

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Fragen aus der Praxis – Experten antworten

Raggi Nüssli A

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2013; 7 (1)

(Ausgabe für Schweiz), 23-25

Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Pulkendorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Fragen aus der Praxis – Experten antworten

A. Raggi Nüssli

■ Fallbeispiel

Frau D., eine 50-jährige Pflegefachfrau, kommt auf Empfehlung von ihrer Freundin in die Menopause-Sprechstunde. Sie klagt über zunehmende Gelenkschmerzen, vor allem im Schultergürtel, beidseits in den Händen und in den Knien, bei bekannter seronegativer Polyarthrit. Die Beschwerden treten überwiegend prämenstruell auf und stellen eine schwere Beeinträchtigung ihres Alltags dar. Aufgrund der starken Zunahme der Beschwerden – sowohl der Gelenkschmerzen als auch der immer wieder punktionsbedürftigen Kniegelenkergüsse – wurde vom behandelnden Rheumatologen die Möglichkeit einer Therapie mittels Methotrexat angesprochen. Die Patientin stellt sich bei uns zwecks einer zweiten Meinung vor, da sie kein Chemotherapeutikum möchte.

Ihre Polyarthrit wurde im 32. Lebensalter diagnostiziert. Bis jetzt wurde sie nur symptomatisch behandelt, mit NSAR ohne Kortison.

Seit 2 Jahren hat sie zudem unregelmässige Zyklen zwischen 14 und 60 Tagen mit klimakterischen Beschwerden wie Herzpalpitationen, nächtlichen Hitzewallungen, Schlafstörungen, Libidoverlust, Müdigkeit, Unruhe und Stimmungsschwankungen. Eine Hormonersatztherapie (HRT) wurde bis jetzt nicht gestartet. Von der Gynäkologin bekommt sie seit ein paar Monaten Utrogestan 100 mg p.o.

In der PA zusätzlich Zöliakie. In der FA keine Auffälligkeiten, vor allem im Hinblick auf Mammakarzinom oder thromboembolische Ereignisse.

Der Hormonstatus zeigt eine hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz (Östradiol 79 pmol/l; LH 10,5 IE/l; FSH 49,7 IE/l) bei ansonsten unauffälligen übrigen Hormonkonzentrationen.

■ Diskussion

Zusammenfassend begegnen wir einer perimenopausalen Patientin mit:

- einem mittelschweren klimakterischen Syndrom mit Leidensdruck,
- einer zyklusabhängigen Verstärkung der Arthralgien bei chronischer seronegativer Polyarthrit (cPA) und
- dem Wunsch einer Alternativtherapie zum vorgeschlagenen Methotrexat (MTX).

In der Beurteilung, welche Therapie für diese Frau am besten geeignet ist, haben wir uns folgende Fragen gestellt:

1. Was ist eine chronische seronegative Polyarthrit (cPA)?
2. Hilft eine HRT bei einem mittelschweren klimakterischen Syndrom?
 - 2.a. Wie beeinflussen Östrogene die Gelenke?
3. Welchen Einfluss hat eine HRT bei cPA? Wird sie verschlechtert, verbessert? Ist sie eine Alternative zu MTX?
4. Welche Nebenwirkungen treten bei MTX auf?

1. Was ist eine chronische seronegative Polyarthrit (cPA)?

Bei der chronischen seronegativen Polyarthrit handelt es sich um eine Erkrankung, bei der es zu Entzündungen in vielen Gelenken kommt. Typischerweise sind kleine Gelenke betroffen, ebenso typisch ist der so genannte „symmetrische“ Befall, d. h. eine Gelenkbeteiligung auf beiden Seiten des Körpers. Im Gegensatz zu einer akuten Polyarthrit gehen die Entzündungen bei einer chronischen Polyarthrit nicht innerhalb von einigen Tagen oder Wochen zurück, sondern bleiben bestehen. Die Ursache der chronischen Polyarthrit (seronegativ und seropositiv) ist unbekannt. Gegenwärtig zählt man die chronische Polyarthrit zu den so genannten Autoimmunerkrankungen.



Dr. Anna Raggi Nüssli

2. Hilft eine HRT bei einem mittelschweren klimakterischen Syndrom?

Die schweizerische Menopausengesellschaft (SMG) empfiehlt: Jede Gabe von Östrogenen (mit oder ohne Gestagengabe), Tibolon oder Raloxifen braucht eine klare Indikationsstellung und muss den individuellen Bedürfnissen jeder einzelnen Patientin angepasst werden. Das klimakterische Syndrom ist die häufigste Indikation für eine hormonelle Substitutionsbehandlung mit einem östrogenhaltigen Präparat.

