

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

VAN DE WEIJER PHM, BARENTSEN R
*Östrogene, Gestagene und die Inzidenz und Akzeptanz vaginaler
Blutungen*

*Journal für Menopause 2000; 7 (Sonderheft 3) (Ausgabe für
Deutschland), 22-25*

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

ÖSTROGENE, GESTAGENE UND DIE INZIDENZ UND AKZEPTANZ VAGINALER BLUTUNGEN

EINLEITUNG

Trotz der überzeugend belegten zahlreichen günstigen Wirkungen der Östrogentherapie auf die Gesundheit und das Wohlbefinden der Frau im Klimakterium und in der Postmenopause [1, 2], schrecken viele Frauen vor einer Östrogentherapie zurück, weil sie unangenehme Nebenwirkungen fürchten. Als eines der großen Hindernisse der langfristigen Therapie-treue mit der Östrogenbehandlung gilt das Auftreten (erneuter) Vaginalblutungen [3]. Dies ist verständlich, weil in der Postmenopause mit einer Amenorrhoe zu rechnen ist, was von den meisten Frauen begrüßt wird [3]. Bei jeder Verabreichung von Östrogen und Gestagen ist – unabhängig von der Therapieindikation – das erneute Auftreten von Vaginalblutungen zu erwarten. Der Blutungstyp hängt dabei vor allem vom Therapie-regime ab. Bei kontinuierlicher, täglicher Östrogengabe und zyklischer Verabreichung von Gestagen über 10–14 Tage pro Behandlungszyklus entsteht in den meisten Fällen eine „termingerechte“ Blutung gegen Ende der kombinierten Östrogen-Gestagen-Phase. Dies wird generell als Gestagen-entzugsblutung verstanden, d. h., Gestagen gilt als entscheidender Faktor für die Blutungsereignisse unter der sequentiellen kombinierten Hormonsubstitutionstherapie (Hormone Replacement Therapy, HRT). Um diese zyklische Gestagenentzugsblutung zu vermeiden, können Östrogen und Gestagen kontinuierlich verabreicht werden. Dies führt zur Atrophie des Endometriums. Allerdings muß diese Endometriumatrophie als Erklärung für zwei ganz unterschiedli-

che klinische Aspekte herhalten, nämlich zum einen für die Tatsache, daß eine Amenorrhoe vorliegt (also keine Blutung stattfindet), zum anderen soll dies aber auch der Grund dafür sein, daß es zu Durchbruchblutungen kommt. Daraus ist nur zu schließen, daß wir noch zu wenig wissen über die Mechanismen, die an endometrialen Blutungen mitwirken. Es wäre durchaus denkbar, daß es gar keinen Zusammenhang zwischen dem histologischen Zustand des Endometriums und der Blutungsinzidenz gibt. Trotzdem wird auch bei der kontinuierlichen kombinierten Substitution von Östrogen und Gestagen angenommen, daß Gestagen entscheidend für die Blutungen sei. Hier sei allerdings daran erinnert, daß es nicht das Ziel der Kombination von Gestagen mit Östrogen ist, Blutungen auszulösen, sondern daß dadurch eine durch Östrogen induzierte ungezügelter Endometriumproliferation, die zu histopathologischen Veränderungen führen kann, verhindert werden soll [4].

Müssen Blutungen also als Nebenwirkung in Kauf genommen werden, damit das Endometrium geschützt ist? Da die Behandlung mit Östrogen + Gestagen durch Dosisanpassung bzw. durch Wechsel des Präparats oder des Zeitrahmens der Verabreichung gesteuert werden kann, ist es durchaus möglich, Blutungen weitgehend zu vermeiden.

