

15. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ Oktober 1995

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

Prof. G. BETTENDORF (Hamburg)
Prof. W. BRAENDLE (Hamburg)
Prof. M. BRECKWOLDT (Freiburg)

Prof. P. J. KELLER (Zürich)
Prof. H. KUHL (Frankfurt)
Prof. B. RUNNEBAUM (Heidelberg)

Jede Frau sollte in einem ärztlichen Gespräch ausführlich über die möglichen gesundheitlichen Folgen eines Estrogenmangels und die Möglichkeiten einer Therapie aufgeklärt werden. Unsachgemäße Darstellungen in den Medien führen immer wieder zu Verunsicherung und zu Bedenken gegenüber der Anwendung von Hormonen. 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 Hormonsubstitution aus präventiven und therapeutischen Erwägungen zu empfehlen.

1. Vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen und Tachykardie lassen sich durch eine adäquate Estrogen-Substitution beheben. Dadurch kommt es auch zur Besserung anderer Symptome (z. B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung). Gestagene können diese Wirkung unterschiedlich beeinflussen.

2. Organ- und Pflanzenextrakte können ebenso wie Plazebopräparate kli-

makterische Beschwerden bessern. Einige von ihnen enthalten in nicht geringen Mengen estrogenwirksame Substanzen (Phytoestrogene), die für den Menschen nicht natürlich sind. Weder Organ- oder Pflanzenextrakte noch Sedativa oder Tranquilizer können die Substitution mit Estrogenen und Gestagenen ersetzen.

3. Atrophische Veränderungen am 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 kommt es zu vorteilhaften Auswirkungen auf Haut und Schleimhäute (Mund, Nase, Auge). Sie wirken androgenetischen Erscheinungen (Haarausfall, Seborrhoe, Hirsutismus) entgegen. Außerdem haben sie günstige Wirkungen auf Muskeln und Gelenke; häufig kommt es 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 inotropen und 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 jedoch ein ungünstiger Effekt der Gestagene – auch bei bestehenden Herz-/Kreislaufkrankungen – nicht zu erwarten.

7. Eine längerfristige ungehinderte Estrogeneinwirkung auf das Endometrium 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. Die zusätzliche Gestagengabe kann auch in größeren Intervallen (z. B. alle drei Monate) erfolgen. Nach Hysterektomie ist eine zusätzliche Gestagengabe nicht notwendig.

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 Mammakarzinoms, auch wenn sie günstige Wirkungen auf gutartige Brusterkrankungen haben. Eine mittelfristige Substitution (etwa bis zu fünf Jahren) führt nicht zu einer signifikanten Erhöhung der Inzidenz des Mammakarzinoms. Ob eine längere Anwendung von Estrogen- bzw. Estrogen-Gestagen-Präparaten eine Zunahme der Mammakarzinomerkrankungen zur Folge hat, kann auf der Basis der vorliegenden Studienergebnisse nicht abschließend beurteilt werden. Für die Indikation einer langfristigen Hormonsubstitution müssen die Vorteile einer Prävention, insbesondere der kardiovaskulären Erkrankungen und der Osteoporose, gegenüber den Risiken abgewogen werden. Ein behandeltes Mammakarzinom ist keine absolute Kontraindikation; rezeptornegative Fälle können mit Estrogen-Gestagen-Kombinationen oder mit Gestagenen allein, rezeptorpositive mit Gestagenen oder Antiestrogenen behandelt werden. Bei langfristiger Behandlung mit Antiestrogenen ist die Wirkung auf das Endometrium zu kontrollieren. Andere Neoplasien einschließlich des Zervix- und Ovarialkarzinoms stellen keine Kontraindikationen für eine Hormonsubstitution dar. Dies gilt auch für den Uterus myomatosis und die Endometriose.

9.

Nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit sind von einer angemessenen Substitution mit Estrogenen und Gestagenen nicht zu erwarten. 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 natürliche Estrogene wie Estradiol und dessen Ester, Estriol und konjugierte Estrogene geeignet. Estriol hat in der üblichen Do-

sierung 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 Endometriumphyperplasie 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 Estrogen-Gestagen-Gabe in der Perimenopause – im Gegensatz zur späteren Postmenopause – nicht geeignet. Mit gelegentlichen Durchbruchblutungen muß allerdings auch in der Postmenopause gerechnet werden.

Addendum

Primäre und sekundäre Prävention von Herz-/Kreislauf-erkrankungen

Mit dem Hinweis auf fehlende plazebokontrollierte randomisierte prospektive Doppelblindstudien ist versucht worden, die Prävention von Herz-/Kreislauf-erkrankungen durch eine Estrogensubstitution postmenopausaler Frauen in Frage zu stellen.

