

Pharmazeutisches Kolleg

Hormonersatztherapie im Klimakterium

Cornelia Rufke

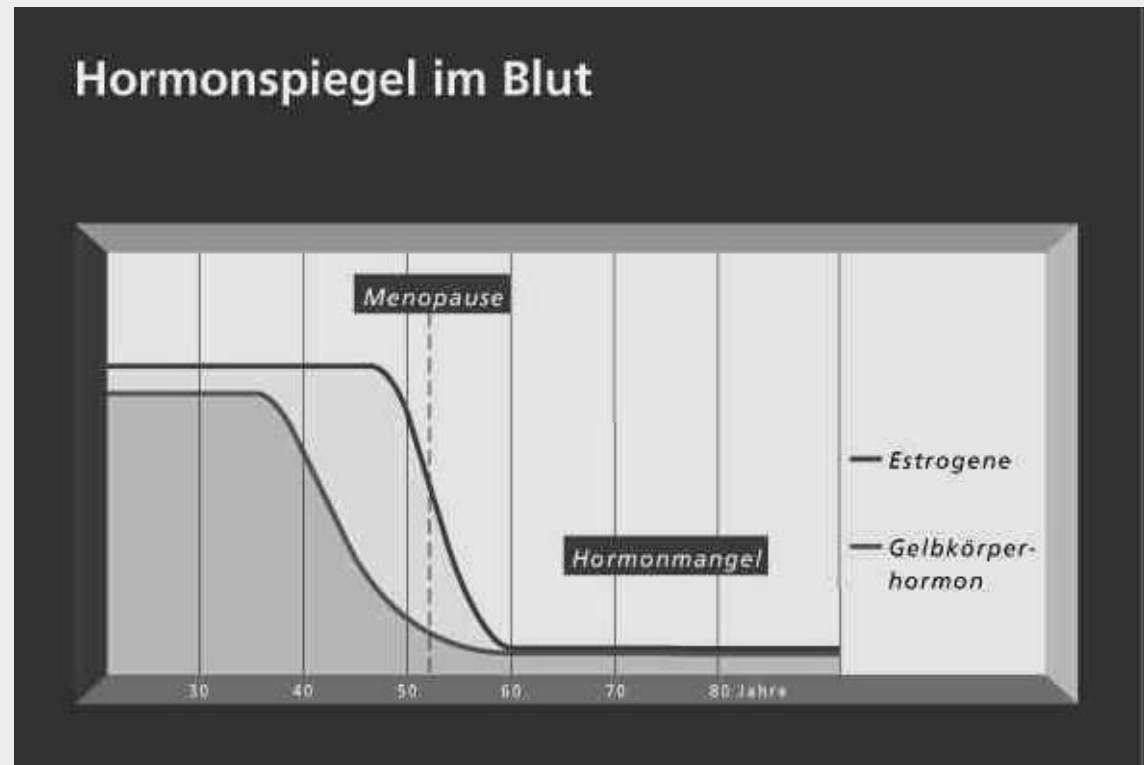
Universität Leipzig / Institut für Pharmazie

Tel.: 0341/9736986

E-Mail: rufke@rz.uni-leipzig.de

Menopause

- Eintrittsalter: um das 50. Lebensjahr herum
- 99% der Eifollikel verbraucht, Ovarien verlieren Fähigkeit zur Hormonproduktion



