

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

SCHNEIDEREIT R, DEURINGER FU, MUECK AO, POLECK B, RÖMER TH
*Niedrig dosiertes Estradiolvalerat sequentiell kombiniert mit
Norethisteron - neues Therapieprinzip für die Peri- und frühe
Postmenopause*

*Journal für Menopause 2001; 8 (3) (Ausgabe für Schweiz), 38-44
Journal für Menopause 2001; 8 (3) (Ausgabe für Deutschland)
41-47*

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

NIEDRIG DOSIERTES ESTRADIOLVALERAT SEQUENTIELL KOMBINIERT MIT NORETHISTERON – NEUES THERAPIEPRINZIP FÜR DIE PERI- UND FRÜHE POSTMENOPAUSE

ANWENDUNGS-
BEOBACHTUNG

Low-dose estradiol valerate sequentially combined with norethisterone – new therapeutic regimen for the peri- and early postmenopause

Summary

In the peri- and early postmenopause a gestagen-emphasised therapy using a gestagen which is particularly effective at the endometrium, appears to be very appropriate, as ovarian estrogen is still being produced at this stage, and since cycle stabilisation is one of the targets besides therapy of climacteric complaints. By reducing the estradiol dose, estrogen dependent side effects can be diminished, while achieving sufficient efficacy regarding climacteric complaints.

As part of an observational study for the use of estradiol valerate 1 mg/die, sequentially combined with norethisterone 1 mg/die for 12 days, over a period of three months in a collective of 3602 female patients the main parameters for compliance were examined such as bleeding pattern, side effects, efficacy and acceptance.

Cycle stabilisation was demonstrated within this time frame based on a significant reduction of

irregular bleedings from 14 % in the first cycle to 4 % of patients in the 3rd cycle, besides the regular withdrawal bleedings in over 90 % of the patients. This indicates a very good cycle stabilising effect.

The most common side effects were breast tension and headaches. The global tolerance was regarded as being good or very good by almost 95 % of doctors and patients. During the three months hot flashes were completely eliminated in about 50 % of women. Further complaints such as sleep disturbance, depressive moods, nervousness and urogenital complaints were improved significantly. The global efficacy was regarded as being good or very good by over 90 % of patients and doctors.

The high acceptance for this low dose therapy with estradiol – the endogenous estrogen of the woman – is seen in the desire of 90 % of patients to continue this therapy.

Key words: low-dose estradiol, norethisterone, climacteric syndrom, perimenopause

nen im 3. Zyklus beobachtet werden, bei gleichzeitig regulären Entzugsblutungen bei über 90 % der Patientinnen. Dies weist auf eine sehr gute Zyklusstabilisierung hin.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Brustspannen und Kopfschmerzen. Die allgemeine Verträglichkeit wurde von nahezu 95 % der Ärzte und Patientinnen als gut oder sehr gut beurteilt. Innerhalb der drei Monate wurden Hitzewallungen bei ca. 50 % der Frauen vollständig beseitigt. Weitere Beschwerden, wie Schlafstörungen, depressive Verstimmungen, Nervosität und urogenitale Beschwerden, konnten signifikant gebessert werden. Allgemein wurde die Wirksamkeit von über 90 % der Patientinnen und Ärzte als gut oder sehr gut eingestuft.

Die hohe Akzeptanz für diese niedrig dosierte Therapie mit Estradiol – dem körpereigenen Estrogen der Frau – zeigt sich an dem Wunsch von 90 % der Patientinnen, diese Therapie fortzuführen.

EINLEITUNG

Speziell für die Behandlung von perimenopausalen und früh-postmenopausalen Frauen wurde ein Präparat, bestehend aus Estradiolvalerat 1 mg/die, sequentiell kombiniert mit Norethisteron 1 mg/die, entwickelt.* Hintergrund dieser Entwicklung ist, daß in der Perimenopause noch ovarielles Estradiol produziert wird, die Progesteronsekretion jedoch immer mehr abfällt. Daher wurde die Estrogendosis reduziert, die sonst für sequentielle Kombinationsbehandlung angewandte Gestagendosis jedoch beibehalten. Außerdem wurde Norethi-

* Handelspräparat Mericomb® 1 mg, Hersteller Novartis Pharma GmbH Deutschland

ZUSAMMENFASSUNG

In der Peri- und frühen Postmenopause erscheint eine gestagenbetonte Therapie mit einem am Endometrium besonders effektiven Gestagen für die Mehrzahl der Patientinnen sehr sinnvoll, da in dieser Phase noch ovariell Estrogen produziert wird und – neben der Therapie der Wechseljahresbeschwerden – vor allem auch eine Zyklusstabilisierung gewünscht wird. Durch die Reduzierung der Estradioldosierung können estrogenbedingte Nebenwirkungen vermindert werden, bei ausreichender

Wirksamkeit gegenüber klimakterischen Beschwerden.

