

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

DRUCKMANN R, RUBY J

*Individuelle Hormonsubstitution in der Menopause*

*Journal für Menopause 1998; 5 (3) (Ausgabe für Schweiz), 17-24*

**Homepage:**

**[www.kup.at/menopause](http://www.kup.at/menopause)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

**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**



# INDIVIDUELLE HORMONSUBSTITUTION IN DER MENOPAUSE

*Les études scientifiques ayant fourni une preuve non équivoque aux effets positifs d'une substitution d'oestrogène en ménopause non seulement sur les symptômes climactériques, mais aussi sur le métabolisme osseux, lipidique et cérébral [1], c'est sur les progestatifs qu'elles portent leur intérêt actuel. D'une part, une administration supplémentaire de ces hormones a permis une baisse des cas de cancer de l'endomètre. D'autre part la question de savoir si ces hormones contrarient les effets positifs des oestrogènes sur le métabolisme et si elles augmentent ou diminuent éventuellement le risque du cancer du sein, reste l'objet de controverses. Comme le montrent les résultats des études*

*actuelles, ces controverses sont justifiées, dans la mesure où chacun des progestatifs agit à sa façon sur les tissus mammaires et sur les fonctions du métabolisme. Les progestatifs sans effet sur les oestrogènes, les androgènes et sur les glucocorticoïdes n'exercent pas d'action défavorable sur l'organisme. En raison de leur action favorable sur les tissus mammaires, les progestatifs administrés en adjonction sont à recommander également chez les femmes hystérectomisées. Il est de fait qu'une adaptation exacte du traitement hormonosubstitutif au profil de risques de la patiente et à ses besoins en hormones est essentiel pour l'efficacité et l'acceptance d'un traitement à long terme.*

Nachdem die positiven Effekte einer Östrogensubstitution in der Menopause nicht nur auf die klimakterischen Symptome sondern auch auf Knochen-, Lipid- und Hirnstoffwechsel eindeutig wissenschaftlich belegt sind [1], stehen heute die Gestagene im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses. Einerseits ist es gelungen, durch die zusätzliche Gabe dieser Hormone die Häufigkeit des Endometriumkarzinoms zu senken. Andererseits wird darüber gestritten, ob diese Hormone die günstigen Stoffwechseleffekte der Östrogene antagonisieren und vielleicht das Brustkrebsrisiko erhöhen oder vermindern könnten. Diese Kontroverse hat, wie die Ergebnisse aktueller Untersuchungen zeigen, insofern ihre Berechtigung, als tatsächlich unterschiedliche Gestagene auch differenzierte Wirkungen auf das Brustgewebe bzw. verschiedene Stoffwechselfunktionen haben. Gestagene ohne Östrogen-, Androgen- bzw. Glukokortikoid-

Wirkung haben keine nachteiligen Wirkungen auf den Organismus. Aufgrund der positiven Wirkungen auf das Brustgewebe ist auch bei hysterektomierten Patientinnen die Co-Administration von Gestagenen zu empfehlen. Wesentlich für die Effizienz und Akzeptanz einer langfristigen Behandlung ist, daß die Hormonsubstitutions-Therapie genau auf das individuelle Risikoprofil der einzelnen Patientin und den Hormonbedarf abgestimmt wird.

---

## PROBLEM: LANGZEIT- AKZEPTANZ DER HORMONSUBSTITUTION

---

Daß mit einer Hormonersatz-Therapie (HRT) in der Menopause nicht nur die klimakterischen Symptome gelindert werden können, sondern die Therapie auch zusätzlich positive Einflüsse auf verschiedene Stoffwechselfunktionen hat, ist heute ein-

deutig wissenschaftlich belegt. So ist unbestritten, daß die längerfristige Behandlung mit Östrogenen einen Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen, Osteoporose und möglicherweise auch vor Morbus Alzheimer bietet. So senken Östrogene bei Frauen nach der Menopause LDL-Cholesterin und erhöhen HDL-Cholesterin, wirken vasodilatatorisch und können sogar zu einer Rückbildung bereits bestehender Gefäßveränderungen führen. Im Knochen vermindern sie die erhöhte Osteoklastenaktivität, die zu einem vermehrten Knochenabbau und damit zur Osteoporose führt.

