

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

*Menopause-Andropause 2001, 11. bis 13. Oktober, Wien - Abstracts  
(Nachträge)*

*Journal für Menopause 2001; 8 (4) (Ausgabe für Österreich)*

**Homepage:**

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

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

**Unsere Räucherkegel** fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.  
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«  
– Wolf-Dieter Storl

synthetische  
**OHNE**  
Zusätze

# Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk  
aus dem *Schneeberg*«  
L A N D



[www.waldweihrauch.at](http://www.waldweihrauch.at)

# MENOPAUSE-ANDROPAUSE 2001

11. bis 13. Oktober 2001, Wien – Abstracts (Nachträge)

## DIE BEDEUTUNG DER SEXUALITÄT IM ALTER: LEBENSZYKLUSSTRATEGIEN

*K. Grammer, A. Juetter, M. Atzmüller  
Ludwig-Boltzmann-Institut für Stadt-  
ethnologie, Wien*

Die biologische Theorie sagt für Männer und Frauen unterschiedliche Bedeutungen und Funktionen der Sexualität während des Lebens voraus. Aus der Differenz der möglichen Fortpflanzungszeit müßten kontinuierliches Interesse an der Sexualität bei Männern und eine zunehmend stärkere Betonung des partnerschaftlichen Aspektes bei Frauen resultieren. Dem gegenüber stehen der soziale Aspekt der Partnerwahl, die Reflektion des eigenen Status durch den Partner bzw. mit dem eigenen Status steigende Ansprüche. Die Untersuchung partnersuchender Personen (N = 7000) ergibt tatsächlich Zusammenhänge der Einstellung zur Sexualität mit Alter und Status. Der Stellenwert der eigenen Sexualität nimmt mit dem Alter ab, bei Männern allerdings sogar stärker als bei Frauen. Die Erwartung an das Erscheinungsbild eines potentiellen Partners steigt bei Männern allerdings deutlich mit dem Alter, bei Frauen bleibt sie gleichmäßig geringer. Der soziale Status hat für beide Geschlechter einen erwartungssteigernden Effekt. Die Lebenszyklusstrategie von Frauen dürfte demzufolge von physiologischen Grundlagen und dem Sozialstatus beeinflusst sein, aber keinen Einfluß auf die grundlegende Betonung des partnerschaftlichen Aspektes haben. Bei Männern hingegen ändert sich mit dem Alter die Erwartung an eine Partnerin vom Sexualobjekt hin zum Prestigeobjekt.

## LIPOSUKTION BEI DER MENOPAUSEN FRAU – THERAPEUTISCHE INDIKATIONEN

*P. Hernuss  
Tagesklinik Wien*

Abgesehen von Aussehen und Wohlbefinden stehen die Gesundheit und die hormonelle Situation der Frau, insbesondere im Rahmen der Veränderungen im beginnenden und fortschreitenden Klimakterium, häufig im Mittelpunkt ihrer Sorgen und Nöte. Auch bedingt durch das Nachlassen der Produktion von Sexualhormonen bekommt die Frau an manchen Körperstellen häufig erhebliche

che Fettdepots, welche auch bei disziplinierter Diät und Gymnastik kaum beeinflussbar sind. In diesen Fettdepots finden sich vermehrt Estrogenrezeptoren. Im subkutanen Fett werden oft bemerkenswerte Mengen an Estrogenen produziert.

Durch erhebliche Fettreduktion wird das medizinische Risiko der Adipositas zum Beispiel bei Brustkrebsneigung, in bezug auf das Endometriumkarzinom, den Bluthochdruck, Diabetes und den Cholesterinstoffwechsel wahrscheinlich auch nach Liposuktion gemindert. Die Fettabsaugung bringt daher neben verblüffenden kosmetischen Effekten bei entsprechenden Voraussetzungen auch allgemeine gesundheitliche Vorteile mit sich.

## MANAGEMENT DER BLUTUNG IN DER PERIMENOPAUSE

*Ch. Kurz  
Abteilung für Endokrinologie und Sterilitätstherapie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien*

Die Metrorrhagie stellt die häufigste Ursache für invasive Aktionen in der Gynäkologie dar.

Bei der heute noch oft als einziger Maßnahme durchgeführten Abrasio können intrauterine Pathologien wie Polypen, Myome oder Frühstadien von Endometriumkarzinomen durchaus der Diagnosestellung entgehen. Die Hysteroskopie mit der Möglichkeit den Zervikalkanal und das Cavum uteri direkt zu betrachten stellt somit eine sinnvolle Ergänzung der „blind“ durchgeführten Curettage dar, und deren diagnostische Überlegenheit gegenüber der Curettage wurde in zahlreichen Publikationen nachgewiesen.

Prinzipiell sollte die Hysteroskopie immer durch eine morphologische Diagnostik ergänzt werden, da nach unserem Verständnis die endoskopische Diagnostik allein nicht die Grundlage einer klinischen Entscheidung sein sollte. Die Hysteroskopie bietet gegenüber der blinden Abrasio den Vorteil, daß pathologische Veränderungen im Cavum uteri genau inspiert, lokalisiert und makroskopisch beurteilt werden können. Hierbei bietet die kleine Uterushöhle gegenüber anderen Organen, welche ebenfalls endoskopisch abgeklärt werden, den Vorteil, daß man sie in ihrer Gesamtheit

vom Isthmus her mit einem Blick beurteilen kann. Pathologische Veränderungen fallen somit bei der ersten Inspektion ins Auge, und ein Myom, ein Polyp oder ein Karzinom sind nur schwer zu übersehen. Hiermit erklärt sich die hohe Treffsicherheit der hysteroskopischen Befunde.