An einem Kollektiv von 3602 Patientinnen wurden im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung über drei Monate mit Estradiolvalerat 1 mg/die, sequentiell kombiniert mit Norethisteron 1 mg/die über 12 Tage, die für die Compliance wichtigsten Parameter wie Blutungsverhalten, Nebenwirkungen, Wirksamkeit und Akzeptanz untersucht. Eine Zyklusstabilisierung konnte innerhalb dieses Zeitraums anhand einer signifikanten Abnahme von irregulären Blutungen von 14 % im ersten Zyklus auf 4 % der Patientin-

steron, ein am Endometrium besonders wirksames Gestagen verwendet [1, 2]. Dadurch soll eine Optimierung des Blutungsmusters (Zyklusstabilität) und eine Minimierung von unerwünschten Estrogenwirkungen erreicht werden, wobei die verringerte Estrogendosierung aufgrund der noch endogenen Estradiolbildung nicht mit einer verringerten Wirksamkeit einhergehen sollte.

Dies an einem großen Kollektiv unter Praxisbedingungen zu überprüfen, war die wesentliche Zielsetzung für diese Studie. Des weiteren erschien eine große Multicenter-Beobachtungsstudie auch besonders dafür geeignet, die Akzeptanz dieses neuen Kombinationspräparates von seiten der behandelnden Ärzte und insbesondere auch in der Beurteilung der Patientinnen zu überprüfen.

PATIENTINNEN UND METHODIK

Das eingesetzte *Hormonpräparat* ist ein Kombinationspräparat, bei dem die Estrogenkomponente – Estradiolvalerat 1 mg – über 28 Tage (= 1 Behandlungszyklus) fortlaufend, d. h. kontinuierlich ohne Hormonpause, gegeben wird und in den letzten 12 Tagen pro Zyklus mit einem Gestagen – Norethisteron 1 mg – kombiniert wird. Pharmazeutisch handelt es sich um Filmtabletten in nicht-mikronisierter Darreichungsform.

Als *Studiendesign* wurde eine prospektive Beobachtungsstudie gewählt, die nach deutschem Arzneimittelgesetz (AMG) § 67 als „Anwendungsbeobachtung“ definiert ist, eine systematische Sammlung von Erkenntnissen bei der Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels in der ärztlichen Routineversorgung der Patienten. *Per definitionem* gab es somit speziell für diese Studie keine eigentlichen Einschluß- und Ausschlußkriterien – es galten jedoch die für eine Hormonsubstitution übli-

chen und zugelassenen Indikationen und Kontraindikationen. Alle für eine Anwendungsbeobachtung geltenden Bestimmungen, wie behördliche Meldungen, Vorschriften bezüglich Einsatz der Medikation, Planung und Durchführung der Beobachtungsstudie u. a., wurden eingehalten.

Die *Dauer der Studie* betrug drei Behandlungszyklen. Die Anwendungsbeobachtung wurde zwischen September 1997 und Oktober 1998 von insgesamt 1440 Ärzten durchgeführt. Für die *Erhebung der Blutungen* wurden Patientinnentagebücher eingesetzt. Die Blutungen wurden auf dieser Basis von den behandelnden Ärzten in der für solche Erhebungen üblichen Form nach „regulären Entzugsblutungen“ und nach „Spottings/Durchbruchblutungen“ differenziert, die mittlere Dauer pro Zyklus in Tagen ermittelt und die Intensität der Blutungen nach einem vierstufigen Score protokolliert (1 = Spotting/Schmierblutung, 2 = schwache, 3 = mittlere/normale, 4 = starke Blutung).

Für die *Erhebung der Wirksamkeit* wurde ein vierstufiger Score verwendet (0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer), mit der gezielten Abfrage von entsprechenden Parametern für vasomotorische, psychonervöse, vaginale und urologische Beschwerden, wie z. B. Trockenheit und Brennen der Scheide als Leitsymptome für vaginale Beschwerden.

Für die *Erhebung der Verträglichkeit* wurden, ebenfalls mit vierstufigem Score, die Parameter Brustspannen, gastrointestinale Beschwerden und Kopfschmerzen sowie die Dauer der Beschwerden in Tagen abgefragt. Des weiteren wurden Gewicht und Blutdruck zu Beginn und am Ende der Studie bestimmt. Neben dieser Feststellung bzw. Befragung hinsichtlich bekannter Verträglichkeitsparameter für Hormonsubstitution wurde die Verträglichkeit in Form der üblichen Spontanprotokollierung von unerwünschten Ereignissen bzw.

schweren unerwünschten Ereignissen erfaßt. Schließlich erfolgte am Schluß der Studie noch eine globale Abschlußbewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit unter Verwendung eines vierstufigen Scores (1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = befriedigend, 4 = unbefriedigend).