Allerdings sind viele Frauen nicht zu einer langfristigen Anwendung der Hormone bereit, sei es aufgrund von Nebenwirkungen, verstärkten bzw. anhaltenden Blutungen oder aus Angst vor einem erhöhten Mammakarzinomrisiko [2–4]. Auswirkungen auf die Compliance hat auch die teilweise immer noch undifferenziert betriebene Verordnung von Hormonpräparaten – ohne Berücksichtigung von individuellen Bedürfnissen bzw. Risikoprofil der jeweiligen Patientin [5]. Wesentliche Voraussetzung für die Langzeit-Compliance ist daher die Individualisierung der Substitutionstherapie [6]. Neben der Abstimmung der Therapie-schemata auf die individuellen Bedürfnisse der Patientinnen sollte eine differenziertere Auswahl der Präparate erfolgen – mit Berücksichtigung des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils der verschiedenen Wirkstoffe und deren Art der Anwendung [7, 8].

## ORAL ODER TRANSDERMAL APPLIZIEREN?

Auch wenn in den letzten Jahren in den Medien vielfach die transdermale Applikation hervorgehoben wurde, ist die Langzeit-Compliance bei Patientinnen, die eine orale Substitution erhalten, immer noch besser. Die Gründe hierfür sind vielfältig: Tabletten bieten eine äußerst diskrete und zudem auch sichere Form der Applikation. Dagegen können selbst die neuen Matrixpflaster Hautirritationen verursachen und die Haftfähigkeit dieser Pflaster ist unter warmen und feuchten klimatischen Verhältnissen oft unzureichend. Bei der Wahl der Applikationsart sollten allerdings

nicht nur subjektive Präferenzen der Patientin berücksichtigt werden.

## ERSTE LEBERPASSAGE NACH ORALER EINNAHME ERMÖGLICHT POSITIVE ZUSATZEFFEKTE

Oral applizierte Östrogene führen über spezifische hepatozelluläre Effekte im Rahmen des *first pass effekt* zu einer günstigen Beeinflussung des Lipidprofils. Insbesondere der Anstieg des HDL-Cholesterins trägt zur kardioprotektiven Wirkung dieser Hormone bei. Zudem kommt es nach oraler Östrogen-Applikation zu einem Abfall des Serumspiegels von *Insulin-like Growth Factor 1*

(IGF-1), eines Wachstumshormons, das u. a. abnormales Zellwachstum stimuliert und auch für Mammakarzinom-Zellen ein potentes Mitogen darstellt [9, 10].

Weiterhin bewirken oral applizierte Östrogene über ihre hepatozelluläre Aktivität einen signifikanten Anstieg der Serum-SHBG-Spiegel. Dies hat eine vermehrte Bindung von Testosteron an SHBG (*sexual hormone binding protein*) zur Folge und damit eine Verminderung der Aktivität dieses Hormons. Eine Verringerung der Androgen-Wirkung trägt einerseits zur Prophylaxe kardiovaskulärer Risiken bei und hat zum anderen einen günstigen Effekt auf androgenbedingten Haarausfall und Hautprobleme. Eine beson-

Abbildung 1: 57 Jahre alte Patientin, sehr hohe Dichte unter kontinuierlicher Behandlung mit 2 mg Östradiol + 1 mg NETA (nach Blumenroth C).

Abbildung wegen Copyright-Bestimmungen entfernt

Abbildung 2: Dieselbe Patientin 18 Monate später nach Wechsel auf eine sequentielle Kombination mit 0,6 mg konjugierten Östrogenen + 5 mg Medrogeston: Signifikante Reduktion der Dichte. Diskrete Fibrose in der Nähe der rechten oberen Parenchymgrenze (nach Blumenroth C).

Abbildung wegen Copyright-Bestimmungen entfernt.

Abbildung 3: 73 Jahre alte Patientin. Mehr als zwei Jahre Behandlung mit einer sequentiellen Kombination aus 0,6 mg konjugierten Östrogenen + 5 mg Medrogeston (nach Blumenroth C).