Zusätzlich bietet die Hysteroskopie die Möglichkeit einer Endometriumfunktionsdiagnostik. In der Postmenopause ist die Differentialdiagnostik besonders einfach. Den natürlichen Zustand des Endometriums stellt die Atrophie mit ihren physiologischen Varianten dar. Jedes hoch aufgebaute Endometrium ist hingegen als pathologischer Befund zu werten.

In der Perimenopause ist die hysteroskopische Diagnostik schwieriger, da makroskopisch eine Hyperplasie nicht immer von einem hochaufgebauten proliferierenden Endometrium oder einer Sekretionsphase unterschieden werden kann. Hier bringt erst die zusätzliche morphologische Diagnostik Klarheit.

Ist der hysteroskopisch erhobene Befund inklusive Histologie unauffällig, muß man an eine dysfunktionelle Blutung denken, die hormonell ausgelöst ist und darum auch endokrin behandelt werden muß. Durch eine molekularbiologische Untersuchung des Endometriums wird dies in Zukunft möglich werden. Sowohl eine lokale Hyper- wie auch eine topische Hypoestrogenämie können für Blutungsunregelmäßigkeiten verantwortlich sein.

Neben der gynäkologischen Untersuchung, dem präoperativen Ultraschall und der hormonellen Diagnostik sollten auch mögliche interne Ursachen in das Abklärungskonzept der Menorrhagie eingebracht werden und so zu einem zufriedenstellenden Management der Probleme der Patientin führen.

## DIE MENSCHLICHE PLAZENTA – EIN MODELL FÜR DAS ALTERN?

*W. G. Rossmanith  
Frauenklinik Diakonissenkrankenhaus  
Karlsruhe*

*Kurz gefaßt:* Die nur kurze Zeitspanne der intakten Funktion einer menschlichen Plazenta ist ein Spiegel der sehr rasch ablaufenden Alterungsprozesse in

diesem Organ. In der Plazenta laufen vergleichbare zelluläre und genetische Veränderungen wie im gesamten alternierenden Organismus ab, wie etwa veränderte zelluläre Expression, Translation oder funktionelle Aktivität von Schlüsselenzymen. Da die Plazenta mit ähnlichen Mechanismen wie der Gesamtorganismus, jedoch innerhalb eines viel engeren Zeitraumes altert, stellt sie ein gutes Modell für menschliches Altern im Zeitraffertempo dar.

Altern in der menschlichen Plazenta:

Wenn für das Kind das extrauterine Leben beginnt, hat die Plazenta ihr Ziel erreicht; ihre Funktion endet dann mit der Geburt und Ausstoßung. Vom Aufbau über die funktionelle Blüte bis hin zum Absterben des Organs steuern zelluläre und genetische Signale diese Alterungsprozesse. Altersgebundene Veränderungen im intra- und interzellulären Informationsfluß führen zu degenerativen Prozessen, die wir auch vom alternierenden Gesamtorganismus her kennen. Jedoch stellt die Plazenta infolge der kurzen Zeitspanne ihres Alterns ein ideales Gewebe für das Studium allgemeiner menschlicher Alterungsprozesse dar [1].

Altersgerechte Genexpression in der menschlichen Plazenta:

Eine kritische Frage zielt darauf ab, ob die Plazentaentwicklung in ihren zellulären Veränderungen auf den absehbaren Zeitpunkt der Geburt nach 10 Monaten ausgerichtet ist oder ob die Plazenta auch länger funktionsfähig bliebe. Wenn die Entwicklung gezielt auf den normalen Geburtszeitpunkt ausgerichtet ist, sollte die Proteinexpression in der Plazenta dies widerspiegeln. Dann sollte auch ein geordneter zeitlicher Ablauf in der Expression von Genen vorhanden sein. Für eine geregelte Genexpression müssen dann auch ein oder mehrere Regulatoren existieren; das altersgerechte Zusammenspiel dieser zellulären Regler stellt dann eine „biologische Uhr“ in der Plazenta dar. Falls in der Plazenta eine solche Alterungsuhr tatsächlich tickt, muß ihr Zeitgeber nicht ausschließlich in der Plazenta vorhanden sein. Er könnte auch durch Signale des Feten oder sogar der Mutter mitbestimmt sein [2].

Beispiel: Telomerase in der menschlichen Plazenta:

Während des biologischen Alterns nimmt die Fähigkeit zur Vermeh-

rung und Proliferation von Zellen ab. Vorgänge mit reger Zellteilung, wie etwa die Wundheilung oder Immunabwehr, verlieren an Stärke mit dem Alterwerden. Unter vielen zelleigenen Regulatoren spielt die Telomerase bei der Zellteilung nicht die entscheidende Rolle. Wenn aber die Telomerase nicht exprimiert wird, wird nach einer Reihe von Zellteilungen die DNA-Replikation fehlerhaft, weil die DNA-Kopien an ihren Enden nicht mehr intakt sind. Die Wirkungen einer ausbleibenden Telomerase-Expression machen sich durch fehlerhafte oder mangelnde Reduplikation erst nach einer Reihe weiterer Zellteilungen bemerkbar. Daher könnte die Expression und Aktivität der Telomerase einer der möglichen Zeitgeber für eine plazentare Uhr darstellen.

