

23. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ Dezember 1999

Empfehlungen zur Substitution mit Östrogenen 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-Kreislauf-System und das körperliche und seelische Wohlbefinden. Nach Ausfall der Ovarialfunktion kann es daher als Folge des Östrogendefizits 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 Östrogenmangelzuständen eine Hormonsubstitution nicht nur aus therapeutischen Gründen indiziert, sondern auch zur langfristigen Prävention in Erwägung zu ziehen. In einem ärztlichen Gespräch sollte jede Frau ausführlich über die Auswirkungen eines Östrogenmangels und die Möglichkeiten einer Substitution aufgeklärt werden. Unsachgemäße Darstellungen in den Medien führen immer wieder zur Verunsicherung und zu Bedenken gegenüber der Anwendung von Sexualhormonen. Irreführend für die Patientin sind zudem viele der in der Packungsbeilage aufgeführten, nicht zutreffenden Kontraindikationen.

1. Vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen und Herzrasen lassen sich durch eine sachgerechte Östrogensubstitution beheben. Gleichzeitig können auch andere Symptome (z. B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung)

gebessert werden. Gestagene können die Wirkung der Östrogene organabhängig verstärken oder abschwächen.

2. Organ- und Pflanzenextrakte können ebenso wie Plazebopräparate klimakterische Beschwerden vorübergehend bessern. Einige der Extrakte enthalten in nicht geringen Mengen östrogenwirksame Substanzen (Phytoöstrogene), deren Effekte im Einzelnen nicht ausreichend untersucht sind. Weder Organ- oder Pflanzenextrakte noch Psychopharmaka können die Substitution mit Östrogenen und Gestagenen ersetzen.

3. Atrophische Veränderungen im Urogenitaltrakt und deren Folgeerscheinungen (z. B. vulvovaginale Beschwerden, Dyspareunie, Kolpitis, Urethrozystitis) werden durch eine Östrogentherapie gebessert. Funktionelle Blasenstörungen werden häufig günstig beeinflusst.

4. Östrogene fördern die Durchblutung und Rehydratisierung und steigern den Turnover von Kollagen und die Synthese wichtiger Proteine. Dadurch kann es zu vorteilhaften Auswirkungen auf Haut und Schleimhäute (Mund, Nase, Auge) kommen. Sie wirken Androgenisierungsercheinungen (Haarausfall, Seborrhö, 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 Östrogenmangel bedingten Knochenmasseverlust. Gestagene können hierbei die Wirkung der Östrogene verstärken. Bei ausreichend langer Behandlungsdauer haben Östrogene in Kombination mit bestimmten Gestagenen auch bei manifester Osteoporose einen therapeutischen Effekt.

6. Durch ihren Einfluss auf den Fettstoffwechsel und die Gefäße wirken Östrogene der Atheroskleroseentwicklung entgegen. Sie haben durch ihren 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 Östrogene zu erwarten. Inwieweit die verschiedenen Gestagene den protektiven Effekt der Östrogene beeinflussen, ist weitgehend ungeklärt.

7. Eine längerfristige, alleinige Östrogeneinwirkung 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 – sporadisch erhöhte Östrogenspiegel vorhanden. Hier empfiehlt sich eine zyklische Gestagensubstitution zur Verhinderung einer Endometriumhyperplasie und damit zur Prävention des Korpuskarzinoms. Aus den gleichen Gründen ist ein regelmäßiger Gestagenezusatz zur Östrogentherapie notwendig. Nach Hysterektomie ist eine zusätzliche Gestagengabe nicht erforderlich. Bei Zustand nach behandeltem En-

dometriumphkarzinom ist eine Hormonsubstitution nicht grundsätzlich kontraindiziert. Dies gilt auch für den Uterus myomatosus und die Endometriose.