Haut- und Schleimhäute sowie Bindegewebe (Wirbelsäule) profitieren von Östrogenen. Unter einer Behandlung mit Östrogenen bessern sich auch unspezifische Gelenk- und Gliederschmerzen.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Gelenkschmerzen, Gelenksteifigkeit und allgemeine Arthralgien in der Menopause häufige Beschwerden sind, und speziell in einer populationsbasierten (sog. „cross-sectional“) Studie wurden diese Beschwerden bei bis zu 51–59 % der menopausalen Frauen gefunden [1–4]. In einer australischen, prospektiv angelegten longitudinalen Beobachtungsstudie konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass post- im Vergleich zu prämenopausalen Frauen 2× häufiger über Gelenkschmerzen und steife Gelenke klagten [5]. Eine Erklärung für diese Beobachtung ist, dass ein chronischer Östrogenmangel diese Beschwerden verursacht, deswegen kann eine östrogenhaltige HRT die Symptomatik bessern. In der „Women’s Health Initiative“- (WHI-) Studie (gestartet 1991), in der man Frauen entweder mit einer kontinuierlich-kombinierten HRT oder mit einer unopponierten Östrogentherapie und Placebo verglichen hatte, konnte man zeigen, dass eine opponierte oder unopponierte Östrogengabe zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen, vaginaler Trockenheit und Schlafstörungen sehr effizient ist. Nach 12 Monaten Therapie berichteten zudem 47 % der Frauen eine Besserung der Gelenkschmerzen und -steifigkeit, wesentlich mehr als in der Placebogruppe (38 %). Dieser Unterschied war in allen Altersgruppen statistisch signifikant [6, 7]. Demgegenüber konnte eine schwedische Studie bei Frauen zwischen 53 und 54 Jahren unter Einnahme eines Hormonpräparates gegenüber

Frauen ohne Hormonbehandlung keinen Unterschied in der Inzidenz von Arthralgien feststellen [8].

Trotz der widersprüchlichen Datenlage ist aufgrund der erheblichen Beschwerden unserer Patientin die Indikation für eine HRT gegeben. Risikofaktoren oder Kontraindikationen sind bei ihr nicht vorhanden.

2.a. Wie beeinflussen Östrogene die Gelenke?

Östrogene können bei Autoimmunerkrankungen unterschiedliche Auswirkungen haben. Sie sind wichtige Immunmodulatoren mit signifikanten Wirkungen in der Zellproliferation, in der Produktion von Zytokinen und in der Differenzierung von hämatopoetischen Zellen. Östrogene können sowohl immunstimulierend als auch immunsupprimierend wirken [9–13]. Dieser Effekt wird im Immunsystem sowohl durch den Östrogenrezeptor- α als auch durch den Östrogenrezeptor- β gelenkt [14, 15].

Östrogene können auf verschiedene Autoimmunerkrankungen unterschiedlich Effekte ausüben; eine ungünstige beim systemischen Lupus Erythematoses (SLE) und eine vorteilhafte bei cPA. Die Datenlage über die Wirkung einer Behandlung mit Östrogenen bei anderen Autoimmunerkrankungen ist beschränkt. Beim SLE können exogene Östrogene via α -Rezeptoren den Krankheitsverlauf verschlechtern und einen neuen SLE-Schub auslösen, jedoch wurde nicht unbedingt eine erhöhte Inzidenz an Schüben unter HRT beschrieben. Dennoch ist das Thromboserisiko bei HRT höher und sicher nicht zu unterschätzen. Eine Alternative zu einer östrogenhaltigen HRT ist eine Therapie mit Raloxifen, die auch präventiv gegen Osteoporose wirkt, ohne dass die Inzidenz von Schüben zunimmt [16].

3. Welchen Einfluss hat eine HRT bei cPA? Wird sie verschlechtert, verbessert? Ist sie eine Alternative zu MTX?

Die Rolle einer exogenen Behandlung mit Östrogenen ist bei cPA anders: HRT hat bei dieser Erkrankung eine positive Wirkung, ohne die Krankheit zu aktivieren. Mehrere Studien in den 1990er-Jahren konnten diesen Effekt immer wieder bestätigen [17, 18]. Andere Studien haben eine positive Wirkung auf den Krankheitsverlauf gezeigt. Erwähnenswert ist die Studie von 77 postmenopausalen Frauen mit cPA, die transdermal 50 μ g Östradiol über 6 Monate bekamen, ohne klinische Verschlechterung der Krankheit, jedoch mit besseren Gelenk- und Schmerzindizes verglichen mit der Kontrollgruppe.

Bei unserer Patientin wäre also eine Verschlechterung ihrer Grundkrankheit unter HRT nicht zu erwarten, sondern eher eine Verbesserung der Arthralgien, jedoch darf man das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung nicht unterschätzen. Frauen mit einer cPA sind bekannt für eine signifikant höhere kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [19].

4. Welche Nebenwirkungen treten bei MTX auf?

Bei Autoimmunerkrankungen wird MTX eingesetzt, um eine Überaktivität des Immunsystems zu unterdrücken bzw. zu modifizieren [20, 21]. MTX ist ein Folsäure-Antagonist (Vitamin B₉). Es hemmt kompetitiv und reversibel die Dihydrofolat-Reduktase (DHFR). Der Wirkstoff wird als Zytostatikum (Antimetabolit) eingesetzt. Wie bei anderen Zytostatika auch leiten

sich die Nebenwirkungen [22] vor allem von den hemmenden Auswirkungen auf sich schnell teilende Körperzellen ab. Sie sind jedoch sehr viel stärker bei hoch dosierter Gabe bei Tumoren als bei niedrig dosierter, manchmal langjähriger Gabe bei rheumatischen Erkrankungen.