Telomerase: Expression und Aktivität

während des plazentaren Alterns: Die Aktivität der Telomerase in der Plazenta läßt sich dadurch nachweisen, daß Telomeren an ein synthetisches Chromosomenende angehängt und anschließend dieser verlängerte DNA-Strang durch PCR vermehrt wird. Die RNA für die katalytische Untereinheit der Telomerase ist in der frühen Schwangerschaft, nicht aber zum Zeitpunkt der Geburt vorhanden. Interessanterweise finden sich zwei RNA-Spezies; davon kodiert eine für eine alternativ gespiegelte RNA, die kein intaktes Protein von Telomerase zu bilden imstande ist. Diese alternative Splice-Form wurde auch in embryonalen Geweben beschrieben, in denen eine Telomerase-Expression etwa mit der 12. SSW endet [3].

Telomerase-Aktivität als lebenslimitierender Faktor:

Da die Telomerase-Expression und -Aktivität also mit Ende des ersten Trimesters herunterreguliert wird, hat die Plazenta dadurch nur eine begrenzte Lebenszeit: Nach dem ersten Trimester können sich Zytotrophoblastzellen nur noch in einer beschränkten Anzahl von Zellteilungen vermehren, da durch zu stark verkürzte Telomere die DNA-Verdopplung unmöglich gemacht wird. Bis heute ist unklar, wie viele Zellteilungen Zytotrophoblasten innerhalb von 26 Wochen erzielen. Die Grenze von etwa 85 Zellpassagen, nach denen Fibroblastenkulturen ohne Telomerase-Expression nicht mehr weiter wachsen, ist bei einer Verdopplungszeit von etwa 24 bis 30 Stunden bei der Geburt erreicht sein.

Interessanterweise werden zwei Schwangerschaftspathologien im Zusammenhang mit der Alterung der menschlichen Plazenta in direkten Zusammenhang mit der Telomerase-Expression gebracht. Bei der intrauterinen Wachstumsretardierung scheint die Telomerase-Expression vollständig zu fehlen. Durch die fehlende Proliferation von Zytotrophoblasten bleibt die Plazenta klein und versorgt den Fetus nur unvollständig mit Nährstoffen. Auf der anderen Seite scheint die Telomerase-Expression ungebremst nach dem ersten Trimester zu sein und zu einer stark vermehrten Proliferation trophoblastischer Zellen zu führen. Möglicherweise sind plazentare Veränderungen wie etwa beim HELLP-Syndrom mit einer falschen Altersregulation der Telomerase in Zusammenhang zu bringen, denn wir beobachteten eine ungewöhnliche alternative Telomerase-Splice-Form bei dieser Erkrankung.

Die Plazenta – Beispiel für allgemeines Altern:

Das angeführte Beispiel der Telomerase-Expression und Aktivität zeigt wie viele andere mehr, daß die menschliche Plazenta nach vergleichbaren Mechanismen wie der Gesamtorganismus altert. Die nur kurze Zeitspanne ihrer Funktion spiegelt die sehr rasche Folge von Alterungsprozessen wider. In diesem Organ laufen ähnliche zelluläre und genetische Veränderungen wie im gesamten alternierenden Organismus ab, wie beispielhaft veränderte zelluläre Expression, Translation oder funktionelle Aktivität von Schlüsselenzymen oder Neuropeptiden. Da die Plazenta nach vergleichbaren Mechanismen wie der Gesamtorganismus, jedoch innerhalb eines viel engeren Zeitraumes altert, stellt sie ein gutes Modell für menschliches Altern im „Zeitraffertempo“ dar.

**Literatur**

1. Petraglia F, Florio P, Nappi C et al. Peptide signaling in human placenta and membranes: autocrine, paracrine, and endocrine mechanisms. *Endocr Rev* 1996; 17: 156–86.
2. Smith R. The timing of birth. *Sci Am* 1999; 280: 68–75.
3. Ulaner GA, Hu JF, Vu TH et al. Telomerase activity in human development is regulated by human telomerase reverse transcriptase (hTERT) transcription and by alternate splicing of hTERT transcripts. *Cancer Res* 1998; 58: 4168–72.

## WIRKUNG VON ESTROGENEN AUF DIE KOGNITION

B. Saletu<sup>1</sup>, P. Anderer<sup>1</sup>, D. Gruber<sup>2</sup>, M. Metka<sup>2</sup>, J. C. Huber<sup>2</sup>, L. Linzmayer<sup>1</sup>, G. M. Saletu-Zyhlarz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinik für Psychiatrie, Wien,  
<sup>2</sup>Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien

Jüngste Berichte über eine Schutzwirkung von Estrogenen gegen altersassoziierte Gedächtnisstörung und Demenz weisen auf eine gewisse Rolle in der Pathogenese und Behandlung kognitiver Störungen hin, die in der Menopause unter Hormonsubstitution mittels ereigniskorrelierter Potentiale (EKP) sehr gut untersucht werden kann. Bei EKP unterscheidet man eine frühe Komponente (z. B. N1), die die Reizwahrnehmung objektiviert, und eine spätere Komponente (z. B. P300), die mit kognitiver Informationsverarbeitung befaßt ist. In einer doppelblinden, 3armigen Studie bei 51 Patienten mit postmenopausalem Syndrom bewirkte eine 2monatige Therapie mit Estradiolvalerat (2 mg) im Vergleich zu Placebo eine Verkürzung der P300-Latenz sowie eine Zunahme der N1-Amplitude über dem Vertex. Die Latenzverkürzung der P300 reflektiert eine beschleunigte Informationsverarbeitung, die Zunahme der N1-Amplitude eine verbesserte Wahrnehmungsleistung.