8. Die bei Frauen unter langfristiger Hormonsubstitution gefundene geringe Erhöhung der Mammakarzinominzidenz ist nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Eine unterschiedliche Wirkung der verschiedenen Östrogene und Gestagene hinsichtlich des Mammakarzinomrisikos ist nicht nachgewiesen. 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 Antiöstrogenen (z. B. Tamoxifen) ist die Wirkung auf das Endometrium zu kontrollieren. Andere Neoplasien einschließlich des Zervix- und Ovarialkarzinoms stellen keine Kontraindikation für eine Hormonsubstitution dar.
9. Nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit sind von einer angemessenen Substitution mit Östrogenen und Gestagenen nicht zu erwarten. Zahlreiche in der Packungsbeilage angegebene Kontraindikationen sind von den oralen Kontrazeptiva übernommen und für die Therapie mit natürlichen Östrogenen nicht zutreffend. 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. Bei sachgerechter Thromboseprophylaxe besteht keine Notwendigkeit,

Tab. 1: Für die Hormonsubstitution empfohlene Dosierungen der Östrogene und Gestagene (sequenziell).

Östrogene	Gestagene
Oral	Oral
1 – 2 mg Estradiol	200 – 300 mg Progesteron
1 – 2 mg Estradiolvalerat	2 mg Chlormadinonacetat
0,625 – 1,25 mg konjugierte Östrogene	1 mg Cyproteronacetat
1 – 4 mg Estriol	5 – 10 mg Medroxyprogesteronacetat
Transdermal	5 mg Medrogeston
0,05 - 0,1 mg Estradiol (Pflaster)	10 mg Dydrogesteron
0,5 – 1 mg Estradiol (Gel)	2 mg Dienogest
Vaginal	0,7 – 1 mg Norethisteronacetat
0,5 mg Estriol	0,075 – 0,15 mg Levonorgestrel
0,025 mg Estradiol	2,5 mg Tibolon
Intramuskulär	Transdermal
4 – 10 mg Estradiolvalerat	0,25 mg Norethisteronacetat
	Vaginal
	100 – 300 mg Progesteron (Kapseln)
	45 – 90 mg Progesteron (Gel)
	Intrauterin
	0,02 mg Levonorgestrel (IUP)

vor Operationen die Hormontherapie abzusetzen.

10. Zur Substitution sind – je nach Indikation – natürliche Östrogene wie Estradiol und dessen Ester, Estriol und konjugierte Östrogene 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 zehn Tage gegeben werden. Wegen der Tendenz zu Durchbruchblutungen ist die kontinuierliche Östrogen-Gestagen-Gabe in der Perimenopause – im Gegensatz zur Postmenopause – weniger geeignet.

Addendum

Auswahlkriterien für die Therapie

Für die Akzeptanz und Compliance der Patientin ist ein ausführliches Gespräch über die Vor- und Nachteile, die Wirkungen und möglichen Nebenwirkungen der Hormonsubstitution von großer Bedeutung. Dabei sollte die Patientin stets in die Entscheidungsfindung einbezogen werden.

Es stehen zahlreiche Präparate in unterschiedlichen Dosierungen und Zusammensetzungen zur Verfügung, so dass sich für die meisten Patientinnen eine geeignete Therapie finden lässt. Dabei kann man zwischen mehreren Applikationswegen und Therapie-schemata auswählen. Therapieform, Typ und Dosis der Präparate richten sich nach den Indikationen und Kontraindikationen sowie nach den Neigungen, Aversionen und Bedürfnissen der Patientin. In den meisten Fällen wird man zunächst eine orale oder transdermale Behandlung einleiten, wobei üblicherweise mit einer Standarddosis begonnen wird (Tab.1). Die therapeutische Wirkung ist nicht nur von der Dosis, sondern auch von der

Tab. 2: Kriterien für die orale oder transdermale Östrogensubstitution (CH = Cholesterin, TG = Triglyzeride, SHBG = Sexualhormonbindendes Globulin).