Es ist richtig, daß diese Form der epidemiologischen Studien am besten geeignet ist, die Wirksamkeit von Medikamenten zu prüfen, da sie – wenn sie korrekt durchgeführt werden – Selektionsfehler vermeiden und Plazebowirkungen aufdecken. Sie können aber – wie alle anderen epidemiologischen Untersuchungen – keinen Kausalzusammenhang, sondern nur Koinzidenzen bzw. Korrelationen ermitteln. Jede Indikationsstellung beruht auf der korrekten Beurteilung verschiedener Fakten, zu denen neben naturwissenschaftlichen Erkenntnissen auch geeignete und konsistente epidemiologische Ergebnisse beitragen.

Die Konsistenz der bisher vorliegenden epidemiologischen Daten, die langjährigen klinischen Erfahrungen,

u. a. mit Patientinnen mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen sowie die weitgehende Aufklärung der Wirkungsmechanismen lassen keinen Zweifel daran, daß Erkrankungen des Herz-/Kreislaufsystems, **die mit einem Estrogenmangel verbunden sind**, am effektivsten durch eine adäquate Substitution mit Estrogenen behandelt bzw. verhindert werden. Dabei macht sich die günstige Wirkung der Estrogene um so stärker bemerkbar, je ausgeprägter die estrogenmangelbedingten pathologischen Veränderungen sind.

Estrogensubstitution und Mammakarzinomrisiko

Im Verlaufe ihres Lebens erkrankt in den USA eine von acht Frauen am Mammakarzinom, während in Deutschland die Inzidenz mit einer von zehn etwas niedriger liegt. Das Auftreten des Mammakarzinoms steigt mit dem Alter stark an. Daneben gibt es viele Risikofaktoren, u. a. die familiäre Belastung, die Adipositas, keine oder späte erste Schwangerschaft und die Dauer der ovariellen Aktivität (Tabelle 1) (1). Letzteres wurde dahingehend interpretiert, daß Estrogene die Entwicklung eines Mammakarzinoms fördern.

Es gilt als gesichert, daß Estrogene nicht zu den Karzinogenen zählen, aber das Wachstum vorhandener Karzinome fördern können. Dies ist jedoch nur möglich, wenn das Karzinomgewebe estrogensensitiv ist. Andererseits läßt sich daraus ableiten, daß ein estrogensensitives Karzinom besser differenziert und die Prognose günstiger ist. Daher ist die Frühdiagnose des Mammakarzinoms von entscheidender Bedeutung.

Trotz einer Vielzahl epidemiologischer Untersuchungen ist eine verbindliche Aussage über den Einfluß der längerfristigen Substitution mit Estrogenen und Gestagenen auf das Mammakarzinomrisiko noch nicht möglich. Die Ergebnisse der bisher durchgeführten Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien sind sehr inkonsistent und lassen insgesamt kein erhöhtes Risiko erkennen. Die Beurteilung neuerer Daten wird dadurch erschwert, daß durch die zunehmende Anwendung der Mammographie die Rate der in einem frühen Stadium diagnostizier-

ten Mammakarzinome stark zugenommen hat.

Seit etwa 20 Jahren läuft in den USA eine prospektive Kohortenstudie, bei der insgesamt 140.000 Krankenschwestern alle zwei Jahre einen per Post zugesandten Fragebogen über ihre Lebensgewohnheiten und ihren Gesundheitszustand ausfüllen (2). Während die Autoren in den 1990 und 1992 veröffentlichten Studien einen Zusammenhang zwischen Mammakarzinomrisiko und Anwendungsdauer der Estrogene ausschlossen, zeigte die vor kurzem publizierte jüngste Auswertung, daß eine längere Anwendung (mehr als fünf Jahre) von Estrogenen bzw. Estrogen/ Gestagen-Kombination mit einer Zunahme der diagnostizierten Mammakarzinome verbunden ist, während eine mittelfristige Substitution (bis zu fünf Jahren) die Inzidenz des Mammakarzinoms nicht signifikant erhöht. Die Ergebnisse lassen darüber hinaus den Schluß zu, daß Gestagene den Estrogeneffekt nicht beeinflussen.

Schwer zu interpretieren ist der Befund, daß innerhalb kurzer Zeit nach dem Absetzen der Estrogene das erhöhte Risiko nicht mehr erkennbar ist. Die Entwicklung des Mammakarzinoms ist ein sich über viele Jahre hinziehender Prozeß. Verschiedene andere Untersuchungen haben gezeigt, daß die bei substituierten Patientinnen beobachtete Zunahme der Inzidenz ausschließlich in situ- bzw. in einem frühen Stadium befindliche Mammakarzinome betrifft, deren Prognose günstiger ist (3). Es ist anzunehmen, daß die neuen Befunde zumindest zum Teil eine Folge der Früherkennungsmaßnahmen sind. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß ein bestehendes Mammakarzinom unter dem Estrogeneinfluß rascher wächst und auf diese Weise früher erkannt wird. Falls es zutreffen sollte, daß die mit zunehmendem Alter stark ansteigende Inzidenz des Mammakarzinoms durch eine langfristige Estrogen-therapie weiter erhöht wird, so erleichtern die Zahlenangaben der Tabelle 2 die Abschätzung des Risikos. Dabei wird der Einfluß anderer Risikofaktoren (z. B. familiäre Belastung) außer acht gelassen.