Kombinierte man 2 mg Estradiolvalerat mit dem Progesteron 3 mg Dienogest (Climodien®), so zeigte sich neben diesen Veränderungen auch eine Verkürzung der N1-Latenz, eine noch ausgeprägtere Zunahme der N1-Amplitude, insbesondere aber auch eine Zunahme der P300-Amplitude über den linken vorderen Hirnregionen. Dieser Befund reflektiert eine medikamentös induzierte Verkürzung der Wahrnehmungszeit, eine weiter verbesserte Wahrnehmungsleistung sowie vor allem eine Vermehrung der für die Informationsverarbeitung bereitgestellten neuronalen Ressourcen. Von Interesse scheint, daß die P300-Amplitude über den obig genannten linken vorderen Hirnregionen bei Patienten mit postmenopausaler Depression im Vergleich zu normalen Kontrollen als signifikant reduziert beschrieben wurde.

Unsere Befunde weisen auf eine Verstärkung des Estrogeneffekts auf die Kognition durch die Zugabe des Progesterons

Dienogest im Kombinationspräparat Climodien® hin.

## HAT DIE HRT NOCH EINEN PLATZ IN DER PRÄVENTION ATHEROSKLEROTISCHER HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN?

E. Windler

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Eine Vielzahl großer und langjähriger prospektiver Studien weist auf eine substantielle Reduktion kardialer Ereignisse hormonsubstituierter Frauen gegenüber unbehandelten Kontrollen hin. In der Nurses' Health Study hatten estrogen-substituierte Frauen auch über 20 Jahre eine um etwa 40 % niedrigere Infarktrate verbunden mit einer deutlich gesenkten KHK- und Gesamtmortalität.

Die Neueinstellung auf Estrogene scheint mit einem vorübergehenden Anstieg für kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse verknüpft zu sein. Sowohl die viel diskutierte HERS-Studie wie auch die noch laufende Women's Health Initiative haben diesen Effekt während des ersten Jahres gezeigt. Dieser kurzzeitige Risikoanstieg scheint aber das Langzeitergebnis nicht wesentlich zu mindern, denn selbst die Nurses' Health Study zeigte diesen Effekt im ersten Jahr.

Der vorübergehende Risikoanstieg könnte eine Antwort auf eine jahrelange Estrogendepression sein. Der praktische Ausweg wäre der kontinuierliche Ersatz in der Menopause. Dabei scheinen geringe Dosen der Estrogene ausreichend und vorteilhaft wie sie auch transdermal erzielt werden. In der Nurses' Health Study senkten 0,3 mg natürliche Estrogene das kardiovaskuläre Risiko um etwa 60 %, während höhere Dosen einen, wenn auch nur geringen Anstieg der Schlaganfallfrequenz mit sich brachten. Für die Osteoporoseprophylaxe scheinen ohnehin geringe Mengen auszureichen.

Für Frauen mit koronarer Herzkrankheit scheint die korrekte kardiologische Vorbehandlung wesentlich zu sein. Da in der HERS-Studie unter den Frauen, die nach einem koronaren Ereignis mit einem Statin behandelt wurden, das Risiko für kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse nicht erhöht war, scheint sich eine Möglichkeit abzuzeichnen, den passageren Risikoanstieg zu Beginn

der HRT zu vermeiden. Eine Risiko-Nutzen-Stratifizierung könnte die Bestimmung des Lipoprotein(a) ermöglichen. Nach Langzeitbeobachtungen der Mayo-Clinic und den Ergebnissen der HERS-Studie profitieren Frauen mit erhöhtem Lipoprotein(a) ganz besonders von der Hormonsubstitution.

Diese Erkenntnisse können in der Praxis eine Entscheidungshilfe bieten, bis die endgültigen Ergebnisse der randomisierten Interventionsstudien zur Primär- und Sekundärprävention vorliegen.

## BIOCHEMIE DES ALTERNS UND BIOLOGISCHE ALTERSMARKER

A. S. Wolf

Gynäkologische Gemeinschaftspraxis, Ulm

Die physiologischen Alternsvorgänge werden in nicht geringem Umfang durch biochemische Alterationen bestimmt. Nach der von D. Harman bereits 1954 entwickelten These verursachen radikale Moleküle von Sauerstoff, Hydroxylverbindungen und Stickstoff-Sauerstoff-Verbindungen, deren Kennzeichen ein freies und damit reaktionsfreudiges Elektron darstellt, pro Körperzelle und Tag etwa 10.000 biochemische Reaktionen. Diese Reaktionen verändern Strukturproteine, Nukleinsäuren und zerstören darüber hinaus die Mitochondrienmatrix und deren DNA. Die Ursache der Entstehung von Radikalen ist die Atmungskette, d. h. die Generierung von biochemischer Energie (ATP und phosphorylierte Verbindungen) durch die Energiegewinnung mittels Atmung und Ernährung, zusätzlich stimuliert durch kosmische Strahlung, Strahlenbehandlung, Sonnenlichtbestrahlung, Umweltgifte.

Neben den Sauerstoff- und Stickstoff-Sauerstoff-Radikalen spielen auch Glykosylierung mit Bildung von AGE-Products (Advanced Glucose End-Products), welche sich vor allem an Kollagenfasern anlagern und diese denaturieren, sowie Methylierung eine besondere Rolle.