Orale Therapie	Transdermale Therapie
Hyperlipoproteinämie Typ II (LDL-CH erhöht)	Hypertriglyzeridämie
Hyperlipoproteinämie Typ III (Remnants erhöht)	Schwere Lebererkrankung
Niedriges HDL-CH	Hypertonie bei oraler Hormonsubstitution
Atherosklerose	Erhöhtes Thromboserisiko
Hautempfindlichkeit	Gastrointestinale Beschwerden
Niedriges SHBG	Porphyrie
	Gallensteine
	Tabletteneinnahme problematisch
	Intestinale Resorptionsstörungen

Behandlungsdauer abhängig. Wenn keine besonderen Gründe für eine Änderung vorliegen, sollte man frühestens nach drei Monaten die Wirksamkeit überprüfen und gegebenenfalls die Dosis anpassen. Unter Umständen kann ein Wechsel der Applikationsweise oder des Therapieschemas sinnvoll sein.

Bei hysterektomierten Frauen ist eine **Östrogen-Monotherapie** primär indiziert. Die zusätzliche Gabe eines Gestagens ist lediglich bei benignen Mastopathien, beim Raynaud-Syndrom, bei (früher) zyklusabhängiger Epilepsie sowie bei Osteoporose sinnvoll. Bei Epilepsie ist ein günstiger Effekt nur von einem Progesteronderivat zu erwarten, während eine Verstärkung der Östrogenwirkung auf den Knochen nur für Norethisteron nachgewiesen wurde.

Bei Frauen mit intaktem Uterus kann nur in Ausnahmefällen (z. B. Zustand nach Herzinfarkt, Unverträglichkeit von Gestagenen) bzw. vorübergehend eine alleinige Behandlung mit einem niedrig dosierten Östrogen (transdermal oder oral) in Erwägung gezogen werden. Dabei ist eine regelmäßige sonographische Kontrolle des Endometriums anzuraten. Bei der sachgerechten Therapie mit Estriol kann in den meisten Fällen auf einen Gestagenzusatz verzichtet werden. Bei der vaginalen Anwendung von Sexualsteroiden ist zu beachten, dass aufgrund der guten Resorption mit syste-

mischen Wirkungen zu rechnen ist. Eine rein lokale Therapie ist nur mit sehr niedrigen Dosen (z. B. 0,03 mg Estriol oder 0,01 bis 0,025 mg Estradiol) möglich.

Im Klimakterium bzw. in der Perimenopause tritt in den meisten Fällen zuerst ein Progesteronmangel in Erscheinung, bevor sich ein ausgeprägter Östrogenmangel bemerkbar macht. Durch eine zyklische **Gestagen-Monotherapie** in ausreichender Dosis und über mindestens zehn Tage lässt sich das Risiko einer Endometriumhyperplasie reduzieren und der Zyklus stabilisieren. Bei Patientinnen mit einer Kontraindikation für Östrogene lassen sich vasomotorische Symptome durch die tägliche Gabe von 20 bis 40 mg Medroxyprogesteronacetat und atrophische Erscheinungen am Urogenitaltrakt durch eine lokale Östrogen-therapie bessern. Zur Prävention der Osteoporose, Atherosklerose oder Alzheimer-Krankheit ist eine Gestagen-Monotherapie nicht geeignet. Das Gestagen **Tibolon** stellt eine mögliche Alternative für Frauen dar, die keine Östrogene vertragen. Tibolon bessert vasomotorische und psychische Symptome und verhindert den postmenopausalen Knochenmassenverlust. Ob es zur Prävention der Atherosklerose und der Alzheimer-Krankheit geeignet ist, ist ungeklärt. Hinsichtlich des Risikos venöser thromboembolischer Erkrankungen oder hormonabhängiger Tumoren liegen noch keine Daten vor.

