

17. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ Oktober 1996

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)

In einem ärztlichen Gespräch sollte jede Frau ausführlich über die möglichen gesundheitlichen Folgen 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 sehr 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-Kreislauf-System und das körperliche und seelische Wohlbefinden. 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 Estrogensubstitution beheben. Gleichzeitig kommt es auch zur Besserung anderer Symptome (z. B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung). Gestagene können diese Wirkung unterschiedlich beeinflussen. Es gibt Hinweise darauf, daß eine Substitution zu einer Verbesserung der Hirnfunktion führen kann.

2. Organ- und Pflanzenextrakte können ebenso wie Plazebopräparate klimakterische Beschwerden bessern. Einige der Extrakte enthalten in nicht geringen Mengen estrogenwirksame Substanzen (Phytoestrogene), die für den Menschen nicht natürlich sind. Weder Organ- noch Pflanzenextrakte noch Sedativa oder Tranquillizer 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 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; 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 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 ihren Einfluß auf den Fettstoffwechsel und die Gefäße wirken Estrogene der Arterioskleroseentwicklung entgegen. Sie haben auch durch ihren inotropen und vasodilatatorischen Effekt günstige Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System. Auch bei bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen (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-Kreislauf-Erkrankungen – 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 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 Estrogentherapie notwendig. In begründeten Fällen kann die zusätzliche Gestagengabe 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 Estrogenen- bzw. Estrogen-Gestagen-Präparaten mit einem häufigeren Vorkommen von Mammakarzinomerkrankungen verbunden ist, 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 möglichen 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 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 normalerweise nicht zu erwarten. Die meisten der in den Beipackzetteln angegebenen Kontraindikationen sind von der Pille übernommen und für die Therapie mit natürlichen Estrogenen nicht zutreffend. Sind in der Eigen- und/oder Familienanamnese Hinweise auf eine Thrombophilie gegeben, so ist es nicht auszuschließen, daß in Einzelfällen die Hormonsubstitution die Entstehung einer thromboembolischen Erkrankung begünstigt. Vor geplanten Operationen besteht keine Notwendigkeit, die Hormontherapie abzusetzen.

10.

Zur Substitution sind natürliche Estrogene, wie z. B. Estradiol und dessen Ester, Estriol und konjugierte Estrogene, geeignet. Estriol wirkt in der üblichen Dosierung nicht proliferativ auf das Endometrium, hat aber auch 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. Eine zuverlässige Protektion vor einer Endometriumhyperplasie läßt sich nur durch eine regelmäßige Gestagenzugsblutung oder eine gestageninduzierte Atro-

phie 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 Menopause – nicht geeignet. Allerdings können auch in der Menopause gelegentlich leichte Blutungen auftreten.

Addendum

1. Hormonsubstitution und venöse thromboembolische Erkrankungen

Epidemiologische Untersuchungen

In drei vor kurzem im Lancet veröffentlichten epidemiologischen Untersuchungen wurde ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko thromboembolischer Erkrankungen unter der Hormonsubstitution gefunden (1–3). Dabei traten tiefe Beinvenenthrombosen während der Behandlung drei- bis viermal so häufig auf, wobei überwiegend konjugierte Estrogene angewandt wurden (1, 2). Im Gegensatz zur englischen Studie (1) konnte in der amerikanischen Untersuchung ein dosisabhängiger Effekt beobachtet werden (2). Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen der Anwendung von Estrogenen allein und der von Estrogen-Gestagen-Präparaten. Auch für die transdermale Applikation wurde ein leicht erhöhtes Risiko gefunden, doch war die betreffende Fallzahl sehr klein. Von Bedeutung ist, daß die Thrombosefälle bevorzugt im ersten Anwendungsjahr auftraten, was auf einen starken Einfluß der Disposition hindeutet. Als Risikofaktoren wurden Adipositas, Varikosis und Thrombophlebitis (nicht aber Rauchen) festgestellt (1, 2). Die Auswertung von Daten des englischen Royal College of General Practitioners hatte bereits 1995 ein geringfügig erhöhtes Risiko tiefer Beinvenenthrombosen ergeben (4). Die Untersuchung der amerikanischen Nurses' Health Study fand ein auf das Doppelte erhöhtes relatives Risiko von Lungenembolien unter der Behandlung mit konjugierten Estrogenen (3).