Die *statistische Auswertung* erfolgte rein deskriptiv, mit den üblichen Angaben von Lage- und Streuungsparametern wie Mittelwert und Standardabweichung für metrisch skalierte Variablen und absolute bzw. relative Häufigkeiten für nominal skalierte Variablen. Die einzelnen protokollierten Erkrankungen wurden nach ICD10-Schlüssel und die unerwünschten Ereignisse nach HARTS-Body-System kodiert.

ERGEBNISSE

Studienkollektive

Insgesamt erfüllten 3602 Patientinnen mit klimakterischen Beschwerden die Voraussetzungen des Beobachtungsplanes und wurden in die Auswertung einbezogen. Die Erhebungen hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit und unerwünschten Wirkungen bzw. unerwünschten Ereignissen beziehen sich auf das Gesamtkollektiv der 3602 Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei 49,3 ($\pm 5,8$) Jahren, das Gewicht durchschnittlich bei 68,4 ($\pm 10,4$) kg bei einer Durchschnittsgröße von 165,7 ($\pm 5,5$) cm. Hinsichtlich des klimakterischen Status waren 72 % dieser Frauen peri- und 28 % früh-postmenopausal. 17 % waren hysterektomiert und konnten somit nicht in die Auswertung bezüglich Blutungsverhalten einbezogen werden, 7 % der Frauen waren ovariectomiert.

Für die Erhebung von Blutungen wurden insgesamt 612 von 3602 Patientinnen ausgeschlossen, davon 584 aufgrund einer vorangegangenen

Hysterektomie und weitere 28 Frauen aufgrund einer kürzeren als dreimonatigen Beobachtungsdauer. Die Teilgruppe der 2990 Frauen für die Erhebung des Blutungsverhaltens war hinsichtlich Alter und klimakterischem Status weitgehend mit dem Gesamtkollektiv vergleichbar; so waren 77 % dieser Patientinnen perimenopausal und 23 % (hauptsächlich früh-)postmenopausal. 35 % dieser Patientinnen waren bereits vorher mit einer Hormonsubstitution behandelt worden, 65 % ohne hormonelle Vorbehandlung.

Blutungsverhalten, Zyklusstabilität

Bezogen auf die drei Behandlungszyklen Zyklus 1/2/3 wurden reguläre Entzugsblutungen bei 93/95/94 % der Patientinnen beobachtet. Die Blutungsdauer (Durchschnitt \pm Standardabweichung) betrug $4,6 \pm 1,8 / 4,2 \pm 1,7 / 4,0 \pm 1,5$ Tage. Durchbruchblutungen wurden beobachtet bei 14,1/8,3/4,4 % der 2990 Patientinnen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientinnen mit oder ohne hormonelle Vorbehandlung beobachtet. Beim Vergleich der peri- und postmenopausalen Patientinnen war die Blutungsdauer in der Postmenopause zumeist kürzer, aber der Unterschied erreichte keine Signifikanz, vermutlich aufgrund großer individueller Unterschiede (Abb. 1).

Nebenwirkungen, „unerwünschte Ereignisse“, Verträglichkeit

Das Ergebnis der gezielten Befragung nach üblichen hormonalen Nebenwirkungen – wozu auch irreguläre Blutungen zu rechnen sind – ist in Tabelle 1 dargestellt. Am häufigsten klagten die Frauen über Brustspannen (28 %), allerdings in der Ausprägung mit dem höchstem Bewertungsscore („schwer, sehr stark“) nur in 1 %. Relativ häufig traten neben den Spottings und Durchbruchblutungen auch (teilweise migräneartige) Kopfschmerzen auf (12 %), auch diesbezüglich mit stärkster Ausprägung

jedoch nur in 1 %. Wie die Tabelle 1 zeigt, lag die Dauer dieser hormonabhängigen Nebenwirkungen zumeist zwischen 5 und 10 Tagen.

Wichtige weitere Verträglichkeitsparameter, die gezielt erhoben wurden, waren *Blutdruck* und *Gewicht*: Im Mittel lag das Gewicht vor Behandlungsbeginn bei $68,4 \pm 10,4$ kg und erhöhte sich innerhalb der drei Behandlungszyklen um ca. 700 g auf $69,1 \pm 10,5$ kg. Analog erhöhte sich der Body Mass Index (BMI) von durchschnittlich 24,9 auf 25,2 kg/m². Der Blutdruck blieb im Mittel mit Werten von RR systolisch/diastolisch von $129,0 \pm 15,0 / 79,4 \pm 9,7$ vor Therapie und $128,8 \pm 13,2 / 79,4 \pm 8,5$ nahezu konstant.