Menopause

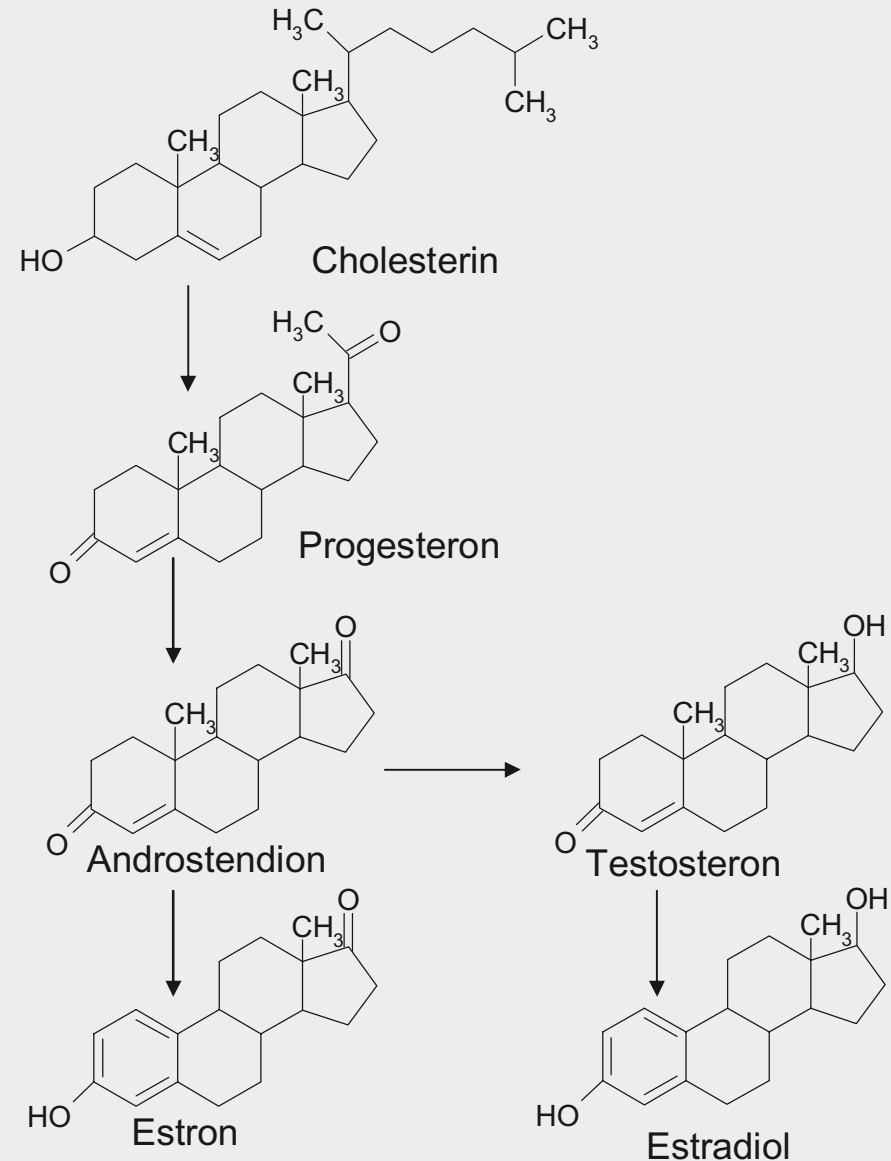
- Zeitpunkt der letzten vom Ovar gesteuerten Menstruation
- Östradiolspiegel sinken auf Basalwert ab (extraovarielle Quellen)
- Verhältnis Androgene/Östrogene zugunsten der Androgene verschoben
- 1-3 Jahre nach der Menopause FSH-Konzentrationen 10 bis 20fach erhöht
- Zunehmendes Lebensalter: Gonadotropine (FSH und LH) rückläufig

Verordnung von Hormonersatzmitteln

- Rückgang der Verordnungen von 2/2002 auf 2/2004 um 49,8%
- Sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung
- Individuelle Entscheidung
- So kurz wie möglich
- So niedrig dosiert wie nötig

Östrogene - Bildung

- vor Menopause:
Östrogenbildung im Ovar,
Umwandlung durch
Aromatase
- Abbau durch
Dehydrogenasen,
Glucuronyltransferasen,
Hydroxylasen
- Nach Menopause:
Aromatisierung vermindert