Die Ergebnisse kommen überraschend, da die Fachwelt bisher davon ausgegangen war, daß natürliche Estrogene keinen Einfluß auf die Inzidenz thromboembolischer Erkrankungen haben. Diese Annahme beruhte einerseits auf den Ergebnissen einiger kleinerer Studien, die kein signifikant erhöhtes Risiko fanden (5–11), andererseits auf Untersuchungen über den Einfluß der Hormonsubstitution auf die Hämostase, in denen nur ein geringer oder teilweise sogar ein günstiger Einfluß der natürlichen Estrogene festgestellt worden war (12–19). Beispielsweise wurden in einer prospektiven Doppelblindstudie jeweils 84 langfristig hospitalisierte Patientinnen entweder mit konjugierten Estrogenen (2,5 mg + zyklisch 10 mg Medroxyprogesteronacetat) oder mit einem Placebo über zehn Jahre behandelt. In der Estrogengruppe wurde keine tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie beobachtet, und die Inzidenz von Thrombophlebitiden war niedriger als in der Kontrollgruppe (6). Im Gegensatz dazu entwickelten sich während der Behandlung von 25 postmenopausalen Frauen mit täglich 20 µg Ethinylestradiol – das zur Substitution ungeeignet ist – innerhalb von drei Monaten bei drei Patientinnen eine tiefe Beinvenenthrombose und bei einer Frau eine Thrombophlebitis (20).

Da die Substitution mit natürlichen Estrogenen keine oder nur geringe Auswirkungen auf die Hämostase hat, ist von einem direkten Effekt auf die Venenwand auszugehen; dabei könnte bei disponierten Frauen die vasodilatatorische Wirkung der Estrogene und Gestagene unter günstigen Umständen die Entwicklung einer Stase erleichtern.

Schlußfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden neuen Studien sollten auf keinen Fall dazu verleiten, auf eine Substitutionstherapie zu verzichten oder eine solche abzubrechen, da das absolute Risiko einer venösen Thrombose sehr gering ist. Wenn es bei bestehender Disposition unter der Substitution zu einer Thrombose kommen sollte, so ist damit vor allem in den ersten Monaten der Anwendung zu rechnen. Möglicherweise ist dieses Risiko bei Frauen, die orale Kontrazeptiva angewandt hatten, ohne daß eine Thrombose aufgetreten war, geringer. In den neuen Untersuchungen wurde eine Inzidenz der venösen Beinvenenthrombosen von nur einer von 10.000 Frauen jährlich (ohne Hormontherapie) festgestellt (1, 2). Dementsprechend nimmt die Zahl der zusätzlichen Venenthrombosen, die der Hormonsubstitution zuzuschreiben wären, nur um ein bis drei pro 10.000 Frauen jährlich zu. Zudem ist die extrem geringe Mortalität venöser Komplikationen der starken Senkung der Mortalität arterieller Erkrankungen durch die Substitution gegenüberzustellen (21). In den USA liegt die jährliche Mortalität wegen kardiovaskulärer Erkrankungen bei Frauen im Alter von 50 bis 60 Jahren zwischen drei und fünf pro 1.000 (22).

Die neuen Ergebnisse rechtfertigen keine Änderungen der allgemeinen Einschätzung des günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer adäquaten Hormonsubstitution. Sie bestätigen die Forderung nach einer Indikation, die entweder aus therapeutischen oder aus präventiven Gründen auf der Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Analyse gestellt werden sollte.