Spontane Berichte von unerwünschten Ereignissen: Per definitionem als

„Adverse Events“ bezeichnete Beobachtungen wurden bei 148 der 3602 Patientinnen (4,1 %) registriert, wobei 55 (1,5 %) urogenitale Probleme hatten (v. a. unregelmäßige Blutungen), 30 (0,8 %) psychonervöse Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Migräne, depressive Verstimmungen usw.), 25 Patientinnen (0,7 %) Wasserretention und gastrointestinale Störungen.

„Serious Adverse Events“ wurden bei 18 der 3602 Patientinnen gesehen (0,5 %): 11 Patientinnen mit endometrialen Problemen (v. a. schwere Blutungen, ein Endometriumkarzinom), bei 3 Patientinnen wurde die Behandlung wegen Feststellung (eine Patientin) bzw. Verdacht (2 Patientinnen) auf Mammakarzinom abgebrochen; bei 3 Patientinnen gab es stationäre Aufnahmen während der

Abbildung 1: Blutungsverhalten unter Behandlung mit Estradiolvalerat und sequentiell Norethisteron (n = 2990): prozentuale Verteilung der regulären und irregulären Blutungen (links), mittlere Dauer (SD) der regulären Blutungen (rechts). 1 Zyklus = 28 Tage

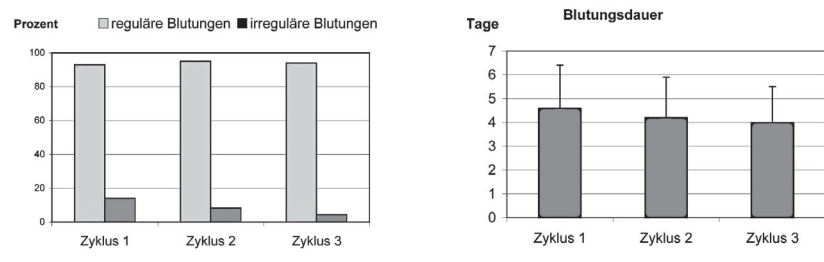


Tabelle 1: Berichte von unerwünschten Wirkungen mittels Befragung

- **Unregelmäßige Blutungen** (Durchbruchblutungen) (% der 2990 Pat. mit Uterus)
Zyklus 1 / 2 / 3: 14,1 % / 8,3 % / 4,4 %
Durchschnittliche Dauer: 5,5 (\pm 6,7) Tage
- **Brustspannen** (% der 3538 Patientinnen, die geantwortet haben)
Leicht 28 % / mäßig 8 % / schwer 1 %
Durchschnittliche Dauer: 8,6 (\pm 9,4) Tage
- **Gastrointestinale Beschwerden** (% der 3516 Patientinnen, die geantwortet haben)
Leicht 5 % / mäßig 1 % / schwer 0,6 %
Durchschnittliche Dauer: 9,2 (\pm 10,0) Tage
- **Kopfschmerzen/Migräne** (% der 3523 Patientinnen, die geantwortet haben)
Leicht 12 % / mäßig 3 % / schwer 1 %
Durchschnittliche Dauer: 5,1 (\pm 5,5) Tage

Studie (Psychose, Gastritis, Diaphragmahernie), und eine Patientin hatte Angina-pectoris-Symptome.

Am Schluß der Studie wurde sowohl durch den behandelnden Arzt als auch durch die Patientin eine allgemeine *Beurteilung der „globalen Verträglichkeit“* abgegeben. Wie die Abbildung 2 zeigt, war das diesbezügliche Urteil weitgehend gleich; zu ca. 90 % wurde eine gute bis sehr gute Verträglichkeit angegeben. „Unbefriedigend“ wurde die Verträglichkeit von seiten der Ärzte lediglich bei 1 % und von seiten der Frauen bei 2,5 % bezogen auf die Gesamtzahl der Patientinnen angegeben.

WIRKSAMKEIT UND AKZEPTANZ

Klimakterische (neurovegetative und psychonervöse) und urogenitale Beschwerden verbesserten sich bei über 90 % der Patientinnen (mind. 1 Einheit des Bewertungsscores). Die Ergebnisse für einzelne Leitsymptome für menopausale Beschwerden sowie summiert für urologische Beschwerden sind im Vergleich der Bewertung vor und nach Behandlung in Abbildung 3 dargestellt.

Zusätzlich zu der Bewertung der Wirksamkeit mittels Score erfolgte

am Schluß der Studie auch eine Befragung nach „*globaler Wirksamkeit*“. Diese wurde als sehr gut/gut/mäßig/schlecht durch den Arzt in 51/44/4/1 % und durch die Patientin in 45/46/7/2 % bewertet.