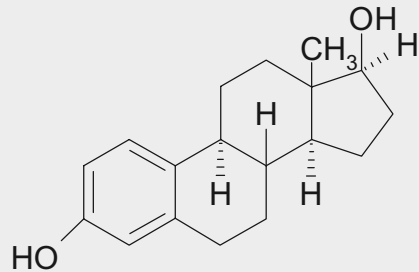
Östrogene

- **Wirkungsmechanismus:**
 - über den α - oder β -Östrogenrezeptor, östrogenähnliche Rezeptoren, Ionenkanäle
- **Effekte:**
 - Resorption von Calcium und Hemmung der Osteoklasten
 - Gefäßprotektion
 - Artherosklerosevorbeugung
 - Hautfestigkeit

Östrogene

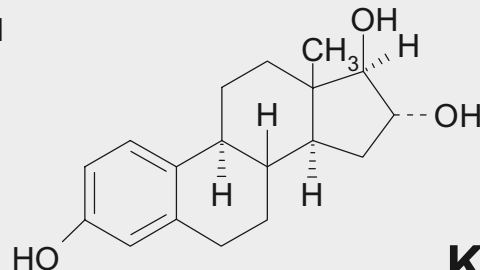
- **Nebenwirkungen:**
 - Erhöhen das Thromboembolie-Risiko
 - Hemmung der Gonadotropinausschüttung
 - Spannungsgefühl in den Brüsten
 - Gewichtszunahme, Übelkeit, Ödembildung
 - Endometriumkarzinom

Östrogene



Estradiol

Estramon[®]
Progynova[®]
Estreva[®]
Estring[®]

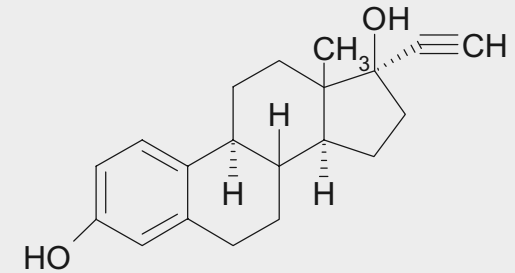


Estriol

Synapause[®]E
Ovestin[®]

Konjugierte Östrogene

Presomen[®]
Climopax[®]mono



Ethinylestradiol

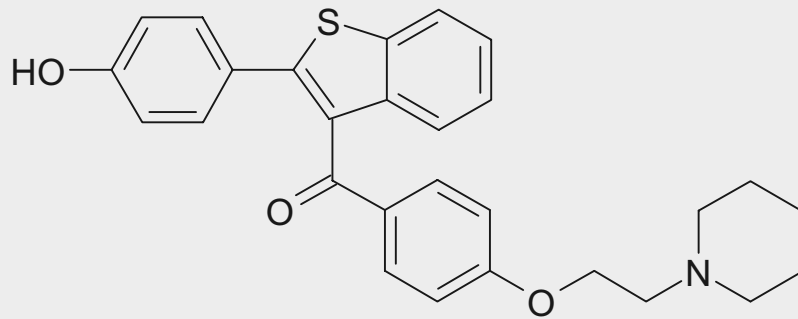
Ethinylestradiol 25µg
JENAPHARM[®]
Kombinationspräparate
wie Diane[®]35 oder
Belara[®]

Östrogene: Präparate

Phytoöstrogene

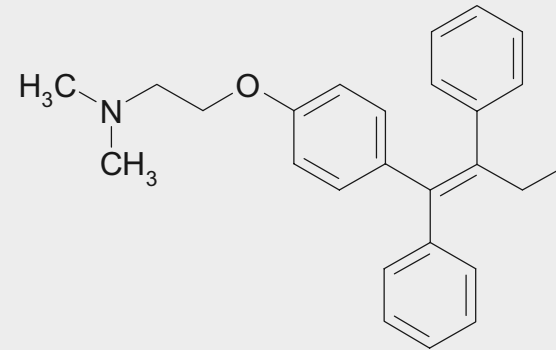
- pflanzliche, nicht-steroidale Komponenten mit östrogener, aber auch nicht-östrogener Wirkung
- **Klassen:** Flavonoide, Coumestane und Lignane
- **Vorkommen:** Soja, Traubensilberkerze (Klimadynon[®] Uno; Remifemin[®]), Mönchspfeffer, Kleearten, Hopfen
- **Isoflavone:** Genistein, Daidzein, Glycitein
- **Wirkung:**
 - Bindung an Östrogenrezeptoren α und β , bevorzugt β
 - östrogen-agonistisch, östrogen-antagonistisch, antiandrogen

