Zur aktuellen Diskussion um den Beipacktext von Hormonpräparaten

B.W.	Beda W.	Hartmann
J.C.	Johannes C.	Huber

Universitäts-Frauenklinik, Wien, Österreich

Dr. B. Hartmann, I. Universitäts-Frauenklinik, Spitalgasse 23, A-1090 Wien (Österreich)

In den letzten 30 Jahren haben sich das Verordnungsprinzip nichtkontrazeptiver Östrogene und auch die in den Beipackzetteln angegebenen Gegenanzeigen nach denen der Pille gerichtet. Dieser Umstand führt bei zahlreichen Patientinnen, die Hormonpräparate einnehmen, zu Unsicherheiten und zu zahlreichen Fragen an den verordnenden Arzt.

Wenn man die in den Beipacktexten der verschiedenen oralen Ovulationshemmer angegebenen Gegenanzeigen mit denen von Hormonspezialitäten vergleicht, die nicht-alkylierte Östrogene enthalten, wird man feststellen, dass sie beinahe identisch sind (Tab. 1).

In Deutschland sind nun Bestrebungen im Gange, die Gegenanzeigen in den Beipacktexten von Hormonpräparaten zu differenzieren, was anhand von vier Kontraindikationen demonstriert werden soll.

Der grundlegende Irrtum besteht in der Verwechslung von 17β -Östradiol (E2) und Äthinylöstradiol (EE). Während letzteres herz- und gefäßbelastend ist, besitzt das E2 einen kardioprotektiven Effekt, der nicht nur auf die Erhöhung der HDL-Fraktion im peripheren Blut, sondern auch durch eine lokal in den Kranzgefäßen verringerte Akkumulation von LDL bedingt sein dürfte [1-3]. Die niedrige Infarktzinzidenz bei Frauen in der fertilen Lebensphase und das steile Ansteigen unmittelbar nach der Menopause bestätigen dies epidemiologisch.

Die Kontraindikation 'Thrombose' ist darauf zurückzuführen, dass den Östrogenen ein thrombogenes Potential unterstellt wurde. Es gibt jedoch keine überzeugenden Hinweise darauf, dass natürliche Östrogene in physiologischen Konzentrationen die Blutgerinnung hinsichtlich Gerinnbarkeit oder Fibrinolyse pathologisch verändern [4]. Ebenso gibt es keine Hinweise dafür, dass die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten durch Östrogene erhöht würde.

Deshalb sind vorausgegangene thromboembolische Erkrankungen als Gegenindikation für eine Hormonsubstitution nicht mehr aufrechtzuerhalten. Gleiches gilt auch für den vorausgegangenen Herz- bzw. Lungeninfarkt: Auch hier hat man das Mass an dem in der Pille enthaltenen EE genommen, doch scheint genau das Gegenteil richtig zu sein: Das E2 hat einen ausgesprochen vasodilatatorischen – und damit durchblutungsfördernden – Effekt [3, 5], ein Umstand, der auch zur Stabi-

Tabelle 1. Kontraindikationen einer Östrogensubstitution
 Östrogenabhängige Tumoren der Gebärmutter und der Brust
 Malignes Melanom
 Schwere Lebererkrankungen, Leberzelladenome
 Hypertonie
 Fettstoffwechselstörungen, Diabetes

Störung der Blutgerinnung: Thrombose, Embolie

Status post Herz- und Lungeninfarkt sowie Hirnschlag & Atherosklerose

9. Sichelzellanämie

Schwangerschaft

Vor Operationen

Stabilisierung des Blutdrucks beiträgt und so vor einer Arteriosklerose sogar schützt. Daher bleibt auch der Schutzeffekt des Östradiols bei Raucherinnen erhalten, d.h. die adäquate Substitution mit natürlichen Östrogenen ist bei Raucherinnen indiziert und nicht – wie bei der EE-haltigen Pille – kontraindiziert. Diese Erkenntnisse haben letztlich auch dazu geführt, dass transdermales Östradiol bei Herzinfarktpatientinnen zur Therapie unmittelbar nach dem Infarkt eingesetzt wird.