Ein behandeltes Mammakarzinom ist keine absolute Kontraindikation. In ei-

Alter	> 4,0
höherer sozioökonomischer Status	2,0 bis 4,0
unverheiratet	1,1 bis 1,9
Stadtbewohnerin	1,1 bis 1,9
frühe Menarche	1,1 bis 1,9
späte Menopause	1,1 bis 1,9
späte erste Schwangerschaft (> 30 Jahre)	2,0 bis 4,0
nicht ovariectomiert	2,0 bis 4,0
Adipositas	2,0 bis 4,0
familiäre Belastung	2,0 bis 4,0
familiäre Belastung (Prämenopause)	> 4,0
Mammakarzinom in der Anamnese	> 4,0
Ovarial- oder Endometriumkarzinom	2,0 bis 4,0
Röntgen (hohe Strahlenbelastung)	2,0 bis 4,0

Tab. 1: Risikofaktoren für das Mammakarzinom (1)

Alter	Durchschnittliches Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken
mit 25 Jahren	1 von 20.000
mit 30 Jahren	1 von 2.525
mit 40 Jahren	1 von 217
mit 50 Jahren	1 von 50
mit 60 Jahren	1 von 24
mit 70 Jahren	1 von 14
mit 80 Jahren	1 von 10

Tab. 2: Abhängigkeit des Mammakarzinomrisikos vom Alter (1)

ner kürzlich veröffentlichten Fall-Kontroll-Studie beobachtete man (nach einem rezidivfreien Intervall von fünf Jahren) unter einer Estrogen/Gestagen-Substitution eine verringerte Mortalität und Rezidivrate – unabhängig vom Rezeptorstatus (4).

Schlußfolgerung

Die zur Zeit vorliegenden Daten lassen vermuten, daß eine auf einige Jahre begrenzte Hormonsubstitution das Mammakarzinomrisiko nicht erhöht. Dementsprechend bleiben die Indikationen für eine Substitution mit

Estrogenen und Gestagenen im Klimakterium und der frühen Postmenopause unverändert. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, daß die zusätzliche Gestagengabe das Mammakarzinomrisiko beeinflusst. Hinsichtlich einer Langzeitbehandlung ist das vorliegende Datenmaterial nicht ausreichend für eine abschließende Beurteilung des möglichen Mammakarzinomrisikos. Aus diesem Grund sind die Vorteile einer langfristigen Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen und der Osteoporose gegenüber dem möglicherweise erhöhten Mammakarzinomrisiko im Einzelfall abzuwägen. Hierbei können die Fa-

Mitteilungen der DGGG

milienanamnese sowie entsprechende Untersuchungen (Fettstoffwechsel, Knochendichtemessung) die Entscheidung erleichtern.

Literatur:

1. MARSHALL, E. (1993): Search for a killer: focus shifts from fat to hormones. *Science* 259; 618-621
2. COLDITZ, G. A., HANKINSON, S. E., HUNTER, D. J. et al. (1995): The use of Estrogens and Progestins and the risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *New Engl J Med* 332; 1589-1593
3. SCHAIRER, C., BYRNE, C., KEYL, P. M. et al. (1994): Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 5; 491-500
4. EDEN, J. A., BUSH, T., NAND, S., WREN, B. G. (1995): A case-control study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 2; 67-72

Für die Verfasser:
Prof. Dr. Dr. h. c. Benno RUNNEBAUM
Universitäts-Frauenklinik
Voßstraße 9
69116 Heidelberg

800 Kollegen vertrauen weltweit
bereits auf die quantitative
Ultraschall- Osteodensitometrie
von LUNAR

LUNAR®

Achilles™

Analyse des osteoporotischen
Frakturrisikos. Direkt am Knochen.
Denn Sie haben die richtigen
Patienten, um rechtzeitig zu messen.
Im Rahmen von Prävention,
Diagnostik und Therapiekontrolle.

- Schnell
- Sicher
- Präzise
- Wirtschaftlich
- Strahlenfrei

Deutsches Referenzkollektiv.
International klinisch
evaluiert.
Made in Germany.

Informationen und Literaturhinweise erhalten Sie
direkt vom Hersteller:

LUNAR GmbH

Rüsselsheimer Straße 5
D - 64569 Nauheim
Telefon 0130 - 86 00 53
FAX 0 6152 - 6 2618

LUNAR - weltweit Marktführer
in der Osteodensitometrie.

LUNAR®