ROLLE VON GESTAGEN IM BLUTUNGSPROZESS

Das klassische Konzept des Auftretens nichtpathologischer Vaginalblutungen war immer

gestagenorientiert und basiert auf dem physiologischen Ablauf des Menstruationszyklus, da nach Aufsättigung des Endometriums durch Östrogen erst dann eine Menstruationsblutung auftritt, wenn die Gestagenwirkung entzogen wird. Generell kommt es innerhalb weniger Tage nach dem Gestagenentzug zu einer Blutung, unabhängig davon, ob Östrogen weiter zugeführt wird. Wenn Östrogen abgesetzt und Gestagen fortgesetzt wird, kommt es generell nicht zur Blutung. Dieses klassische Konzept des Gestagenentzugs als dem zentralen Mechanismus der Blutungsauslösung dient auch als Erklärung der Blutung in der „pillenfreien“ Woche der oralen Kontrazeption bzw. der periodischen termingerechten Blutung unter der sequentiellen kombinierten HRT. Man nimmt an, daß die Rolle von Gestagen im Blutungsprozeß während des Menstruationszyklus nicht auf sekretorischen Veränderungen der Endometriumdrüsen und des Stromas beruht, sondern daß eine Aktivierung bzw. Down-Regulation lokaler (autokriner und parakriner) Prozesse im Endometrium stattfindet, deren konzertierte Aktion schließlich zum Abstoßen von Gewebe und Gefäßen, d. h. zur Blutung führt (Abb. 1).

In Studien der sequentiellen kombinierten HRT hatte der Gestagen-Dosierungsbereich offenbar keine Auswirkungen auf das Blutungsmuster. Keine der untersuchten Gestagendosierungen beeinflusste die Blutungsdauer oder das Auftreten von Zwischenblutungen bzw. den Schweregrad der Blutungen [6–8]. Der einzige Parameter, bei dem ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Gestagendosis gefunden wur-

de, war der Tag des Blutungsbeginns: nach höheren Gestagendosen setzte die Blutung erst später im Zyklus ein. Im Widerspruch zum Konzept der normalen Menstruation kommt es unter den vorgenannten Bedingungen aber nicht bei allen Frauen zu Blutungen, und sofern eine Blutung auftritt, findet sie nur bei einem kleinen Prozentsatz der Frauen (15 %) tatsächlich nach dem Entzug von Gestagen statt. Dies bedeutet, daß es sich in mehr als 85 % der Fälle nicht um eine „Gestagenentzugsblutung“, sondern um eine Durchbruchblutung handelt (Abb. 2).

Diese wissenschaftlichen Daten zeigen, daß das Blutungsmuster unter der sc-HRT nicht allein durch den „Gestagenentzug“ erklärt werden kann. Wahrscheinlich gibt es andere Faktoren, die die vermutete Rolle von Gestagen im Blutungsprozeß modulieren.

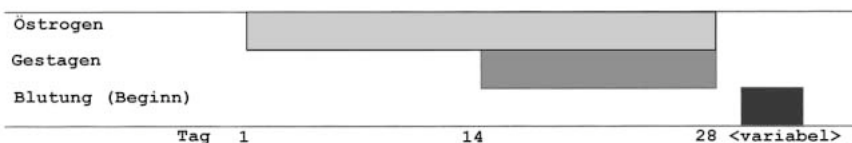
ROLLE VON ÖSTROGEN IM BLUTUNGSPROZESS

Wenn postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus ausschließlich Östrogen verabreicht wird, kommt es im ersten Jahr der Therapie bei 30–70 % der Frauen (in Abhängigkeit von der Östrogendosierung) zu mindestens einer Durchbruchblutung. Offensichtlich provoziert Östrogen diese Blutung, deren Mechanismus unklar ist (kumulativer Effekt der Östrogendosis auf parakrine Faktoren oder disintegrierendes, unzureichend gefestigtes Endometrium). Wenn in der sequentiellen kombinierten HRT von der Östrogen-Standarddosis (2 mg) auf die niedrige Dosis (1 mg) umgestellt wird, sinkt die Blutungsinzidenz pro Zyklus signifikant [9]. Diese Wirkung der Östrogendosis auf die Blutungsinzidenz bestätigte sich in klini-

schen Prüfungen der kontinuierlichen kombinierten Verabreichung von Östrogen und Gestagen [10, 11]. Bei höheren Östradiol-Serumkonzentrationen kommt es häufiger zu Blutungen. Offenbar dient Östrogen im normalen Menstruationszyklus lediglich dazu, eine ausreichende Menge von Gestagenrezeptoren zu bilden, während es im Blutungsprozeß im Rahmen der kombinierten HRT entscheidend für diesen Prozeß ist.