Abbildung wegen Copyright-Bestimmungen entfernt.

Abbildung 4: Dieselbe Patientin nach mehreren Monaten unter kontinuierlicher Administration von 2 mg Östradiol + 1 mg NETA (nach Blumenroth C).

Abbildung wegen Copyright-Bestimmungen entfernt.

ders starke Wirkung in dieser Hinsicht scheinen konjugierte Östrogene zu haben, zum einen aufgrund der antiandrogenen Eigenschaften einiger ihrer  $17\alpha$ -Östrogen-Komponenten und zum anderen aufgrund ihres deutlich SHBG steigernden Effektes. Die oft hervorgehobene Vermeidung der ersten Leberpassage bei transdermaler Applikation ist dagegen nur bei wenigen Patientinnen von Relevanz, so zum Beispiel bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen oder bei stark erhöhten Triglyzeridspiegeln. Andererseits sollte bei Patientinnen mit hohen Serum-Cholesterin- und Lipoprotein-(a)-Spiegeln – ohne Rücksicht auf persönliche Präferenzen – oralen Hormonpräparaten wegen deren positiven Effektes auf den Lipidstoffwechsel der Vorzug gegeben werden.

## VERSCHIEDENE GESTAGENE MIT UNTERSCHIEDLICHEN EIGENSCHAFTEN

Mindestens ebenso wichtig wie die Entscheidung des geeigneten Applikationswegs ist die Auswahl der adäquaten Gestagen-Komponente. Die wesentliche gemeinsame Eigenschaft aller Gestagene ist die klinisch erwünschte dosisabhängige Proliferationshemmung und Beeinflussung der Transformation des Endometriums (Anti-Östrogenwirkung) [11]. Allerdings weisen die einzelnen Substanzen – außerhalb der Gebärmutter – hinsichtlich ihrer Wirkungen auf verschiedene Stoffwechselfunktionen sowie anderer hormoneller Partialwirkungen und der Nebenwirkungen erhebliche

Unterschiede auf. Bei der Auswahl des individuell am besten geeigneten Gestagens sollten insbesondere die unterschiedlichen, teilweise gegensätzlichen Wirkungen auf Herz-Kreislaufsystem, Lipid- und Glukosestoffwechsel, Wasser- und Elektrolythaushalt, Brustgewebe sowie die Psyche berücksichtigt werden. Da es derzeit nicht möglich ist, die sich aus den jeweiligen Partialwirkungen der verschiedenen Gestagene ergebenden Effekte auf den Organismus in ihrer vollen Komplexität zu erfassen, empfiehlt sich der bevorzugte Einsatz von Gestagenen, mit einem rein gestagenen Partialwirkungsprofil, das dem des natürlichen Progesteron am nächsten kommt. Von den derzeit verfügbaren synthetischen Gestagenen erfüllen diese Forderung lediglich Dydrogesteron und Medrogeston.

Gestagene mit androgener  
Partialwirkung

Die Abkömmlinge des 19-Nortestosteron, wie Norethisteron und dessen Pro-Drugs Norethisteronacetat und Lynestrol besitzen starke antigonadotrope und deutliche metabolische Effekte. Norethisteron hat eine intrinsische Östrogen-Wirkung und wird im Organismus in einem geringen Ausmaß zu Ethinylöstradiol metabolisiert. Mit diesen Eigenschaften ließen sich die häufig unter der Behandlung mit diesem Gestagen auftretenden Mastodynien und Ödeme sowie die oft in der Mammographie bei Norethisteronverwenderinnen beobachtete Dichte-Zunahme des Brustgewebes erklären, was die Mammographiediagnostik erschweren kann (Abb. 1–4) [12].

Zudem antagonisiert die androgene Wirkung einige vorteilhafte Effekte oral applizierter Östrogene auf die Lipid- und IGF-1-Spiegel. Andere Gestagene mit androgener Wirkung, speziell Levonorgestrel, vermindern die Insulin-Sensitivität der Zellen, was zu einer relativen Insulin-Resistenz führen kann. Im Gegensatz zu den anderen 17-Hydroxyprogesteron-Derivaten (Medrogeston, Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat) besitzt Medroxyprogesteronacetat (MPA) ebenfalls eine deutliche androgene Wirkung und ungünstige Effekte auf den Glukose-Metabolismus.