Bei Frauen mit intaktem Uterus ist eine **zusätzliche Gestagengabe** obligat, die entweder zyklisch über zehn bis 14 Tage oder kontinuierlich erfolgen kann. Bei der zyklischen (sequenziellen) Therapie sind im Allgemeinen die in Tabelle 1 angegebenen Dosierungen zur Vermeidung einer Endometriumhyperplasie ausreichend, auch wenn es nicht in allen Fällen zu einer vollständigen sekretorischen Transformation kommt. Bei höheren Östrogendosen kann eine Erhöhung der Gestagendosis sinnvoll sein. Bei der kontinuierlich kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapie sind häufig geringere Gestagendosen ausreichend. Bei Patientinnen mit schweren Lebererkrankungen sollten nur natürliche Sexualsteroiden angewandt werden, wobei die parenterale Applikation zu bevorzugen ist.

Bei Patientinnen, die Gestagene nicht vertragen, stellt eine Verlängerung des Intervalls zwischen den Gestagengaben eine Möglichkeit dar, die Compliance zu verbessern. **Lange Zyklen**, bei denen das Östrogen über drei Monate und das Gestagen während der beiden letzten Behandlungswochen in ausreichender Dosis zusätzlich verabreicht wird, werden von den Patientinnen gut akzeptiert. Allerdings findet man am Ende der zehnwöchigen Östrogenphase eine höhere Rate zystischer Endometriumhyperplasien (ohne Atypien), die normalerweise nach der 14-tägigen Gestagengabe verschwunden sind. Die Entzugsblutungen können häufig vorzeitig beginnen und sind stärker und länger. Es ist nicht geklärt, ob bei diesem Therapieschema das Risiko des Endometriumkarzinoms höher ist als bei der monatlichen zyklischen Hormonsubstitution.

Die **zyklische Östrogen-Gestagen-Therapie** eignet sich vor allem für die Prä- und Perimenopause, da in dieser Übergangsphase regelmäßige Entzugsblutungen noch akzeptiert werden. Dabei ist ein östrogenfreies Intervall nicht erforderlich. Auch bei kontinuierlicher Östrogeneinnahme kommt es am zweiten bis vierten Tag nach der letzten Gestagenapplikation zur Entzugsblutung. Häufig beobach-

tet man bei der zyklischen Hormonsubstitution einen vorzeitigen Beginn der Menstruation an den letzten Tagen der Kombinationsphase, die auf hormonabhängige Veränderungen der endometrialen Blutgefäße zurückzuführen sind.

Für die Hormonsubstitution kommen vor allem die orale und die transdermale Applikationsweise in Frage. Im Allgemeinen lassen sich mit beiden Therapieschemata die gleichen klinischen Wirkungen erzielen. Die **transdermale Therapie** wird man vor allem dann bevorzugen, wenn die orale Einnahme aufgrund von gastrointestinalen Problemen, wegen schwerer Lebererkrankungen oder aus anderen Gründen nicht geeignet ist oder abgelehnt wird. Durch die transdermale Behandlung wird die primäre Leberpassage und damit der Einfluss der initial erhöhten Östrogenspiegel auf die Leber vermieden. Da die Metabolisierung des Estradiols in der Haut gering ist, stellen die transdermalen Tagesdosen (50 bis 100 µg) nur einen Bruchteil der oralen Dosis (1 bis 2 mg) dar. Deshalb ist der Einfluss auf zahlreiche hepatische Serumparmeter gering, was als vorteilhaft (z. B. Hämostase, Triglyzeride), aber auch als nachteilig (LDL, HDL) betrachtet werden kann. Allerdings ist fraglich, ob diese metabolischen Veränderungen von klinischer Relevanz sind. Für die **oralen Therapie** zugeschriebene Belastung des Organismus aufgrund der hohen Serumspiegel des Estrons und Estronsulfats gibt es keinen klinischen Beleg. Die langjährigen Erfahrungen zeigen, dass auch die orale Therapie mit konjugierten Östrogenen, die einen stärkeren hepatischen Effekt als Estradiol hat, gut vertragen wird. Es trifft nicht zu, dass die Schwankungen der Estradiolspiegel bei der oralen Therapie größer sind als bei der transdermalen und dass die transdermale Behandlung gleichmäßigere Serumspiegel der Östrogene gewährleistet. Beide Therapieformen ergänzen sich dahingehend, dass sie in bestimmten Situationen die Auswahl einer geeigneten Therapie ermöglichen.