286 Patientinnen (7,9 %) brachen die Behandlung vorzeitig ab: 113 (3,1 %) aufgrund einer fehlenden Kooperation, 90 (2,5 %) aufgrund von unerwünschten Effekten und 83 (2,3 %) aus anderen Gründen. 90 % der Patientinnen wollten die Therapie fortsetzen.

DISKUSSION

Bisher sind etwa 20 *sequentielle Estradiolpräparate* eingeführt und nahezu ausschließlich mit 2 mg/die dosiert (entsprechend „Rote Liste 2000“), obwohl z. B. J. Huber bereits 1995 darauf hingewiesen hat, daß diese Dosis häufig zu hoch ist, und eine Teilung der im Handel befindlichen mikronisierten Estradiol-2-mg-Tabletten oder auch die Verwendung von Estradiol-Tropfen für einen niedrigeren Dosisbereich empfiehlt [3]. Im vorliegenden Präparat beträgt die Dosis von Estradiolvalerat nur 1 mg pro Tag, wobei zusätzlich durch den Verzicht auf Veresterung und Mikronisierung eine überhöhte estrogene Anflutung vermieden werden kann. Letzteres konnten wir in einer gezielten pharmakokinetischen Vergleichsstudie zweier Estradiol/Norethisteron-Präparate nachweisen, allerdings für die entsprechenden kontinuierlich-kombinierte Präparationen [4]. Die Gestagendosis ist mit 1 mg für Norethisteron eher an der oberen, für eine endometriale Effektivität notwendigen Grenze [5], wobei Norethisteron generell zu den am Endometrium wirksamsten Gestagenen zählt [1, 6].

Die eingangs formulierten Zielsetzungen dieser Studie, wie Überprüfung von Zyklusstabilität und Ver-

Abbildung 2: Allgemeine Verträglichkeit unter Behandlung mit Estradiolvalerat und sequentiellem Norethisteron (n = 3602): prozentuale Bewertung durch Arzt (links) und Patientin (rechts) am Ende der über drei Zyklen durchgeführten Studie

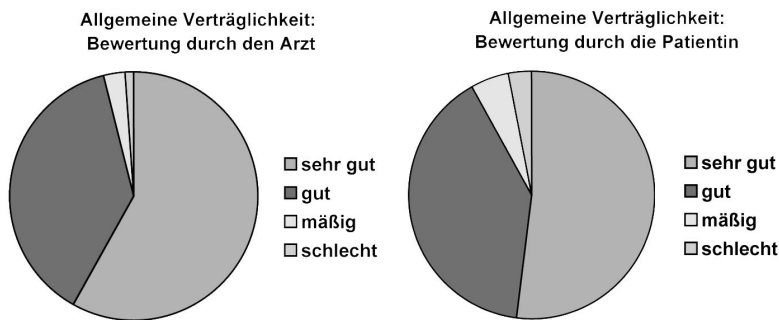
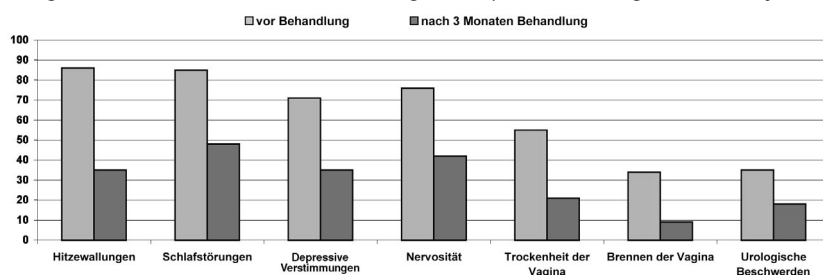


Abbildung 3: Wirksamkeit unter Behandlung mit Estradiolvalerat und sequentiellem Norethisteron (n = 3602): prozentualer Anteil der Patientinnen mit Symptomen vor und nach Behandlung (Veränderung während der Behandlung mindestens um einen Bewertungsscore). Behandlungsdauer: 3 Zyklen



träglichkeit sowie Minimierung von unerwünschten Nebenwirkungen, und die Feststellung der Wirksamkeit sind für diese Neuentwicklung von erheblicher klinischer Relevanz. Dies sind die wesentlichen Parameter, die in der täglichen Routine zu überprüfen sind. Obwohl die offene, nicht vergleichende Feststellung von Zielparametern vielen Einschränkungen unterliegt, sieht der Gesetzgeber für eingeführte Präparate nach Arzneimittelgesetz § 67 das hier gewählte Studiendesign einer Anwendungsbeobachtung mit großen Fallzahlen als sinnvoll und geeignet, um eben solche Fragestellungen zu überprüfen.