Gestagene mit antiandrogener  
Partialwirkung

Eine signifikante anti-androgene Wirkung weisen Chlormadinonacetat und – noch stärker ausge-

prägt Cyproteronacetat – auf, was einen günstigen Einfluß auf androgenbedingte Hautprobleme hat. Medrogeston, ein weiterer Abkömmling des 17-Hydroxyprogesterons, antagonisiert nicht die positiven Effekte der Estrogene auf die Lipide und beeinflusst auch nicht den Glukosestoffwechsel. Aufgrund seiner fehlenden androgenen Wirkung ist Medrogeston im allgemeinen gut verträglich und verursacht keine Stimmungsschwankungen und Libido-Probleme, wie sie gelegentlich unter Chlormadinon- bzw. Cyproteronacetat zu beobachten sind.

Natürliches Progesteron und sein  
synthetisches Isomer

Das fast vollständige Fehlen von zentralnervösen Nebenwirkungen ist neben der Lipid- und Stoffwechselneutralität eine der wesentlichsten Eigenschaften von Dydrogesteron. Im Gegensatz zum oral applizierten, mikronisierten natürlichen Progesteron verursacht das Progesteron-Isomer Dydrogesteron nach oraler Verabreichung keine Müdigkeit und entfaltet keine glukokortikoidähnliche Wirkungen. Wegen seiner Lipid- und Stoffwechselneutralität und des Fehlens negativer psychotroper Wirkungen kann Dydrogesteron als Gestagen der ersten Wahl für die Anwendung in der Menopause empfohlen werden.

Ovulationshemmende Wirkung  
unter antigonadotroper Dosierung

Unter normaler Dosierung ist mit dem Gestagen Dydrogesteron eine Ovulationshemmung nicht möglich. Ist während einer Übergangsphase in der Perimeno-

pause eine ovulationshemmende Wirkung erwünscht, sollte 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron-Derivaten wie Medrogeston, Cyproteron- oder Chlormadinonacetat in antigonadotrop wirksamer Dosierung der Vorzug gegeben werden.

---

GESTAGENE UND  
MAMMAKARZINOM-RISIKO

---

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung und die zweithäufigste Todesursache bei Frauen. Obwohl das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken in den USA von ca. 1:10 Mitte der 70er Jahre auf 1:8 zu Beginn der 90er Jahre gestiegen ist, war in dieser Zeit kein Anstieg der Mortalität als Folge von Mammakarzinom-Erkrankungen zu verzeichnen [13]. In Europa sind im Vergleichszeitraum die Inzidenzen etwas niedriger, wobei ebenfalls ein deutlicher Anstieg zu beobachten ist. Vermutlich ist der eigentliche Grund für den steilen Inzidenzanstieg das vermehrt durchgeführte Mammographie-Screening, das zu einer früheren Erfassung von Mammakarzinomen führte.

Widersprüchlich wird die Frage beantwortet, ob die im Rahmen einer HRT zusätzlich zu Östrogenen verabreichten Gestagene einen Einfluß auf das Mammakarzinom-Risiko haben. Grund hierfür sind die äußerst unterschiedlichen Resultate verschiedener Untersuchungen. Während in einigen Untersuchungen mit der Gestagen-Anwendung ein erhöhtes Risiko assoziiert wurde, zeigen andere Studien unter kombinierter Östrogen/Gestagen-Substitution gegenüber

Abbildung 5: Konzentrationsabhängiger Einfluß von Medrogeston auf die Sulfatase-Aktivität in hormonsensiblen MCF-7 und T-47D Mammakarzinomzellen (nach Pasqualini J. R.)

Abbildung wegen Copyright-Bestimmungen entfernt.

Abbildung 6: Konzentrationsabhängiger Einfluß von Medrogeston auf die 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Aktivität in hormonsensiblen MCF-7 und T-47D Mammakarzinomzellen (nach Pasqualini J. R.)