In unserem Fall haben wir uns aufgrund der klimakterischen Beschwerden und aufgrund der Zunahme der Arthralgien für eine transdermale, sequenzielle kombinierte HRT mit 50 μ g Östradiol entschieden.

Aufgrund des erhöhten kardiovaskulären Risikos bei Frauen mit rheumatoiden Erkrankungen muss die Indikation für eine HRT begründet sein und darf nicht länger als 5 Jahre dauern. Die Prävention von Osteoporose und die mögliche Besserung der Polyarthritiden selbst müssen als sekundärer Gewinn betrachtet werden. Bei Bedarf kann eine andere gezielte Therapie gestartet werden [23].

Würde sich die Gelenksymptomatik dadurch innerhalb von 6 Monaten bei unserer Patientin nicht bessern, würden wir die Therapie mit einem Immunsuppressivum wie MTX, oder vorher sogar mit Kortison, unbedingt in Erwägung ziehen und die Indikation für die HRT jeweils neu evaluieren.

Bei der 3-monatigen Kontrolle nach Beginn der Therapie berichtete Frau D. über eine deutliche Verbesserung der allgemeinen Beschwerden und eine Abnahme der Gelenkschmerzen, aber über weiterhin perimenstruell stärkere Schmerzen. Daraufhin wurde die Dosis auf 75 μ g Östradiol erhöht. Jetzt sind alle Symptome verschwunden. Eine Therapie mit MTX wurde bis jetzt nicht gestartet.

Literatur:

1. Olaolun FM, Lawoyin TO. Experience of menopausal symptoms by women in an urban community in Ibadan, Nigeria. *Menopause* 2009; 16: 822–30.
2. Szoeki CE, Cicuttini F, Guthrie J, et al. Self-reported arthritis and the menopause. *Climacteric* 2005; 8: 49–55.
3. Obermeyer CM, Reher D, Alcalá LC, et al. The menopause in Spain: results of the DAMES (Decisions At Menopause) study. *Maturitas* 2005; 52: 190–8.
4. Chim H, Tan BH, Ang CC, et al. The prevalence of menopausal symptoms in a community in Singapore. *Maturitas* 2002; 41: 275–82.
5. Szoeki CE, Cicuttini FM, Guthrie JR, et al. The relationship of reports of aches and joint pains to the menopausal transition: a longitudinal study. *Climacteric* 2008; 11: 55–62.
6. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839–54.
7. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Obstet Gynecol 2005; 105: 1063–73.
8. Jansson C, Johansson S, Lindh-Astrand L, et al. The prevalence of symptoms possibly related to the climacteric in pre- and postmenopausal women in Linköping, Sweden. *Maturitas* 2003; 45: 129–35.
9. Nalbandian G, Kovats S. Estrogen, immunity & autoimmune disease. *Curr Med Chem Immunol Endocr Metab Agents* 2005; 5: 85–91.
10. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, et al. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089: 538–47.
11. Lang TJ. Estrogen as an immunomodulator. *Clin Immunol* 2004; 113: 224–30.
12. Cohen-Solal JF, Jeganathan V, Hill L, et al. Hormonal regulation of B-cell function and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 528–32.
13. Petri M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 412–5.
14. Shim GJ, Kis LL, Warner M, et al. Autoimmune glomerulonephritis with spontaneous formation of splenic germinal centers in mice lacking the estrogen receptor alpha gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 1720–4.
15. Bynoté KK, Hackenberg JM, Korach KS, et al. Estrogen receptor-alpha deficiency attenuates autoimmune disease in (NZB x NZW)/F1 mice. *Genes Immun* 2008; 9: 137–52.
16. Walker SE. Estrogen and autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40: 60–5.
17. Hall GM, Daniels M, Huskisson EC, et al. A randomised controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 112–6.

18. MacDonald AG, Murphy EA, Capell HA, et al. Effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis: a double blind placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 54–7.
19. Symmons DP, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 399–408.
20. Brody M, Böhm I, Bauer R. Mechanism of action of methotrexate: experimental evidence that methotrexate blocks the binding of interleukin 1 beta to the interleukin 1 receptor on target cells. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 667–74.
21. Boehm IB, Boehm GA, Bauer R. Management of cutaneous lupus erythematosus with low-dose methotrexate: indication for modulation of inflammatory mechanisms. *Rheumatol Int* 1998; 18: 59–62.
22. Schnabel A, Gross WL. Low-dose methotrexate in rheumatic disease – efficacy, side effects and risk factors for side effects. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 310–27.
23. Lateef A, Petri M. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2012; 38: J170–J176.

Korrespondenzadresse:

Dr. Anna Raggi Nüssli

Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsspital Basel

CH-4031 Basel, Spitalstrasse 21

E-Mail: araggi@uhbs.ch

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)