So ist das *Studiendesign* zweifelsfrei dazu geeignet, das Blutungsverhalten zu untersuchen, da es sich hierbei um objektive Parameter handelt, die in der vorliegenden Studie auch von den Patientinnen selbst mittels Blutungskalender notiert wurden. Drei Monate sind auch ausreichend, um bei einer sequentiellen Behandlung eine Zyklusstabilisierung zu überprüfen [7–9]. Eine längere, etwa sechsmonatige Behandlung wird allerdings notwendig, wenn sich aufgrund hoher Raten von Spottings und Durchbruchblutungen Zweifel ergeben – dies ist für die vorliegende Studie aufgrund der hohen Rate von regulären Blutungen in Verbindung mit einer schnellen Abnahme von Durchbruchblutungen nicht der Fall. Mit Sicherheit läßt sich innerhalb einer dreimonatigen Behandlung die Wirksamkeit auf klimakterische Beschwerden überprüfen, da in vielen Studien bereits nachgewiesen wurde, daß sich ein positiver Effekt auf das Leitsymptom Hitzewallungen mit nächtlichen Schweißausbrüchen bereits innerhalb einer 4- bis 8wöchigen Behandlung mit wirksamer Estrogensubstitution zeigen sollte [10, 11]. Für die Behandlung von vaginalen, insbesondere auch urogenitalen Beschwerden kann allerdings eine längere Behandlung notwendig werden [12].

Mit dieser Bewertung des angewandten Studiendesigns bzw. den offen-

sichtlichen Einschränkungen lassen sich die wesentlichen Ergebnisse wie folgt kommentieren:

Hinsichtlich des *Blutungsverhaltens* wurde eine signifikant stetige Abnahme von irregulären Blutungen von 14,1 % auf 4,4 % nachgewiesen (Abb. 1), bei einem hohen Anteil von regulären Entzugsblutungen (93–95 %). Außerdem zeigte sich ein Trend zur Abnahme der Dauer der Blutungen, wobei für eine diesbezügliche Beurteilung zweifelsfrei eine wesentlich längere Behandlung notwendig wäre. Diese Ergebnisse deuten jedoch sicher auf eine Stabilisierung der Zyklen hin, die mit diesem Präparat offensichtlich innerhalb von drei Monaten erreicht wurde. Im Vergleich mit anderen Studien liegt die Frequenz regulärer Blutungen eher höher bzw. die Rate von Durchbruchblutungen zum Teil deutlich niedriger [7, 13–15].

Bezüglich der *Wirksamkeit* zeigt die Abbildung 2, daß alle diesbezüglichen Zielparameter sich innerhalb der dreimonatigen Behandlung gebessert haben. Besondere Aussagekraft hat dabei der Effekt auf Hitzewallungen, die sich bei über 50 % der behandelten Frauen mit Hitzewallungen vor Studie innerhalb der Studiendauer völlig beseitigen ließen. Hitzewallungen sind mit einer Häufigkeit von ca. 75 % das wichtigste Leitsymptom klimakterischer Beschwerden und in der geprüften Altersgruppe nahezu immer durch Estradiolmangel bedingt [16]. Obwohl sich auch dieses Symptom objektiv, z. B. durch thermographische Methode, messen ließe, werden Hitzewallungen in nahezu allen Studien zur Hormonsubstitution durch die Befragung wie in der vorliegenden Studie bewertet, und die subjektive Beurteilung durch die Patientinnen gilt als zuverlässig [11, 16]. Zuverlässig ist auch die subjektive Bewertung von vaginalen Beschwerden wie Trockenheit und Brennen der Scheide. Für die vorliegende Studie ist auffallend, daß ein positiver Effekt

bei etwa zwei Drittel der Frauen mit Symptomen bereits innerhalb der drei Beobachtungszyklen erreicht wurde (Abb. 2), was sich auch bereits in anderen vergleichbaren Studien zeigen ließ [9]. Bei längerer Behandlung läßt sich allerdings eine nahezu völlige Beseitigung dieser Leitsymptome einer „Estrogenmangelkolpitis“ erreichen [12, 16]. Zur sicheren Bewertung anderer geprüfter Symptome, wie depressive Verstimmungen, Schlafstörungen und anderen psychoneurose Störungen, erscheint allerdings eine placebo-kontrollierte Studie notwendig, und Symptome wie „urologische Beschwerden“ müßten sicher differenzierter behandelt und beurteilt werden.