Abbildungen wegen Copyright-Bestimmungen entfernt.

alleiniger Östrogen-Behandlung keine Risikoerhöhung. Die unterschiedlichen Ergebnisse, zu denen man sowohl im Rahmen experimenteller als auch klinisch-epidemiologischer Studien gekommen ist, lassen sich u. a. auf die Vielfalt der Studiendesigns und die Art des verwendeten Gestagens zurückführen. So wurde in einer Untersuchung festgestellt, daß einige 19-Nortestosteron-Derivate wie Norgestrel oder Gestoden das Wachstum von Mammakarzinom-Zellen durch einen über den Östrogenrezeptor vermittelten Mechanismus stimulieren [14]. Während sich Medroxyprogesteronacetat gegenüber Mammakarzinom-Zellen neutral verhält, hemmt Nomegestrol das Wachstum dieser Zellen. Medro-

geston reduziert in den Mammakarzinom-Zellen die Biosynthese von Östradiol durch Inhibierung der Enzyme Sulfatase und 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase. Daraus läßt sich eine Inhibierung des Wachstums von Mammakarzinom-Zellen durch Medrogeston ableiten.

Die „Nurses Health Study“ und eine weitere aktuelle, in den USA durchgeführte Studie ergab, daß die Co-Administration eines leicht androgen wirksamen Gestagens (Medroxyprogesteronacetat) im Vergleich zu einer alleinigen Östrogen-Substitution das Mammakarzinom-Risiko nicht beeinflusst [15]. Dagegen deuten Studien aus skandinavischen Ländern, wo häufig Gestagene mit androgener Partialwir-

kung (z. B. Norgestrel, Norethisteronacetat) in hoher Dosierung eingesetzt werden, auf ein erhöhtes Risiko hin [16]. In Frankreich wiederum, wo Gestagene seit ca. 20 Jahren in großem Umfang verordnet werden, läßt sich keine Zunahme der Inzidenz von Mammakarzinomen feststellen. Die Risikowahrscheinlichkeit für diese Erkrankung liegt immer noch unverändert bei 1:8. Es werden hier vornehmlich Gestagene verordnet, die frei von androgenen bzw. estrogenen Restwirkungen sind (z. B. Dydrogesteron, mikronisiertes Progesteron, Chlormadinonacetat, Medrogeston). Die derzeit vorliegenden Daten geben keinen Anlaß zu der Vermutung, daß Gestagene generell zu einem Anstieg der Mammakarzinom-

Inzidenz beitragen können [17]. Experten sind sich heute darüber einig, daß Gestagene – unter Berücksichtigung der klassischen Kontraindikationen – zusätzlich zu Östrogenen verordnet werden sollten.

Progesteron-Mangel verursacht dystrophes Altern der Brust

Immer noch unterschätzt sind die Auswirkungen, die eine länger dauernde Luteal-Insuffizienz, d. h. das Fehlen des natürlichen Einflusses des Progesterons auf das Gewebe der Brust hat. Infolge der kontinuierlichen Wiederholung des physiologischen weiblichen Zyklus kommt es im Lauf der Zeit zu einer fibroplastischen Involution der Brust und einem graduellen Verlust an Drüsengewebe. Dagegen führt die Wiederholung irregulärer, durch eine Imbalance der Östrogen- und Progesteron-Sekretion verursachter Stimuli zu einem dystrophischen Alterungsprozeß des Brustgewebes und dem Auftreten spezifischer krankhafter Veränderungen. Infolge mitotischer Stimulation entstehen Adenome und Fibroadenome, während wiederholt auftretende ödematöse Zustände zu einer reaktiven Sklerose des Bindegewebes führen. Solche mit Dysplasien verbundenen Mastopathien müssen als Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms angesehen werden. Und tatsächlich ist die Mammakarzinom-Inzidenz bei Patientinnen, die solche Veränderungen in der Anamnese aufweisen, um das Drei- bis Vierfache erhöht.