In der späteren Postmenopause werden regelmäßige Entzugsblutungen in zunehmendem Maße nicht mehr akzeptiert. In diesen Fällen kann eine Form der Hormonsubstitution gewählt werden, bei der es langfristig zu einer Amenorrhö kommt. Bei der **kontinuierlich kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapie** verhindert der ständige Einfluss des Gestagens die Proliferation des Endometriums, so dass sich innerhalb einiger Wochen oder Monate eine Atrophie des Endometriums entwickelt. In den ersten Monaten beobachtet man häufig Blutungen, die danach immer seltener auftreten. Bei Patientinnen mit fortgesetzten Blutungen können Endometriumpolypen oder submuköse Myome die Ursache sein. Beginnt man bei postmenopausalen Frauen erst im späteren Alter mit der Hormonsubstitution, so kann zur Verbesserung der Compliance eine initial niedrigere Dosierung gewählt werden („Einschleichen“). Bei Frauen, die Gestagene nicht vertragen, kann auch durch ein **levonorgestrelhaltiges Intrauterin-pessar** eine Amenorrhö erreicht werden. Aufgrund der hohen lokalen Gestagenkonzentration im Uterus tritt dieser Effekt auch bei perimenopausalen Frauen ein, wobei nicht mit nennenswerten systemischen Gestagenwirkungen zu rechnen ist.

Für die Behandlung von Beschwerden und Erkrankungen, die auf einen Östrogenmangel zurückzuführen sind, ist die Anwendung von Östrogenen und Gestagenen das Mittel der Wahl. Zur Prävention und Behandlung der postmenopausalen Osteoporose können additiv z. B. Biphosphonate und bestimmte SERMs (z. B. Raloxifen) angewandt werden.