Als *Nebenwirkungen* traten qualitativ die bekannten hormonabhängigen unerwünschten Wirkungen auf, wie sie auch in anderen Studien festgestellt wurden [7–12]. Quantitativ sind die hier festgestellten Häufigkeiten von Brustspannen, gastrointestinales Beschwerden und Kopfschmerzen (Tab. 1) schwierig zu beurteilen, da diese nur in wenigen Studien mit vergleichbar großen Kollektiven analog erfaßt und veröffentlicht wurden [7, 9, 10, 17]. In kleineren Kollektiven fanden sich bei gezielten Befragungen Häufigkeiten vergleichbar wie in der vorliegenden Studie [8, 13], während bei Spontanregistrierung dieser Nebenwirkungen im Sinne von „Adverse Events“ wesentlich geringere Häufigkeiten gefunden wurden [7, 9, 10]. So registrierten wir während einer Beobachtungsstudie an 15.194 Patientinnen, durchgeführt mit transdermalestem Estradiol in verschiedenen Regimen, Brustspannung in nur 1,6 % und Kopfschmerzen/Migräne in 0,85 % der Patientinnen [10] – es muß daher stets zwischen gezielter Befragung und Spontanregistrierung unterschieden werden. Mit starker Ausprägung wurden diese häufigen Nebenwirkungen wie Brustspannen und Kopfschmerzen auch in der hier durchgeführten gezielten Befragung nur sel-

ten, bei 1 % der Frauen, beobachtet. Insgesamt traten alle diese Nebenwirkungen mit einer Dauer zwischen 5–10 Tagen bezogen auf die 12wöchige Beobachtungsdauer nur vergleichsweise kurz auf (Tab. 1).

Daß eine Hormonsubstitution im Gegensatz zur oralen Kontrazeption den Blutdruck nicht erhöht, ist mittlerweile allgemein anerkannt [18–20] und ließ sich auch in der vorliegenden Studie bestätigen. Eine Gewichtszunahme um ca. 500–1000 g innerhalb dreimonatiger Behandlung zu Beginn einer Hormonbehandlung findet man auch in anderen, vergleichbaren Studien [9]; dies ist am ehesten durch eine initiale Wasserretention zu erklären. Langfristig ist die Hormonsubstitution nicht mit einem Gewichtsanstieg verbunden, obwohl die Effekte hinsichtlich des Einflusses auf die Körperfettverteilung in komplexer Weise vom Stoffwechsel der Sexualsteroiden abhängig sind [21, 22].

Im Rahmen jeder Studie müssen unerwünschte Ereignisse protokolliert werden, und schwere unerwünschte Ereignisse erfordern stets eine getrennte Dokumentation. In dieser Studie wurde ein Endometriumkarzinom festgestellt, es besteht jedoch kein Kausalzusammenhang zur Studienmedikation, da es keine Hinweise gibt, daß innerhalb von drei Monaten ein *De-novo*-Endometriumkarzinom entstehen kann. Auch bei den drei Frauen, die wegen der Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose Mammakarzinom die Behandlung abbrechen, war es ein glücklicher Umstand, daß im Rahmen einer Studie möglicherweise engmaschiger kontrolliert wurde. Selbstverständlich besteht in dieser 3-Monats-Studie kein Kausalzusammenhang zur Studienmedikation.

Inwieweit hinsichtlich der hier geprüften Zielparame- ter klinisch relevante Unterschiede mit vergleichbaren Präparaten bestehen können, bleibt spekulativ, solange nicht direkt

vergleichende Untersuchungen durchgeführt wurden. Auffällig ist, daß in jüngster Zeit mehrere gleichartige Hormonpräparate – niedrigere Estrogendosis bei Belassung oder eher Erhöhung der Gestagendosis – eingeführt wurden und weitere in Vorbereitung sind. Dies muß als eine willkommene Bereicherung der Hormonpalette gesehen werden. Gerade für die Frauen in der Peri- und frühen Postmenopause gilt es, eine optimale Hormonbehandlung zu finden. In dieser Zeit treten eben die Beschwerden am häufigsten auf, die mit Sicherheit, bei aller derzeitigen, besonders kritischen Diskussion der Hormonsubstitution, behandelt werden können [23]. In dieser Zeit kann und sollte sich weiterhin entscheiden, inwieweit bei Risikopatientinnen eine Langzeitbehandlung für die prognostisch wichtigsten Folgeerkrankungen des Estrogenmangels, wie v. a. Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen, begonnen werden sollte. Daher ist in dieser Zeitspanne des „menopausal transit“ mit dem erstmaligen Beginn einer Hormonersatztherapie die Akzeptanz der Patientinnen besonders wichtig.

Literatur:

1. Birkhäuser M, Braendle W, Felsenberg D, Göretzlehner G, Heinemann AJ, von Holst Th, Huber J, Kuhl H. Stellenwert von Norethisteronacetat in der modernen Hormonsubstitution – Expertenmeeting in Bergisch Gladbach, Mai 1999. *Frauenarzt* 1999; 40: 922–4.
2. Mueck AO. Therapeutische Regime und Applikationsformen in der Hormonsubstitution. *Arch Gynecol Obstet* 1997; 261: 446–56.
3. Huber J. Klimakterium – Diagnose und Therapie. Medizinische Verlagsanstalt, Berlin, 1995; 65–6.
4. Mueck AO, Mueller MM, Güldner A, Seeger H, Deuringer FU, Lippert TH. Bioavailability of two estradiol/norethisterone-preparations for HRT in postmenopausal women. *NS Arch Pharmacol* 1999; 359 (Suppl): R136.
5. Fraser DI, Parsons A, Whitehead MI, Wordsworth J, Stuart G, Pryse-Davies J. The optimal dose of oral norethindrone acetate

for addition to transdermal estradiol: a multicentre study. *Fertil Steril* 1990; 53: 460–8.