Der biologische Alternsprozess als Ganzes ist nicht nur individuell spezifisch und abhängig von den Alterungsgesetzmäßigkeiten des einzelnen, sondern selbst innerhalb eines einzelnen Indivi-

duums altern einzelne Körperkompartimente in unterschiedlicher Schnelligkeit und Intensität. Der biologische Altersprozeß ist mit einer erheblichen Zunahme altersspezifischer Erkrankungen (z. B. Gefäßkrankheiten, Osteoporose, Demenz, ansteigende Zahl von Malignomen) und Verlust der Vitalität bzw. Leistungsfähigkeit in unterschiedlichen Körper- und Organbereichen verbunden.

Zur Quantifizierung und Qualifizierung biologischen Alterns bzw. der Vitalität wurden unterschiedliche Untersuchungswerkzeuge entwickelt, die einzeln oder in ihrer Gesamtheit eine Messung des biologischen Alters ermöglichen. Folgende Parameter haben sich dabei bewährt:

1. Anamnesedaten zum familiären und persönlichen Alterungsprozeß (Malignomrisiko, Lebensstilgewohnheiten etc.)
2. Körperkomposition und Anthropomorphie: BMI, Taille/Hüft-Quotient, Körperfettgehalt
3. Parameter der Muskulatur: Muskelgeschwindigkeit/-koordination, Muskelkraft, verschiedene Muskelübungen
4. Kreislaufparameter: Blutdruck und Puls in Ruhe sowie nach standardisierter Belastung
5. Lungenfunktion: Vitalkapazität und Forciertes Ausatemungsvolumen (FEV) und FEV in 1 Sekunde, Sauerstoffättigung im Blut
6. Parameter der Gehirnfunktion: Sensorik (Sehen, Hören, Vibrationsempfinden), Vigilanz (Reaktionszeit

- nach visuellem und akustischem Reiz), Kognition (assoziative Tests), Gedächtnis (Memory-Tests), Stimmung (Depressionsskala), Streßscoping
7. Hormonstatus: Bestimmung von Estradiol, Testosteron, DHEAS, IGF-1, IGFBP-3, Cortisol, evtl. Melatonin
  8. Blutchemische Untersuchung: Risikolabor, evtl. Oxydationsstatus und Immunstatus

Mit Hilfe von multifunktionellen biologischen Testsystemen kann man sowohl das Altern einzelner Körperkompartimente als auch des gesamten Individuums konkret erfassen und bei offenkundigen Abweichungen gezielte therapeutische Interventionen unternehmen und hat darüber hinaus die Möglichkeit eines Behandlungsmonitorings.

## „Aktuelle Aspekte der niedrigdosierten kontinuierlich-kombinierten HRT – Welche Bedeutung haben Gestagene?“ – Lunchsymposium der Firma Solvay Pharma beim Kongreß Menopause Andropause 2001: Abstracts

### PARTIALWIRKUNGEN DER GESTAGENE: KLINISCHE RELEVANZ

R. Druckmann  
AMENO Menopausen-Zentrum, Nizza

Die Grundkenntnisse der verschiedenen Gestagene und ihrer Partialwirkungen (Tab. 1) ermöglichen einerseits einen gezielten therapeutischen Einsatz bei entsprechenden Krankheitsbildern, andererseits können dadurch unerwünschte Wirkungen vermieden werden. Eine *antiandrogene* Partialwirkung kann beispielsweise bei Akne, Seborrhoe oder Hirsutismus klinisch genutzt werden. Umgekehrt kann eine *androgene* Partial-

wirkung wiederum androgene Nebenwirkungen verursachen (z. B. Gewichtszunahme, Aggressivität, Bartwuchs). Zudem können „androgene Gestagene“ auch KHK-Risikofaktoren, Lebermetabolismus und Blutgerinnung negativ beeinflussen. Eine *glukokortikoide* Partialwirkung kann zu Ödemen und psychischen Alterationen führen, auch ist eine mögliche diabetogene Wirkung nicht auszuschließen. Umgekehrt kann eine psychotrope Wirkung, z. B. bei Schlafstörungen oder Gereiztheit, wiederum von klinischem Nutzen sein. Je nach Art und Ausprägung ihrer Partialwirkungen können die verschiedenen Gestagene auch die Brust beeinflussen. In diesem Zusammen-

hang ist die *estrogene* Partialwirkung der Testosteronabkömmlinge zu beachten, insbesondere bei einer Kombinationstherapie mit Estrogenen. Auch Einnahmedauer und Dosierung der Gestagene (Tab. 2) sowie deren unterschiedliche Auswirkungen auf Apoptoserate, Insulin und IGF-1 können die Brust beeinflussen.