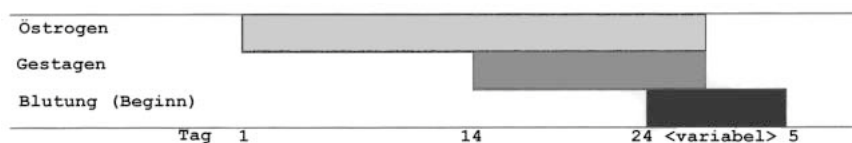
Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen liegt auf der Hand. Vaginalblutungen, vor allem schwere, unregelmäßige oder unbehandelte Blutungen, wirken sich nachteilig auf die Akzeptanz der Therapie durch die Patientin aus. Solange die Mechanismen und die Ätiologie der Endometriumblutungen unter der Östrogentherapie nicht geklärt waren, konnte der Arzt nur wenig tun, um solche Probleme zu lösen. Am einfachsten schien es, der Patientin den Abbruch der Behandlung zu empfehlen und die schlechte Compliance den Blutungen zur Last zu legen. Heute kann gehandelt werden, denn die Anpassung (Reduzierung) der Östrogendosis verhindert Blutungen.

Abbildung 1: Durch Gestagenentzug induzierte Blutungen (klassische Therapie)



Fazit
- Gestagenentzug ist die Schlüsselfunktion für den Beginn der Blutung
- Die Blutungen treten meistens innerhalb weniger Tage nach dem Gestagenentzug auf

Abbildung 2: Gestagene und Blutungen bei der sequentiell-kombinierten HRT



Fazit
- Die meisten Blutungen beginnen vor dem eigentlichen Gestagenentzug
- Blutungen treten nicht immer nach Gestagenentzug auf
- Hohe Gestagendosis bedingt einen späteren Blutungsbeginn

AKZEPTANZ VON HRT-INDUZIERTEN BLUTUNGEN DURCH DIE PATIENTIN

Die Einstellung der Frau gegenüber Vaginalblutungen wird durch viele Faktoren beeinflusst, z. B. durch ihr individuelles Empfinden beim (erneuten) Auftreten von Blutungen, ihre persönlichen Hygienegewohnheiten und durch den Vergleich mit früheren Blutungen

Peter van de Weijer, MD, PhD

Peter van de Weijer ist seit 1995 gynäkologischer Konsiliar am ZCA-Zentralklinikum in Apeldoorn (Niederlande). Sein Medizinstudium an der Universität Amsterdam (Niederlande) schloß er 1975 mit der Approbation ab. Nach einer Tätigkeit als Allgemeinmediziner in Amsterdam absolvierte er eine zweijährige Weiterbildung in Tropenmedizin am Königlichen Tropen-Institut in Amsterdam. Danach arbeitete er vier Jahre lang als leitender Medical Officer am Dareda District Hospital in der Hanang-Region in Tansania, Ostafrika. Nach seiner Rückkehr in die Niederlande begann er 1985 mit der Weiterbildung in Gynäkologie und Geburtshilfe am Akademischen Zentrum für Medizin in Amsterdam und erhielt 1990 die Anerkennung als Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe. Als Mitarbeiter der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe des Klinikums der Freien Universität Amsterdam war er Mitbegründer des Menopause-Forschungsprojekts „Die Frau im Alter“. Sein wissenschaftliches Hauptinteresse gilt Themen in Zusammenhang mit der Menopause. Thema seiner Promotion waren Endometriumb Blutungen und Hormonsubstitutionstherapie (HRT). 1988 wurde er außerordentlicher Professor für Krankenhaus-Management im Trainingsprogramm für Tropenmedizin am Königlichen Tropen-Institut. 1992 und 1993 fungierte er als Gastdozent im Weiterbildungsprogramm des Instituts für Gesundheitspolitik und -management an der Medizinischen Fakultät der Erasmus-Universität Rotterdam.

Dr. van de Weijer ist Schriftführer der niederländischen HRT-Netzwerk-Stiftung und Mitglied des Vorstands der niederländischen Menopause-Sektion. Als renommierter Autor zahlreicher wissenschaftlicher Veröffentlichungen und Mitautor mehrerer Fachbücher wurde er in den Wissenschaftlichen Beirat von drei Fachzeitschriften berufen. Er ist ein hochgeschätzter Referent und Planer von Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen.