Selektive Estrogen Rezeptor Modulatoren



Raloxifen

EVISTA[®]
Optruma[®]

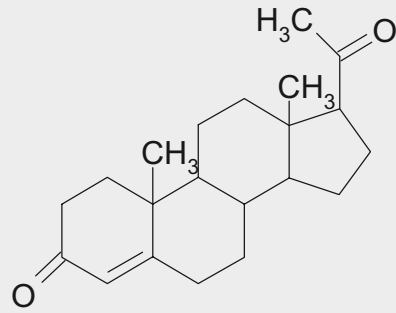


Tamoxifen

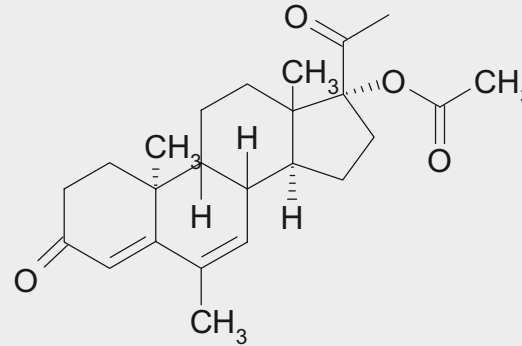
Jenoxifen[®]
Nolvadex[®]

SERM

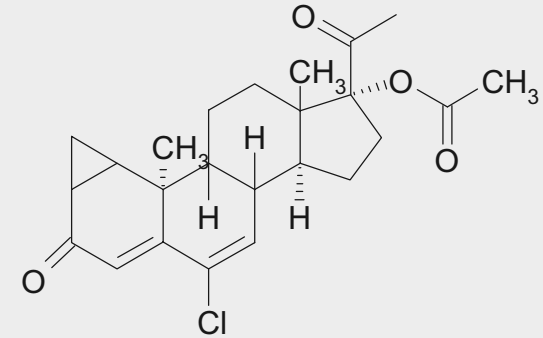
Gestagene



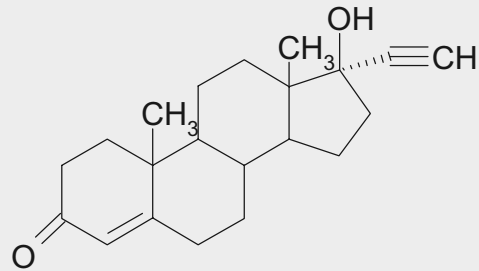
Progesteron
Utrogest[®] Kapseln



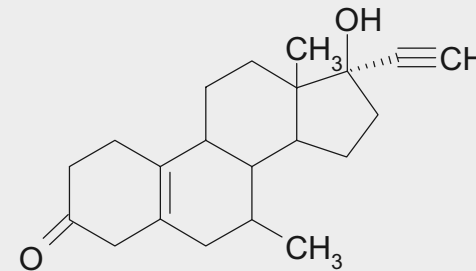
Medroxyprogesteronacetat
Clinofem[®]



Cyproteronacetat
Climen[®]



Norethisteron
Gestakadin[®]
Sovel[®]



Tibolon
Liviella[®]

