
- bei Anwendung eines Präparats mit konstanter Dosis kann es bei der gleichen Frau zu erheblichen Schwankungen des Estrogenspiegels von Tag zu Tag kommen, die von vielen äußeren Faktoren abhängig sind (Ernährung, Genußmittel, körperliche Belastung usw.),
- die klinische Reaktion auf einen bestimmten Estrogenspiegel ist individuell unterschiedlich, so daß es keinen Estradiolspiegel gibt, der für alle Frauen optimal ist.

Deshalb ist unter der Substitutionstherapie die Bestimmung von Estradiol nur in bestimmten Situationen sinnvoll, wenn z. B. bei Therapieversagen Besonderheiten bei der Resorption oder beim Metabolismus vermutet werden müssen.

2. Mammographische Dichteveränderungen unter der Hormonsubstitution

Die mammographische Dichte wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst, zu denen auch die Sexualhormone

zählen. Der Ausfall der Estrogene und des Progesterons nach der Menopause führt zu einer Abnahme der mammographischen Dichte des Brustgewebes. Dementsprechend kann es bei disponierten Frauen unter der Hormonsubstitution zu einer erneuten Zunahme kommen, wodurch die Beurteilung erschwert sein kann. Bei Anwendung von Estrogenen allein sind davon weniger als 5 %, bei zyklischer Therapie mit Estrogenen und Gestagenen bis zu 15 % und bei der kontinuierlich kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie bis zu 30 % der Patientinnen betroffen (1). Bisher gibt es keine Hinweise auf Unterschiede in der Auswirkung verschiedener Estrogene und Gestagene; vergleichbare Veränderungen der mammographischen Dichte wurden sowohl bei Anwendung von Kombinationen mit Nor-

testosteron-Derivaten als auch mit Progesteron-Derivaten beobachtet. Die Veränderungen treten häufig bereits nach kurzer Zeit auf und sind von der Therapiedauer unabhängig. Ein Zusammenhang mit dem Mammakarzinomrisiko ist nicht anzunehmen, da dieses bei Anwendung von Estrogen-Gestagen-Kombinationen nicht höher ist als bei alleiniger Anwendung von Estrogenen (2).

Wenn aufgrund einer erhöhten Dichte der mammographische Befund nur schwer zu beurteilen ist, kann der Einsatz zusätzlicher Verfahren (z. B. Ultraschall, MRT) hilfreich sein (1).

3. Hormonsubstitution nach Herzinfarkt

Die zahlreichen bisher vorliegenden epidemiologischen, tierexperimentellen und klinischen Daten sowie die Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung lassen den Schluß zu, daß die Hormonsubstitution einen protektiven Effekt gegenüber der Entwicklung der Atherosklerose und von ischämischen Erkrankungen aufweist (primäre Prävention). Zu beachten ist, daß die Hormonsubstitution bei prädisponierten Frauen das Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen geringfügig erhöht.

Auch Frauen nach Herzinfarkt und anderen arteriellen Erkrankungen dürf-

ten von einer Therapie mit Estrogenen profitieren (sekundäre Prävention) (3-5). Sie zählen jedoch zur Hochrisikogruppe, so daß eine sorgfältige Indikationsstellung erforderlich ist. Die Ergebnisse der HERS-Studie können deshalb nur dahingehend interpretiert werden, daß eine kontinuierliche kombinierte Substitution mit konjugierten Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat zur sekundären Prävention bei koronaren Herzerkrankungen nicht geeignet ist (6). Für andere Estrogen-Gestagen-Kombinationen liegen bisher keine Untersuchungsergebnisse vor, so daß eine Bewertung nicht möglich ist. Da Gestagene bei dysfunktionellem Endothel Vasospasmen auslösen können, ist zunächst eine Therapie mit Estradiol zu empfehlen. Hinsichtlich einer zusätzlichen Gestagengabe ist das Risiko einer Endometriumhyperplasie gegenüber der möglichen Gefäßwirkung sorgfältig abzuwägen. Wenn Gestagene verabreicht werden, sollte dies in möglichst niedriger Dosierung geschehen.

- (1) Bericht über ein Arbeitstreffen „Mammographische Dichteveränderungen unter HRT“ am 25.6.1998 in Bremen. Zentralbl. Gynäkol. 120 (1998) 524-525.
- (2) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 350 (1997) 1047-1059.
- (3) O'Brien J. et al.: Relation between estrogen replacement therapy and restenosis after percutaneous coronary interventions. J. Am. Coll. Cardiol. 28 (1996) 1111-1118.
- (4) O'Keefe J. et al.: Estrogen replacement therapy after coronary angioplasty in women. J. Am. Coll. Cardiol. 29 (1997) 1-5.
- (5) Newton K. et al.: Estrogen replacement therapy and prognosis after first myocardial infarction. Am. J. Epidemiol. 145 (1997) 269-277.
- (6) Hulley S. et al.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. J. Am. Med. Ass. 280 (1998) 605-613.

FÜR DIE AUTOREN

Prof. Dr. Herbert Kuhl
Zentrum der Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Klinikum der J.W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main