6. Mueck AO, Römer Th. Kontinuierlich kombinierte Östrogen/Gestagen-Behandlung: Therapieprinzip und bisher geprüfte orale Kombinationen. In: Römer Th, Mueck AO (Hrsg). *Endometrium und Hormonsubstitution*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1998; 99–111.
7. Heufelder AE. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung an 2801 Patientinnen zur Hormonersatztherapie mit Utrogest® und Östrogen in der Peri- und Postmenopause. *J Menopause* 2000; 7 (2): 38–42.
8. Eicher W, Mueck AO. Postmenopausale Symptome – sequentielle Östrogen/Gestagen-Therapie erfolgreich. *Therapiewoche* 1990; 40: 52–6.
9. Lübbert H, Nauert C. Continuous vs. cyclical estrogen replacement: influence on climacteric symptoms, body weight and bleeding pattern. *Maturitas* 1997; 28: 117–25.
10. Mueck AO, Weber E, Blümner EG, Lippert TH. Transdermale Östrogensubstitution bei klimakterischen Beschwerden. Eine multizentrische Studie mit 15.194 Patientinnen. *Münch med Wschr* 1994; 136: 85–90.
11. Mueck AO. Transdermales Therapeutisches System zur physiologischen Östrogensubstitution. *Therapiewoche* 1990; 40: 41–51.
12. Eicher W, Mueck AO. Die Behandlung östrogenmangelinduzierter Sexualstörungen. *Gynäkol Geburtshilf Rundsch* 1996; 36: 83–9.
13. Van de Weijer PHM, Barentsen R, Kenemans P. Women's expectations and acceptance of cyclic induced HRT bleeds. *Maturitas* 1998; 30: 257–63.
14. Sturdee DW. Irregular bleeding on HRT. *Menopause Digest* 1998; 5: 6–7.
15. Akkad AA, Habiba MA, Ismail N, Abrams K, Al-Azzawi F. Abnormal uterine bleeding on hormone replacement. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 330–4.
16. Jakobs S, Hillard TC. Hormone replacement therapy in the aged. A state of the art review. *Drugs Aging* 1996; 8: 193–213.
17. Mueck AO, Schumacher F, Lippert TH. Östradiolpflaster und Kombipflaster mit Norethisteronacetat – Verträglichkeit und Akzeptanz in großen Kollektiven. *J Menopause* 1995; 2: 27–8.
18. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273: 199–208.

19. Mueck AO, Seeger H, Blümner EG, Lippert TH. Blutdruck unter Hormonsubstitution in großen normotensiven und hypertensiven Kollektiven. *Med Klinik* 1998; 93 (Suppl 1): 79.

20. Mueck AO. Hypertension and HRT – review. In: Samsioe G, Skouby S (eds). *Proceedings of the 5th Europ Congr on Menopause*, Copenhagen (Denmark) July 2000. Elsevier Publishing. In press.

21. Gruber DM, Sator MO, Wieser F, Neuhold St, Worda Ch, Huber JC. Die Rolle von Leptin und Androgenen bei Körpergewichtsveränderungen. *J Menopause* 1999; 6 (4): 9–11.

22. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Benussi C, De Simone D, Genazzani AR. Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution. *Climacteric* 1999; 2: 37–44.

23. Dören M, für die Dt. Menopause Gesellschaft. Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause. Gegenwärtiger Er-



Dr. med. Regina Schneidereit

Studium der Humanmedizin und Biologie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Studienbegleitende Tätigkeiten in Berlin und Durban, Südafrika. 1995 Promotion „Plasmidanalyse antibiotikaresistenter Enterobakterien aus Abwasserproben“. 1997–1998 Ärztin im Praktikum, Gesundheitszentren Rottweil GmbH, Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe. 1998 Approbation.

1999 Mitarbeit im Strategischen Marketing, Schering AG, Berlin. Seit Juli 1999 Fachreferentin Hormone Novartis Pharma GmbH, Nürnberg.

kenntnisstand, Nov. 2000. *J Menopause* 2000; 7 (Suppl 1): 2–12

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz.

Dr. med. Dr. rer. nat Alfred O. Mueck

Leiter des Schwerpunkts für Endokrinologie und Menopause der Universitäts-Frauenklinik D-72076 Tübingen, Schleichstraße 4

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](#)