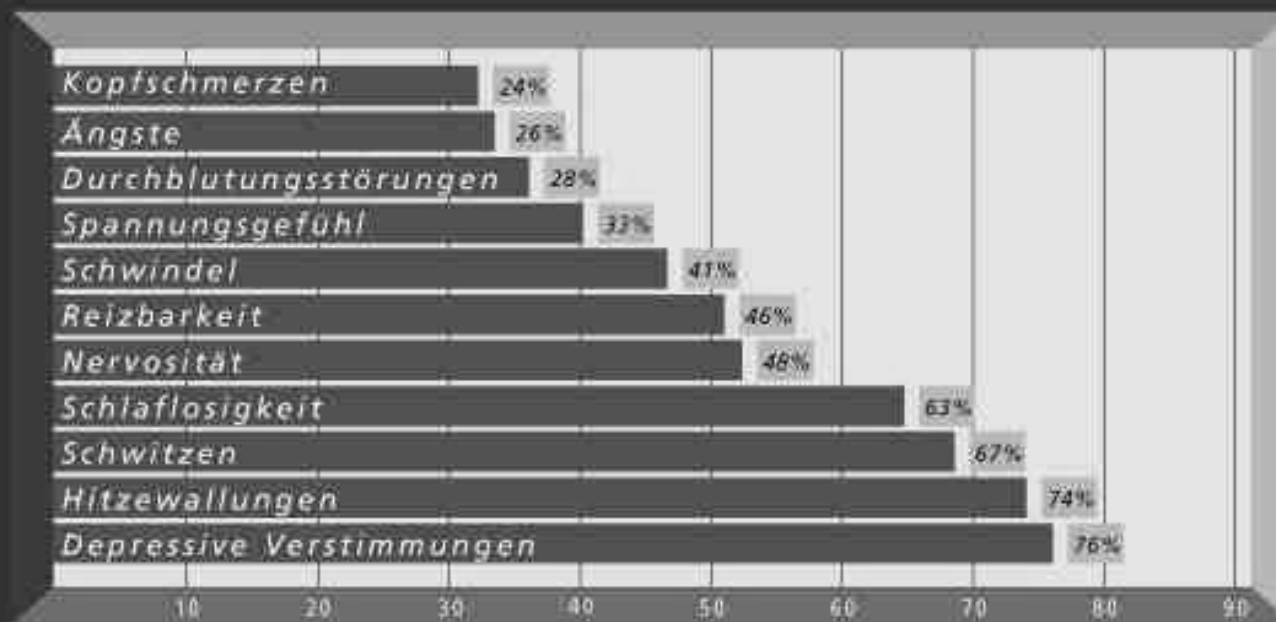
Gestagene: Präparate

Indikationen für eine Hormonersatztherapie

- Klimakterische Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlaflosigkeit
- Atrophische Veränderungen im Urogenitaltrakt
- Verlust an Knochenmasse
- Vorzeitige Menopause

Klimakterische Beschwerden

Häufigkeit klimakterischer Beschwerden



nach Lauritzen (1981)

Hitzewallungen

- **Symptomatik:**- Hautrötungen obere Körperhälfte
 - Transpiration
 - Blutdruckanstieg, Herzklopfen, Schwindel
- **Ursache:** Fehlende negative Rückkopplung, Aktivierung von thermoregulatorischen Neuronen im Hypothalamus
- **Therapie:** oral und parenteral Estradiol und konjugierte, equine Östrogene
 - ⇒ Kombination mit Gestagenen bei Frauen mit erhaltenem Uterus
 - kontinuierlich: täglich oder mit 7tägiger Pause
 - sequentiell: 12-14 Tage

Hitzewallungen

- **Phytopharmaka:**

- Traubensilberkerze

- (*Cimicifuga racemosa*)

- Rotklee (*Trifolium partense*),

- Soja, Ginseng, *Angelica sinensis*, Nachtkerzenöl

- **Alternative Therapien:**

- Akupunktur, Entspannungstherapie,
Reflexzonenmassage



Urogenitale Symptome

- **Symptome:** Vaginale Atrophie (Trockenheit, Juckreiz)
Harnwegsinfekte, Harninkontinenz, Libidoverlust
- **Ursache:** Inkompetenter M. detrusor und M.sphinkter,
schwacher Blasenhalteapparat
- **Behandlung der vaginalen Atrophie:**
 - Lokale Östrogentherapie
- **Behandlung von Harnwegsinfekten:**
 - Nach urologischen und nephrologischen Maßgaben
- **Inkontinenz:**
 - Stärkung der Beckenbodenmuskulatur
 - Muskarinrezeptorantagonisten