Bei Auftreten von Mastodynien oder Ödemen, die mit einer

relativen Östrogen-Dominanz einhergehen können, ist daher eine entsprechende Anpassung der Hormonsubstitutionsherapie angezeigt. Zunächst sollte die Östrogendosis reduziert werden und im zweiten Schritt sollte dann, falls Gestagene mit Östrogen-Aktivität verwendet wurden, die Gestagen-Komponente ausgetauscht werden. Aufgrund seiner leichten Anti-Mineralokortikoid-Wirkung ist bei Auftreten von Ödemen in Verbindung mit einer Luteal-Insuffizienz speziell Dydrogesteron zu empfehlen.

Aufgrund dieser Erkenntnisse wird deutlich, daß den Gestagenen bei der Behandlung bzw. der Prävention der Mastodynie und in einem gewissen Ausmaß sogar auch als Schutzfaktor vor der Entstehung eines Mammakarzinoms eine besondere Rolle zukommt.

---

INDIVIDUALISIERUNG DER HRT-  
BEHANDLUNG NACH MASS

---

Um die Bereitschaft der Patientinnen für eine langfristige Substitutionstherapie zu fördern, ist es erforderlich, die Dosierung der einzelnen Hormonkomponenten und das Applikationschema oft mehrfach im Lauf der Behandlung – nach individuellem Bedarf und Verträglichkeit anzupassen. Generell wird sich die Therapie in der Prämenopause deutlich von der in der späten Postmenopause unterscheiden [18].

Prämenopause

Die Beschwerden des beginnenden Klimakteriums sind seltener

von einem Östrogen-Mangel als vielmehr von einem relativen Östrogenüberschuß bzw. einem Progesteron-Defizit als Folge der Luteal-Insuffizienz geprägt. Klinische Hinweise darauf sind Ödembildung, Gewichtszunahme, Mastalgien sowie Zyklusstörungen. Das Gestagen-Defizit kann in diesen Fällen durch alleinige Gestagen-Gabe oder eine gestagendominierte kombinierte Behandlung ausgeglichen werden. Die Behandlung mit einem Standard-Kombinationspräparat führt in solchen Fällen zu Blutungsstörungen und Endometriumhyperplasien.

Späte Menopause-Vermeidung von Blutungen

Entzugsblutungen unter einer Hormon-Substitutions-Therapie sind für Frauen in der Postmenopause häufig Grund für einen Abbruch der Behandlung [19]. Durch die ununterbrochene, kombinierte Einnahme von Östrogenen und Gestagenen kann bei Patientinnen, die sich bereits seit einiger Zeit in der Menopause befinden, nach einigen Monaten dauerhaft das Auftreten von Abbruchblutungen verhindert werden [20, 21]. Hierfür stehen Präparate mit fixer Hormonkombination zur Verfügung. Eine individuelle Östrogen- und Gestagen-Dosis erlaubt jedoch auch bei kontinuierlicher Hormonsubstitution eine bessere Adaptation an die individuellen Bedürfnisse [22]. Eine Hormonsubstitution ohne das Auftreten von Abbruchblutungen ist auch mit dem alternierenden Einnahmeschema möglich. Bei dieser Therapieform folgt jeweils auf eine 1- bzw. 3tägige kombinierte Östrogen/Gestagen-Gabe eine

1- bzw. 3tägige reine Östrogen-Phase [23].

## METRORRHAGIE UNTER EINER HRT

Treten unter einer Hormonsubstitution vermehrt Zwischenblutungen auf, kann das Einnahmeschema wie folgt verändert werden:

- Zusätzliche niedrigdosierte Östrogen-Zufuhr in der Zyklusmitte,
- Verlängerung der Gestagenphase, oder
- stufenweise Anhebung der Östrogen-Dosis während des Zyklus.

## MASTODYNIE ODER ÖDEME UNTER EINER HRT

Ursache eine Mastodynie kann ein Progesteron-Mangel oder ein relativer Östrogen-Überschuß sein, eine Hormon-Imbalance, die u. a. bei der Verwendung von Gestagenen mit Östrogen-Aktivität zu beobachten ist. Ödeme können sich auch unter der Behandlung mit Gestagenen mit mineralokortikoider Wirkung entwickeln. Zum Ausgleich der Hormon-Imbalance wird im ersten Schritt die Östrogen-Dosis verringert. Im zweiten Schritt erfolgt der Austausch der Gestagen-Komponente. Wegen seiner schwach ausgeprägten anti-mineralokortikoiden Wirkung und fehlender östrogenen Wirkung ist Dydrogesteron das Gestagen der Wahl [18, 24].