Für die Autoren



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

Belara® - verschreibungspflichtig -

Zusammensetzung: 1.) Arzneilich wirksame Bestandteile: Eine Packung BELARA enthält 21 Filmtabletten mit je 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat. 2.) Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat, Maisstärke, Methylhydroxypropylcellulose, Polyvidon K 30, Propylenglycol, Talkum, Titandioxid (E171); rotes Eisen (II)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Hormonale Kontrazeption. **Gegenanzeigen:** Schwangerschaft; Stillzeit nur unter strenger Indikationsstellung; akute und chronisch fortschreitende Lebererkrankungen; Dubin-Johnson-Syndrom; Rotor-Syndrom; Störungen der Gallensekretion; Cholestase; idiopathischer Schwangerschaftsruhrer und schwerer Schwangerschaftspruritus in der Anamnese; Virushepatitis bis Leberfunktionswerte wieder im Normbereich liegen; vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren; vorausgegangene oder bestehende thromboembolische Prozesse sowie Zustände, die die Anfälligkeit dafür erhöhen; behandlungsbedürftiger arterieller Bluthochdruck; schwerer Diabetes (mellitus) mit Gefäßveränderungen; Sichelzellenanämie; schwere Fettstoffwechselstörungen; hormonabhängige Tumoren des Uterus oder der Mammae bzw. Verdacht darauf (auch nach Behandlung); Endometriumhyperplasie; Herpes gestationis in der Anamnese; Otosklerose mit Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften; geplante Operationen (6 Wochen vorher); längere Immobilisation (z.B. nach Unfällen); erstmaliges Auftreten migräneartiger oder gehäuftes Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen; akute sensorische Ausfälle (Seh-, Hörstörungen u.ä.); motorische Störungen; starke Oberbauchbeschwerden; Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung; stärkerer Blutdruckanstieg; Ikterus; Hepatitis; generalisierter Pruritus; Cholestase; auffällige Leberfunktionswerte; Zunahme epileptischer Anfälle; Neu- oder Wiederauftreten einer Porphyrie, akute Entgleisung des Diabetes mellitus. **Zustände, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern:** Herz- und Nierenleiden; Migräne; Epilepsie; Asthma; Phlebitiden in der Vorgeschichte; stark ausgeprägte Neigung zu Varikosis; Multiple Sklerose; Chorea minor; Tetanie; Diabetes mellitus sowie Neigung dazu; vorausgegangene Lebererkrankungen; Fettstoffwechselstörungen; erhebliches Übergewicht; Blutdruckanstieg; Endometriose; Mastopathie; Otosklerose; Uterus myomatous. **Nebenwirkungen:** Zwischenblutungen; Amenorrhö; Kopfschmerzen, auch migräneartige; Spannungsgefühl in den Brüsten; Übelkeit, Erbrechen; Magenbeschwerden; Gewichtsschwankungen; depressive Verstimmungen; Libidoveränderungen; bestimmte vaginale Infektionen wie z.B. Soor; schlechtere Verträglichkeit von Kontaktlinsen; Chloasma; Hautausschlag; Erythema nodosum; Oberbauchbeschwerden; klinisch-chemische Normalwerte können verändert werden; Wirkung auf das Brustdrüsenewebe (s. Fachinformation); erhöhtes Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Krankheiten, dieses Risiko kann durch zusätzliche Faktoren (Rauchen, Bluthochdruck, Störungen der Blutgerinnung und des Fettstoffwechsels, erhebliches Übergewicht, Krampfadern, vorausgegangene Venenentzündungen und Thrombosen) weiter erhöht werden. **Warnhinweise:** Thromboembolische Ereignisse begünstigende Faktoren (z.B. Krampfadern, vorausgegangene Venenentzündungen und Thrombosen sowie Herzerkrankungen, erhebliches Übergewicht, Störungen der Blutgerinnung) sind sorgfältig zu ermitteln. Bei Raucherinnen, die hormonhaltige Arzneimittel zur Schwangerschaftsverhütung anwenden, besteht ein zusätzlich erhöhtes Risiko, an z.T. schwerwiegenden Folgen von Gefäßveränderungen zu erkranken. Das Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und steigendem Zigarettenkonsum zu. Frauen, die älter als 30 Jahre sind, sollen deshalb nicht rauchen, wenn sie hormonhaltige Kontrazeptiva einnehmen, da ein zusätzlich erhöhtes Risiko besteht an z.T. schwerwiegenden Folgen von Gefäßveränderungen zu erkranken. Wenn bei Familienangehörigen bereits im jüngeren Alter thromboembolische Krankheiten aufgetreten sind, kann dies ein Hinweis auf Störungen des Gerinnungssystems sein; in diesen Fällen Gerinnungsstatus erheben. Frauen über 40 Jahre sollten besonders überwacht werden.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln: Beeinträchtigung der empfängnisverhütenden Wirksamkeit durch gleichzeitige Einnahme von Substanzen wie z.B. Barbiturate, Griseofulvin, Phenylbutazon, Antiepileptika, Aktivkohle, Rifampicin und andere Antibiotika. Beeinflussung bestimmter Labortests. Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika kann verändert sein. Die Ausscheidung von Theophyllin oder Coffein ist vermindert, so daß daraus eine gesteigerte und verlängerte Wirkung resultieren kann. **Dosierung:** Täglich 1 Tablette nach Gebrauchsanweisung. **Handelsformen und Preise:** BELARA: Einzelpackung mit 21 Tabletten DM 17,99; Packung mit 3 x 21 Tabletten DM 48,30. Ausführliche Informationen siehe wissenschaftliche Druckschriften. Grünenthal GmbH, Postfach 500444, D-52088 Aachen. Stand 1/99

Belara®
... einfach weiblich!



Grünenthal GmbH
Postfach 500444, D-52088 Aachen
www.grunenthal.com