Zentralnervöse Symptome und Erkrankungen

- **Depressionen:** - Effekt von Östrogenen auf GABAerge Aktivitäten
- **Schlafstörungen:** - verlängerte Einschlafzeiten
- verkürzte REM-Phasen, Abnahme der Schlaftiefe
- Hitzewallungen während des Schlafes
- **Demenz/Kognition:**
 - neuroprotektive Eigenschaften von Östrogen und Gestagene

Zentralnervöse Symptome und Erkrankungen

- **Depression**
Östrogen/Gestagen-Therapie nach WHI-Studie nicht geeignet
- **Schlafstörungen**
Östrogenen verbessern die subjektive Schlafqualität
- **Demenz/Kognition**
keine positiven Effekte der Östrogen/Gestagen-Therapie oder Östrogenmonotherapie

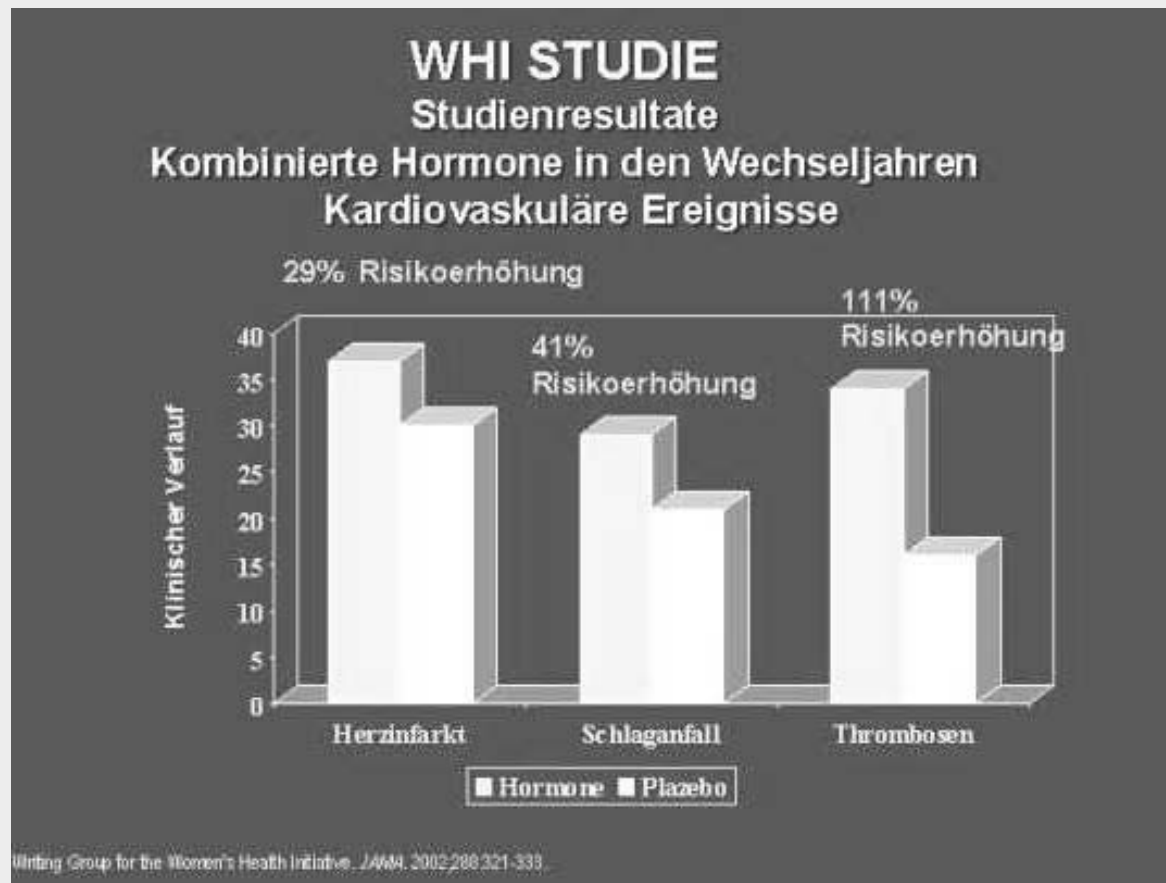
Hautveränderungen

- **Symptome:** dünner werdende, unregelmäßige Haut, beschleunigte Hautalterung
- **Ursachen:** Verlust der stimulatorischen Wirkung von Östrogenen auf Keratinozyten, Hyaluronsäure und kutanes Kollagen
- **Therapie:** topisch applizierte Östrogene:
 - Vermindern Faltentiefe
 - Erhöhen Hydratation der Haut
 - Zunehmende Dicke der Haut
 - Verbesserte Festigkeit

Osteoporose

- **Symptome:** Mineralgehalt des Skeletts verringert um 15%
- **Ursachen:** - reduzierte Calciumresorption
- fehlende Hemmung der IL6-Bildung, welches die Knochenschmelze stimuliert
- **Prävention:**
 - Östrogene bzw. Östrogen/Gestagen Kombinationen zur Prophylaxe zugelassen
 - Frakturreduktion (WHI-Studie)
 - Anstieg der Knochendichte
 - Tibolon: Zunahme der Knochendichte
 - Phyto-Östrogene, SERMs, Bisphosphonate

Risiken der Hormonersatztherapie



Karzinome

- Östrogene und ihre Metabolite können Entwicklung von Mammakarzinom fördern
- Östrogene stimulieren das Endometrium, können zu dessen Hyperplasie und erhöhtem Risiko für Endometriumkarzinom führen
- Ovarialkarzinom
- Kolorektale Karzinome

Kardiovaskuläre Erkrankungen

- Koronare Herzkrankheit