Korrespondenzadresse:

*P. van de Weijer, MD, PhD
B & W v.o.f.
Barentsen & van de Weijer
Sparrenlaan 21
NL-7313 AT Apeldoorn*



der HRT die Unannehmlichkeiten durch Blutungen überwiegen.

Ein regelmäßiges Blutungsmuster unter der sequentiellen kombinierten HRT hat für die Patientinnen große Bedeutung. Dies wird vor Beginn der Therapie von den meisten Frauen geäußert, und diese Ansicht ändert sich auch unter der HRT kaum. Als weniger wichtig gelten ein mäßiger Blutverlust oder eine kurze Dauer der Blutung. Bei jeder sequentiellen kombinierten HRT sollte daher eine gute Zykluskontrolle angestrebt werden, wobei es allerdings keine Beeinträchtigung der Unbedenklichkeit geben darf.

Es überrascht nicht, daß Vaginalblutungen ein Tabuthema sind. Durch kulturelle, religiöse und soziale Traditionen ist die Vaginalblutung/Menstruation mit einem mehr oder weniger starken Stigma behaftet. Auch aus medizinischer Sicht werden Blutungen in der Postmenopause vor allem als mögliches Krebs-Warnzeichen gesehen, infomiierte postmenopausale Frauen werden deshalb beim Auftreten einer Blutung den Arzt aufsuchen. Es kann für die Frau verwirrend sein, wenn der Arzt dann sagt, daß Blutungen in der Postmenopause durchaus auch normal sein können und nichts Beunruhigendes sind. Alle diese Faktoren wirken sich auf die Therapietreue aus.

Dies verdeutlicht, daß sich der Arzt immer wieder beratend, aufklärend und motivierend für seine Patientinnen unter HRT engagieren muß.

(Menstruation, unter oralen Kontrazeptiva oder der HRT). Daher kann nur die Frau selbst ihr Blutungsmuster beurteilen. Bei Verwendung standardisierter Fragebögen zeigte sich, daß die meisten Frauen (> 80 %) das Ausbleiben der Menstruation in der Menopause begrüßen. Dies spricht

aber nicht unbedingt dagegen, daß erneute Blutungen unter der HRT durchaus akzeptiert werden. Die Akzeptanz der erneuten Blutungen unter der HRT ist sogar sehr hoch (> 90 %), wenn auch nicht ohne Wenn und Aber. Blutungen werden dann akzeptiert, wenn die erlebten und vermuteten Vorteile

Literatur:

1. te Velde EP, Leusden van HAIM. Hormonal treatment for the climacteric: alleviation of symptoms and prevention of postmenopausal disease. *Lancet* 1994; 343: 654–8.
2. American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1038–41.
3. Van de Weijer PHM, Barentsen R, Kenemans P. Women's expectations and acceptance of cyclic induced HRT bleeds. *Maturitas* 1998; 30: 257–63.
4. Grady DG, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304–13.
5. Tabibzadeh S. The signals and molecular pathways involved in human menstimation, a unique process of tissue destruction and remodelling. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 77–92.
6. Burch DJ, Spowart KJM, Jesinger DK, Randall S, Smith SK. A dose- ranging study of the use of cyclical dydrogesterone with continuous 17 β -oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 243–8.
7. van de Weijer PHM, Mol M, Biesheuvel E. Vaginal bleeding patterns during sequential regimens of oestradiol and dydrogesterone. *Eur Menopause J* 1995; 4: 9–16.
8. Archer DF, Pickar JH, Bottighoni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 686–92.
9. van de Weijer PHM, Scholten P, van der Mooren MJ, Barentsen R, Kenemans P. Bleeding patterns and endometrial histology in postmenopausal women taking low dose, sequential combined estradiol and dydrogesterone. *Climacteric* 1999; 2: 101–9.
10. van de Weijer PHM, Barentsen R, de Vries MH, Kenemans P. Relationship of estradiol levels to breakthrough bleeding during continuous combined hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 551–7.
11. Archer DF, Dorin MH, Heine W, Nanavati N, Arce JC. Uterine bleeding in postmenopausal women on continuous therapy with estradiol and norethindrone acetate. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 323–9.

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](#)