Im Hinblick auf die kombinierte Hormonsubstitution (Estrogene + Gestagen) hat die „ideale gestagene Substanz“ folgende Eigenschaften: geeignete Galenik zur enteralen bzw. transdermalen Resorption, effiziente Endometriumtransforma-

Tabelle 1: R. Druckmann: Partialwirkungen der Gestagene

	Estrogen	Androgen	Glukokortikoid	Antiandrogen	Antimineralokortikoid
Progesteron	–	–	(+)	(+)	+
Dydrogesteron	–	–	–	–	(+)
Medrogeston	–	–	–	(+)	–
MPA	–	(+)	+	–	–
CPA	–	–	(+)	++	–
NETA	+	+	–	–	–

Tabelle 2: R. Druckmann: Empfohlene Dosis der Gestagene

	Transformationsdosis am Endometrium (mg pro Zyklus)	Empfohlene Dosierung (mg pro Tag)
Dydrogesteron	140	10
Progesteron	4.200	300
Medrogeston	70	5
MPA	50	5
CPA	20	1
NETA	50	0,7

tion bzw. -atrophie, keine unerwünschten Partialwirkungen und keine zentralnervösen Wirkungen. Ein Gestagen ohne estrogene, androgene oder glukokortikoide Partialwirkungen ist Dydrogesteron (Duphaston®), das sich dadurch von allen anderen Gestagenen unterscheidet und einen breiteren therapeutischen Einsatz erlaubt (inkl. Schwangerschaftserhaltung nach IVF). Dydrogesteron wird aus pflanzlichem Ausgangsmaterial hergestellt und ist das räumliche Spiegelbild („Retroprogesteron“) des endogenen Progesterons, wodurch es oral wirksam ist. Aufgrund seiner rein gestagenen Wirkung ist Dydrogesteron ein optimales Gestagen für die kombinierte Hormonsubstitution, da es die kardioprotektiven Estrogenwirkungen auf Lipid-, Kohlenhydrat- und Homocystein-Stoffwechsel nicht antagonisiert und keinen Einfluß auf Gefäßwiderstand und Antithrombin-III-Spiegel hat. Dydrogesteron weist zudem ähnliche extragenitale Wirkungen wie das Gelbkörperhormon auf, die bei der Therapie von PMS und Dysmenorrhoe von klinischer Bedeutung sind: antidepressiv, leicht diuretisch und venotonisierend.

---

#### NIEDRIG DOSIERTE KONTINUIERLICH-KOMBINIERTE HRT IN DER PRAXIS

---

E. Merkle  
Klinikum Stuttgart, Olgaospital,  
Stuttgart

60 % aller Frauen leiden unter klimakterischen Beschwerden, wobei jede 4. Frau diese Beschwerden als mittelstark bis sehr stark einstuft. Klimakterische Beschwerden sind die klassische Indikation zur Einleitung einer Hormonsubstitution. Aufgrund der zunehmenden Überalterung der Gesellschaft sind die Gynäkologen und Gynäkologinnen immer mehr mit den Problemen klimakterischer Frauen konfrontiert. So nehmen über 70 % aller Frauen zwischen 50 und 59 Jahren regelmäßige Konsultationen beim Gynäkologen vor. In einer Befragung wurde der Gynäkologe auch deutlich als Arzt des Vertrauens bezeichnet. Bei Betreuung dieser Frauen ist zu beachten, daß sich im Klimakterium die soziale Situation häufig deutlich wandelt. Das „Empty nest Syndrom“, der Wegzug erwachsener Kinder, oft auch der Tod der Elterngeneration, fehlende Ziele und Aufgaben sowie der Verlust der körperlichen Attraktivität sind schwerwiegende Probleme, für die der

Frauenarzt Ansprechpartner sein sollte. So leben bereits heute in Deutschland 12 Millionen Familien ohne Kinder, die Hälfte der 60- bis 64jährigen Frauen lebt allein.

Grund für die Einleitung einer Hormontherapie sind meist akute klimakterische Beschwerden. Hierbei ist es Wunsch der Patientin und auch Ziel der Behandlung, ein möglichst nebenwirkungsarmes Präparat in niedriger Dosierung anzuwenden.

Während in den ersten 1–2 Jahren nach Erreichen der Menopause ein Sequenzpräparat mit regelmäßigen Abbruchblutungen sinnvoll erscheint, tritt nach diesem Zeitraum häufig der Wunsch der Frauen in den Vordergrund, keine monatlichen Blutungen mehr erleben zu müssen. So haben 17 % der Hormontherapieanwenderinnen Vorbehalte gegen Blutungen, 40 % der ehemaligen Hormonanwenderinnen geben diese Vorbehalte an. Dies bedeutet, daß die Angst vor Blutungsstörungen doppelt so häufig geäußert wird wie die Angst vor Krebserkrankung.

Auch aus diesem Grund erscheint es sinnvoll, nach etwa 2 Jahren von einem Sequenzpräparat auf ein kontinuierlich-kombiniertes Präparat umzustellen und, soweit möglich, auch die Dosis zu reduzieren.

Mit *Femoston conti 1 mg/5 mg* steht ein kontinuierlich-kombiniertes Präparat zur Verfügung, das in der Estrogendosis sehr niedrig und auch bezüglich des verwendeten Gestagens sehr interessant ist. So wird bei diesem Präparat das Dydrogesteron angewandt, ein „Zwilling“ des Progesterons ohne androgene Restaktivität, ohne Endometriumproliferation, ohne Erhöhung des Thromboserisikos und mit sehr guter Verträglichkeit.

Untersuchungen konnten zeigen, daß bei einer Dosis von 1 mg E<sub>2</sub> eine statistisch signifikante Reduktion von Hitze-wallungen erfolgt. Im Hinblick auf den Blutdruck hat die Dosierung dieser Kombination keinen negativen Einfluß. Osteoporosevorbeugung ist mit dieser Dosierung möglich.