Hormontherapie weder zur Primär- noch zur Sekundärprävention geeignet
- Schlaganfall erhöhtes Risiko unter Hormontherapie: 8 zusätzliche Fälle pro 10000 Frauen pro Anwendungsjahr gegenüber Placebo
- Thromboembolien erhöhtes Risiko unter Hormontherapie: 18 zusätzliche Fälle pro 10000 Frauen pro Anwendungsjahr gegenüber Placebo

Gallenblasenerkrankungen

- Konjugierte equine Östrogenen hemmen die Synthese von Gallensäuren
- Transdermales Estradiol induziert Veränderungen, die Gallensteinentstehung begünstigen können
- Nach Absetzen der Hormone bleibt Risiko eine Cholezystitis für mehrere Jahre erhöht

Spezielle Kontraindikationen

- Mammakarzinom
- Endometriumkarzinom
- Unklare uterine Blutungen
- Tiefe Venenthrombosen, Herzinfarkt
- Unbehandelte Hypertonie
- Überempfindlichkeitsreaktionen auf Inhaltsstoff
- Gallenerkrankungen

Durchführung der HRT

- Vor der Verordnung: ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung, Risikofaktoren....
- bei Auftreten der Beschwerden, Kombination mit einem Gestagen bei intaktem Uterus
- **Niedrigste effektive Dosis:**
 - ⇒ Oral: Estradiol 0,5 – 1mg oder
0,3 - 0,45mg konjugierte Östrogene
 - ⇒ Transdermal: 25-37,5µg Estradiol oder
0,5mg Estradiol-Gel
- Therapieerfolg nach 8-12 Wochen überprüfen, Dosis ggf. anpassen
- unter HRT sollten Patientinnen jährlich untersucht werden

Fazit

- Hormonersatztherapie nach wie vor wirksame Behandlungsmöglichkeit vasomotorischer Symptome
- Vaginale, orale oder parenterale Applikation von Östrogenen geeignet zur Therapie und Prophylaxe der Urogenitalatrophie
- Einsetzbar zur Osteoporoseprophylaxe, aber nötige Langzeitanwendung mit potentiellen Risiken verbunden
- Eignet sich nicht zur Prävention von Herzinfarkt und Schlaganfall

Wenn eine Hormontherapie...

...dann:

- kurzfristig
- individuell
- kontrolliert