## STIMMUNGSSCHWANKUNGEN BZW. MÜDIGKEIT WÄHREND DER GESTAGEN-PHASE

Treten während der Gestagen-Phase vermehrt Müdigkeit, Antriebsarmut bzw. Verstimmungszustände auf, empfiehlt sich der Austausch der Gestagen-Komponente. Dydrogesteron hat nur eine schwache Wirkung auf die Rezeptoren des ZNS und ist somit weitgehend frei von zentralen Begleiteffekten.

## DIFFERENZIERTER GESTAGEN-AUSWAHL ENTSCHEIDEND FÜR LANGFRISTIGEN NUTZEN DER HRT

Nach der Analyse aller experimentellen und epidemiologischen Studien kann der Schluß gezogen werden, daß die Gestagene bei differenziertem Einsatz – d. h. der bevorzugten Verwendung von Gestagenen ohne Estrogen-, Androgen- und Glukokortikoid-Wirkung – und bei Beachtung der klassischen Kontraindikationen keine nachteiligen Wirkungen auf den Organismus haben. Aufgrund der Wirkung auf das Gewebe der Brust ist sogar auch bei Hysterektomierten die Co-Administration von Gestagenen zu empfehlen. In der Regel beginnt die klimakterische Periode mit einer Luteal-Insuffizienz, d. h. einem Progesteron-Mangel. Daher sollte zu diesem Zeitpunkt die Auswahl des geeigneten Gestagens mit großer Sorgfalt erfolgen, um Nebenwirkungen zu vermei-

den, die dazu führen können, daß die Patientin die Therapie nicht weiterführt. Aus heutiger Sicht ist die Hormonsubstitution eher als Gestagen-Substitution mit zusätzlicher, möglichst niedrig dosierter Östrogengabe zu verstehen. Dabei sollten Gestagene ohne androgene oder östrogene Restwirkung bevorzugt werden, um eine Antagonisierung der vorteilhaften Östrogen-Effekte auf das Herz-Kreislauf-System und die Stimulierung des Brustgewebes zu verhindern [7].

## Literatur

1. Grady D et al. Hormone therapy to prevent diseases and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016–37.
2. Coope J et al. Can we improve compliance with long term HRT? *Maturitas* 1992; 15: 151–8.
3. Mimoun S. Les raisons psychologiques de l'abandon du traitement de la ménopause. *Reproduction Humaine et Hormone* 1994; 2: 95–101.
4. Wren BG et al. Compliance with hormonal replacement therapy. *Maturitas* 1991; 13: 17–21.
5. Lopes P. Comment améliorer l'observance du traitement hormonal substitutif de la ménopause. *Rev Fr Gynecol Obs* 1993; 88 (2): 55–62.
6. Birkhäuser M. In: Rosenbaum H (ed.). *La ménopause, conférence européenne de consensus*. Paris, 1996.
7. Druckmann R, Ruby J. HRT treatment in menopause – it's time to a more differentiated approach. IV. European Congress on Menopause. *Abstract Book* 1997; 11: FC 1–8.
8. Haarbo J et al. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism* 1991; 40: 1323–6.
9. Campagnoli C, Biglia N et al. Androgenic progestins oppose the decrease of insulin-like growth factor I serum level

**Dr. med. René Druckmann**

Geboren 1945 in Nizza, Frankreich. 1972 Medizinisches Staatsexamen und Promotion zum Dr. med. in München, Deutschland. 1973–1980 Facharztausbildung in Gynäkologie und Geburtshilfe an der 1. Universitätsfrauenklinik München (Chefarzt: Prof. Dr. Josef Zander). 1981–84 Studien- und Forschungstätigkeit in Grenoble, Paris und Stockholm (Gynäkologische Endokrinologie). 1984 Niederlassung in einer gynäkologischen Praxis in Nizza, Frankreich. 1985 Gründung des 1. privat betriebenen IVF-Zentrums in Frankreich „Anen“ Nizza. 1991 Gründung des A.N.E.M.O.-Menopausen Zentrums in Nizza, Frankreich. Seit 1992 Co-Direktor einer Privatklinik in Nizza, Frankreich.