Ein besonderer Vorteil liegt in der Blutungsstabilität. So sind nach 12 Monaten über 90 % der Frauen ohne Blutungen, sofern man mit einer kontinuierlich-kombinierten Therapie erst in der Postmenopause beginnt. Der Beginn einer derarti-

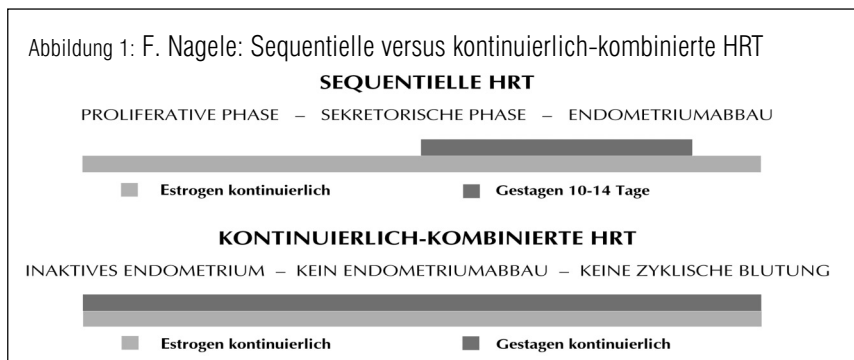
gen Therapie in der Perimenopause erscheint nicht sehr sinnvoll, da hier mit häufig auftretenden Zwischenblutungen zu rechnen ist. Die Compliance bei kontinuierlich-kombinierter Hormontherapie in der Postmenopause ist nach 1 Jahr mit 70 % wesentlich besser als bei einer sequentiellen Therapie. Auch noch nach 8 Jahren kann eine bessere Compliance aufgrund des stabilen Blutungsverhaltens nachgewiesen werden.

Interessant erscheint, daß Hormonanwenderinnen die „zuverlässigsten“ Patientinnen des Gynäkologen sind, da sie offensichtlich sehr gesundheitsbewußt leben und regelmäßig Vorsorgeuntersuchungen durchführen lassen.

Wichtig erscheint bei der Betreuung im Klimakterium neben der Abklärung der Wünsche und Ängste der Patientinnen die richtige Auswahl des Präparates unter dem Wirkungs- und Nebenwirkungsaspekt sowie eine umfassende Lebensberatung in bezug auf Sport, Ernährung und gesundheitsbewußtes Verhalten.

Im Hinblick auf die derzeit in der Laienpresse geschürte Angst vor Brustkrebs bei Hormonsubstitution ist eine umfassende Aufklärung der Frauen erforderlich. So ist bekannt, daß nach vorliegenden Untersuchungen bei der Beobachtung von 1000 Frauen ohne Hormontherapie nach 10 Jahren bei 65 Frauen ein Brustkrebs zu erwarten ist, mit Hormontherapie bei 72 Frauen. Untersuchungen haben ergeben, daß Estrogene nicht mutagen sind, eventuell aber das Wachstum bestehender Tumoren beschleunigen bzw. die Dedektionsrate erhöhen können. Hierfür spricht auch die bessere Heilungschance bei Frauen, die unter Hormontherapie ein Mammakarzinom erleiden. Probleme der Interpretation der „Bremer Studie“ zu Mammakarzinom sind hierbei bei entsprechendem Wissensbedarf der Patientin zu besprechen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Frauen heute als Hauptindikation zu einer Therapie mit Hormonen im Klimakterium aktuelle klimakterische Beschwerden angeben. Gewünschte „Nebenwirkungen“ sind positive Wirkungen im Hinblick auf Osteoporose, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Cholesterinwerte etc. sowie positive Einflüsse auf Haut und Haar. Negative Nebenwirkungen sind, soweit möglich, durch Auswahl des geeigneten Präparates zu reduzieren oder auszuschalten. Wichtig ist eine



umfassende Aufklärung der Patientinnen. Das Präparat *Femoston conti 1 mg/5 mg* zeichnet sich durch eine sehr gute Verträglichkeit sowie eine Blutungsstabilität aus, was von einem Großteil der Frauen als vorrangig wichtig bezeichnet wird. Es ist daher besonders geeignet zum Einsatz bei Frauen ab der frühen Postmenopause.

#### AKTUELLES ZUR KONTINUIERLICH-KOMBINIERTEN HRT

F. Nagele

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung, Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien

Die individuelle HRT wird an die Bedürfnisse der Frau und an ihre endogene Hormonsituation (menopausale Phase) angepaßt. Dabei ist die Auswahl der geeigneten Hormonkomponenten und deren Dosierung sowie des Therapie-schemas und der Applikationsart zu berücksichtigen. Während der Prä- und Perimenopause ist (bei intaktem Uterus) eine sequentielle HRT zu bevorzugen, die sich nach dem weiblichen Zyklus orientiert und durch eine zyklische Blutung gekennzeichnet ist. Ab der *Postmenopause* kann eine kontinuierlich-kombinierte HRT empfohlen werden (**Abb. 1 und Tab. 3**), wobei etwa 3–6 Monate nach Therapiebeginn mit einer Amenorrhoe gerechnet werden kann. Der kontinuierliche Gestagenzusatz bewirkt eine allmähliche Atrophie des Endometriums, sodaß die Blutung schließlich sistiert. Der Beginn einer kontinuierlich-kombinierten HRT sollte frühestens 1 Jahr nach der Menopause erfolgen, da bei zu früher Anwendung Schmierblutungen auftreten können. Nach der Auswahl geeigneter Patientinnen sind für die Präparatewahl folgende Kriterien zu beachten: effiziente Behandlung der klimakterischen Symptome, zuverlässiger Endometriumschutz, hohe Amenorrhoe-rate, ausreichender Osteoporose-schutz und gute Verträglichkeit.