Literatur:

1. DALY, E., VESSEY, M. P., HAWKINS, M. M., et al. (1996): Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 348; 977–980
2. JICK, H., DERBY, L. E., WALD MYERS, M., VASILAKIS, C., NEWTON, K. M. (1996): Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 348; 981–983
3. GRODSTEIN, F., STAMPFER, M. J., GOLDHABER, S. Z., et al. (1996): Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 348; 983–986
4. PEGAS CRUTTHAGN, S., GARCIA RODRIGUEZ, L. A., DUQUE OLIAXT, A., CASTELLSAGUE PIQUE, J. Hormonal replacement therapy and the risk of venous thromboembolic events: a population-based, case-controlled study. 11th Int. Conference on Pharmacoepidemiology, Montreal, August 1995
5. Boston Collaborative Drug Surveillance Program (1974): Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal oestrogen therapy. *N Engl J Med* 290; 15–19
6. NACHTIGALL, L. E., NACHTIGALL, R. H., NACHTIGALL, R. D., BECKMAN, E. M. (1979): Oestrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 54; 74–79

7. HAMMOND, C. B., JELOVSEK, F. R., LEE K. L., CREASMAN, W. T., PARKER, R. T. (1979): Effects of long-term oestrogen replacement therapy. I. Metabolic effects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 133; 525–536
8. PETITTI, D. B., WINGERD, J., PELLEGRIN, F., RAMCHARAN, S. (1979): Risk of vascular disease in women. Smoking, oral contraceptives, noncontraceptive oestrogens, and other factors. *JAMA* 242; 1150–1154
9. LAURITZEN C. (1983): Vorteile und Risiken der Estrogentherapie in der Perimenopause. *Wien Klin Wschr* 95; 748–751
10. DEVOR, M., BARRETT-CONNOR, E., RENVALL, M., FEIGAL, D., RAMSDELL, J. (1992): Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. *Am J Med* 92; 275–282
11. QUINN, D. A., THOMPSON, B. T., TERRIN, M. L., et al. (1992): A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 268; 1689–1696
12. YOUNG, R. L., GOEPFERT, A. R., GOLDZIEHER, H. W. (1991): Estrogen replacement therapy is not conducive of venous thromboembolism. *Maturitas* 13; 189–192
13. KUHL, H. (1996): Effects of progestogens on haemostasis. *Maturitas* 24; 1–19
14. WINKLER, U. H., KRÄMER, R., KWEE, B., SCHINDLER, A. E. (1995): Estrogensubstitution in der Postmenopause, Blutgerinnung und Fibrinolyse: Vergleich einer neuartigen transdermalen Östradiol-Behandlung mit der oralen Therapie mit konjugierten Estrogenen. *Zentralb Gynäkol* 117; 540–548
15. CROSIGNANI, P. G., PERUZZI, E., BOSCHETTI, C., et al. (1996): Effects on haemostasis of hormone replacement therapy with transdermal estradiol and oral sequential medroxyprogesterone acetate: a one-year, double-blind, placebo-controlled study. *Thrombos Haemostas* 75; 476–480
16. LINDOFF, C., PETERSSON, F., LECANDER, I., MARTINSSON, G., ASTEDT, B. (1993): Passage of the menopause is followed by haemostatic changes. *Maturitas* 17; 17–22
17. SALEH, A. A., DOREY, L. G., DOMBRWOSKI, M. P., et al. (1993): Thrombosis and hormone replacement therapy in post-menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 169; 1554–1557
18. SCARABIN, P. Y., PLU-BUREAU, G., BARA, L., et al. (1993): Haemostatic variables and menopausal status: influence of hormone replacement therapy. *Thrombos Haemostas* 70; 584–587
19. KROON, U. B., SILFVERSTOLPE, G., TENGBORN, L. (1994): The effects of transdermal estradiol and oral conjugated oestrogens on haemostasis variables. *Thrombos Haemostas* 71; 420–423
20. GOW, S., MacGILLIVRAY, I. (1971): Metabolic, hormonal and vascular changes after synthetic oestrogen therapy in oophorectomized women. *Br Med J* 1; 73–77
21. KUHL, H. (1996): Kardiovaskuläre Protektion durch Estrogen/Gestagen-Substitution. *Dtsch Ärzteblatt* 93; A1116–A1119
22. BUSH, T. L. (1996): Evidence for primary and secondary prevention of coronary artery disease in women taking oestrogen replacement therapy. *Eur Heart J* 17 (suppl. D); 9–14

2. Nutzen-Risiko-Analyse

In den zur Bewertung von Risikofaktoren herangezogenen epidemiologischen Studien wird die statistische Signifikanz des gleichzeitigen Auftretens von zwei oder mehr Ereignissen ermittelt. Deshalb lassen sich mit solchen Untersuchungen keine kausalen Zusammenhänge beweisen. **Das individuelle Risiko ist nicht von statistischen Wahrscheinlichkeiten, sondern von der jeweiligen Disposition abhängig.** Bei der individuellen Nutzen-Risiko-Analyse sollten die folgenden Faktoren beachtet werden.