Mitglied mehrerer medizinischer Fachgesellschaften, Verfasser zahlreicher Publikationen und Buchbeiträge, Vorträge und Vorsitzfunktion auf nationalen und internationalen Kongressen.

**Korrespondenzadressen:**

Dr. med. René Druckmann  
Anemo-Menopausen-Zentrum  
F-06000 Nizza, 12 Rue de France



**Dr. med. Jochen Ruby**

Geboren 1961 in Aspach-Großaspach, Deutschland 1986 Medizinisches Staatsexamen und Promotion zum Dr. med. an der Universität Ulm/Donau, Deutschland. 1992 Erwerb der ärztlichen Zusatzbezeichnung „Naturheilverfahren“. 1988–1993 Facharztausbildung in Gynäkologie und Geburtshilfe am KKH Balingen, Deutschland (Chefarzt: Dr. Tibor Horvath) und am KKH Backnang, Deutschland (Chefarzt: Dr. Karl Reinald Baum). 1993–1994 Freiberufliche Tätigkeit in einer gynäkologischen Gemeinschaftspraxis in Winnenden. Seit 1995 Abteilungsleiter im Bereich „Gynäkologie“ der Solvay Arzneimittel GmbH in Hannover, Deutschland.

Mitherausgeber der Fachzeitschrift „Menopause-Praxis“. Verfasser mehrerer Publikationen, Mitglied in mehreren medizinischen Fachgesellschaften.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. med. Jochen Ruby  
Frauenarzt, Naturheilverfahren  
D-30625 Hannover, Steimbker Hof 1A



induced by conjugated estrogens in postmenopausal women. Preliminary report. *Maturitas* 1994; 19: 25–31.

10. Campagnoli C et al. Modifications in serum IGF-I level induced by HRT and breast risk. IV. European Congress on

Menopause. Abstract Book 1997; 71: S22–1.

11. Wyss HJ. Oestrogene und Gestagene und ihre Anwendung. In: Keller PJ (ed.). *Menopause*. Bähler-Verlag, Bern 1995; 111–66.

12. Blumenroth C. HRT and breast imaging. IV. European Congress on Menopause. Abstract Book 1997; 71: S22–4.

13. Stanford et al. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995; 274: 137–42.

14. Catherino WH et al. Norgestrel and gestodene stimulate breast cancer cell growth through an oestrogen receptor mediated mechanism. *Br J Cancer* 1993; 67: 945–52.

15. Colditz et al. The use of oestrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589–93.

16. Person I et al. Cancer incidence and mortality in estrogen and estrogen-progestin replacement therapy – long term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996; 67: 327–32.

17. Sitruk-Ware R. Les progestatifs ont-ils des inconvénients? *Contracept Fertil Sex* 1997; 25: 352–7.

18. Druckmann R. Die therapeutische Betreuung der Frau in der Menopause. *Menopause-Praxis* 1997; 2: 33–40.

19. Lorrain I et al. Peri- and postmenopausal bleeding. In: *Comprehensive management of menopause*. Springer Verlag New York 1994; 229–45.

20. Rozenbaum H et al. Pourquoi la majorité des femmes ne se traite pas? Avantage des traitements sans règles. *Reproduction Humaine et Hormone* 1992; 4: 595–604.

21. Rozenbaum H. Hormonothérapie substitutive sans hémorragie de privation. *Reproduction Humaine et Hormone* 1990; 2: 9–13.

22. Rozenbaum H. Posologie modérée d'oestrogènes en hormonothérapie substitutive. *Reproduction Humaine et Hormone* 1996; 9 (3).

23. Casper RF. Prevention of bleeding with HRT: Rationale for estrogen with interrupted progestin. *Eur Menopause J* 1995; 2: 6–9.

24. Druckmann R. Die Rolle der Gestagene in der Pubertät und Adoleszenz. *Zentralbl Gynakol* 1997; 119, 25–33.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## 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](#)