Gerade in der Postmenopause sollte man sich um eine gute Compliance bemühen, um die Langzeit-Benefits der HRT zu gewährleisten. Aus Patientensicht sind gute Wirkung und Verträglichkeit für die Therapietreue ausschlagge-

Tabelle 3: F. Nagele: Kontinuierlich-kombinierte HRT

- ➔ bei Frauen frühestens 12 Monate (idealerweise 2 Jahre) nach der Menopause
- ➔ bei Wunsch nach Blutungsfreiheit / postmenopausale Frauen
- ➔ bei Frauen mit PMS-ähnlichen Symptomen unter sequentieller HRT

bend – eine niedrige Estrogendosis und die Verwendung eines reinen Gestagens (ohne Partialwirkungen) können die Verträglichkeit wesentlich begünstigen. Die kontinuierliche Kombination aus nur 1 mg 17 $\beta$ -Estradiol + 5 mg Dydrogesteron bewirkt eine rasche Beseitigung estrogenbedingter Ausfallserscheinungen, führt zu einer hohen Amenorrhoe-rate bei zuverlässigem Endometriumschutz, ist ausgezeichnet verträglich, bietet eine effektive Osteoporoseprävention und hat positive Effekte auf kardiovaskuläre Risikofaktoren. Diese Kombination erfüllt damit die medizinischen Anforderungen im Hinblick auf therapeutische Effizienz und Präventionsmöglichkeiten ebenso wie die Bedürfnisse der postmenopausalen Frau nach Blutungsfreiheit, Wohlbefinden und Lebensqualität.

#### ENDOMETRIUMSICHERHEIT UNTER NIEDRIG DOSIERTER KONTINUIERLICH-KOMBINIERTER HRT

T. Römer

Evangelisches Krankenhaus, Geburtsh.-Gynäkologische Klinik, Köln

Die kontinuierlich-kombinierte Hormonsubstitution gewinnt zunehmend an Bedeutung. Immer mehr Frauen wünschen eine blutungsfreie Substitution, insbesondere in der späten Postmenopause, wenn die Hormonsubstitution vor allem aus präventiven Gründen indiziert ist. Problematisch ist hier meist die Umstellung von einer zyklischen auf eine kontinuierlich-kombinierten Therapie. Hier ist die Sonographie sehr hilfreich. Bei einer sonographisch gemessenen Endometriumdicke unter 5 mm liegt die Wahrscheinlichkeit, daß innerhalb eines

Zeitraums von 3–6 Monaten eine Amenorrhoe erreicht wird, bei 90 %.

Aus diesem Grund empfiehlt sich, bei Patienten mit einem höher aufgebauten Endometrium eine Gestagentherapie vorzuschalten, das Endometrium abbluten zu lassen und dann mit der kontinuierlich-kombinierten Therapie zu beginnen. Sollte nach dem Gestagentest noch ein höher aufgebautes Endometrium bestehen, so ist dieses abzuklären, da dann entweder eine Endometriumhyperplasie vorliegt bzw. ein Korpuspolyp, der auch unter einer kontinuierlich-kombinierten Hormonsubstitution Blutungsstörungen verursachen kann.

Unter einer niedrig dosierten kontinuierlich-kombinierten Hormonsubstitution besteht eine sehr hohe Endometrium-sicherheit, wobei auftretende Blutungen in den ersten 6 bis 9 Monaten bei unauffälligem sonographischem Befund nicht abklärungsbedürftig sind. Treten Blutungen jedoch nach einem längeren Zeitraum der Amenorrhoe unter einer niedrig dosierten kontinuierlich-kombinierten Therapie auf, sind diese auch bei sonographisch gemessener niedriger Endometriumdicke abklärungsbedürftig, das heißt, hier ist in jedem Fall eine Hysteroskopie und histologische Abklärung notwendig.

Zum Monitoring einer Hormonsubstitution bietet sich insbesondere bei der kontinuierlich-kombinierten Hormonsubstitution die Vaginalsonographie an, wobei hier doppelte Endometriumdicken bis 8 mm tolerierbar sind. Es empfiehlt sich deshalb die jährliche vaginalsonographische Kontrolle der Patientin. Bei auftretenden Blutungsstörungen ist eine Abklärung erforderlich, die stets mit einer Hysteroskopie verbunden werden sollte. Bei Patientinnen mit der Indikation zur Hormonsubstitution empfiehlt sich auch nach einer Endometriumablation, die häufig zur Therapie von Blutungsstörungen eingesetzt wird, eine niedrig dosierte kontinuierlich-kombinierte Therapie, da hier die durch die Operation induzierte Amenorrhoe erhalten bleiben kann.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Endometrium-sicherheit unter einer niedrig dosierten kontinuierlich-kombinierten Hormonsubstitution sehr hoch ist, jedoch Blutungsstörungen, die über die Einstellungszeitraum von 9 Monaten hinausgehen, einer diagnostischen Abklärung bedürfen.



# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

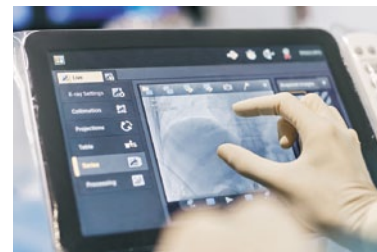
## [Medizintechnik-Produkte](#)



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](#)