Für ein erhöhtes Osteoporoserisiko sprechen:

1. familiäre Belastung
2. Fehlen (Gonadendysgenese) oder vorzeitiger Verlust der Ovarialfunktion (Climacterium praecox, Ovariectomie, Chemotherapie, Radiotherapie)
3. Untergewicht (z. B. Anorexia nervosa)
4. Estrogenmangel aufgrund hoher körperlicher Belastung (z. B. Leistungssport, Ballett)

Für ein erhöhtes arterielles Risiko sprechen:

1. familiäre Belastung
2. Fehlen oder vorzeitiger Verlust der Ovarialfunktion bzw. Estrogenmangelzustände (siehe oben)
3. Rauchen, Adipositas, Hypertonie
4. Hyperlipoproteinämie

Für ein erhöhtes Risiko einer venösen Thrombose sprechen:

1. Thrombose in der Vorgeschichte
2. familiäre Belastung (Thrombose bei Verwandten ersten Grades bis zum Alter von 40 Jahren)
3. längere Immobilisation
4. ausgeprägte Adipositas
5. Thrombophlebitis
6. ausgeprägte Varikosis

Für ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko sprechen:

1. Präkanzerosen und Mammakarzinom in der Vorgeschichte
2. familiäre Belastung
3. möglicherweise frühe Menarche, späte Menopause, Nulliparität oder späte erste ausgetragene Schwangerschaft (im Alter von mehr als 30 Jahren)

Schlußfolgerungen

Bei einem erhöhten Risiko einer Osteoporose oder arteriellen Erkrankung ist eine Hormonsubstitution als präventive Maßnahme indiziert. Ausnahmen stellen Hypertriglyceridämien (Typ I, IV und V) dar.

Bei einem erhöhten Risiko einer venösen thromboembolischen Erkrankung ist eine Hormonsubstitution nur aus therapeutischen Gründen indiziert. In diesen Fällen ist eine Substitution zum Zwecke der Prävention nur bei Vorliegen deutlicher Hinweise auf ein erhöhtes Osteoporose- und/oder Arterioskleroserisiko zu empfehlen. Bei bestehender Präkanzerose oder nach behandeltem Mammakarzinom ist eine Substitution nur im Einzelfall und bei strenger Indikation in Erwägung zu ziehen.

3. Mammographie und Hormonsubstitution

Unter der Hormonsubstitution kommt es zu einer vermehrten Durchblutung und Verdichtung des Brustdrüsengewebes. Dies kann die Beurteilung mammographischer Befunde erschweren und möglicherweise zu einer Abnahme der Sensitivität und Spezifität der Methode führen. Deshalb ist der Untersucher von einer Hormonsubstitution in Kenntnis zu setzen. Ob ein kurzfristiges Absetzen der Hormone zu einer Verbesserung der Beurteilbarkeit führt, läßt sich zur Zeit nicht entscheiden.

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. Dr. h. c. B. RUNNEBAUM
Universitäts-Frauenklinik
Voßstr. 9
69115 Heidelberg

medacta-Modelle:
mehr als Worte und Bilder...

**Schultes
medacta**

Das geburtshilfliche Phantom

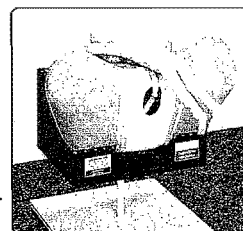
nach Professor B. S. Schultze – Jena

Entwicklung der geburtshilflichen
Situationen am Modell, auch

- Forceps
- Beckenendlage
- Vacuum-Extraction

Bewährt seit mehr als 100 Jahren für
Ausbildung, Examen und Weiterbildung.

Fordern Sie Unterlagen an.



Schultes medacta GmbH & Co Lehrmodelle KG
Postfach 1406 · 45672 Herten · Tel. (02366) 3 60 38