Den grossen Unterschied zwischen EE und nichtkontrazeptiven Östrogenen kann man auch anhand von Lebererkrankungen aufzeigen. Das Risiko, an einem Leberzelladenom zu erkranken, ist unter der langjährigen Behandlung mit oralen Kontrazeptiva deutlich erhöht. Es steigt von 0,1/1 Million auf 3,4/100000 Frauenjahre [6]. Üblicherweise bilden sich diese Lebertumoren nach Absetzen der Pille wieder zurück. Es gibt Fallberichte von Patientinnen, die unter der Pille ein Leberhämangiom entwickelten, die Pille daraufhin absetzten, unmittelbar danach schwanger wurden und auf eigenes Risiko die Schwangerschaft auch austrugen. Bei diesen Frauen wurden die durch die Äthinylgruppe des EE offenbar induzierten Hämangiome während der Schwangerschaft nicht grösser, manchmal sogar kleiner, obwohl in der Schwangerschaft die E2-Konzentrationen bis zu 20 ng/ml ansteigen. Das scheint Beweis genug zu sein, dass diese Kontraindikation nicht stichhaltig ist [7].

Das Absetzen von Hormonen vor einem operativen Eingriff ist schon vor 2 Jahren von der deutschsprachigen Menopausengesellschaft als Kontraindikation abgelehnt worden. Auch hier hat man Mass an den alkylierten Östrogenen genommen. Würde man diesen Gedanken konsequent weiterdenken, so müsste man alle Frauen, die operiert werden, zumindest medikamentös für eine gewisse Zeit kastrieren. Dies geschieht natürlich nicht und unterstreicht, dass natürliche Östrogene auf die postoperativen Komplikationen keinen Einfluss ausüben können.

Die in den Beipacktexten von Hormonpräparaten, die zur Behandlung von hypoöstrogenämischen Zuständen Anwendung finden, angegebenen Kontraindikationen sind von denen der oralen Ovulationshemmer kritiklos übernommen worden. Eine grosse Anzahl experimenteller und klinisch-epidemiologischer Studien belegt den Unterschied zwischen dem EE und dem E2 und zeigt deutlich, dass das Wirkspektrum dieser beiden Steroide über weite Bereiche unterschiedlich ist.

Daher vertreten wir die Ansicht, dass die Gesundheitsbehörden und Pharmafirmen unverzüglich aufzufordern sind, die entsprechenden Beipacktextänderungen zu veranlassen, damit den Frauen eine notwendige Substitution mit natürlichen Östrogenen nicht weiterhin vorenthalten wird.

Literatur

Barret-Connor E, Bush TL: Estrogen and coronary heart disease in women. JAMA 1991;265: 1861-1867.

Bush TL: Extraskelatal effects of estrogen and the prevention of atherosclerosis. Osteoporosis Int 1991;2:5-11.

Pines A, Irfan E, Levo Y, Averbuch M, Lidor A, Drory Y, Finkelstein A, Hetman-Peri M, Moskowitz M, Ben-Ari E, Ayalon D: The effects of hormone replacement therapy in normal

postmenopausal women, measurement of Dopplerderived parameters of aortic flow. Am J Obstet Gynecol 1991;164:806-812.

Devor M, Barret-Connor E, Renvall M, Feigeal D, Ramsdell J: Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. Am J Med 1992;92:275-282.

Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, Crook D, Meire H, Campbele S: Pulsatory index in internal carotid artery relation to transdermal oes-tradiol and time since menopause. Lancet 1991;338:839-842.

Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Paganini-Hill A, Tyler CW: Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. JAMA 1979;242: 644-648.

Wilhelm C, Quaas L, Zahradnik HP, Breck-woldt M: Durch orale Kontrazeptiva indu-zierte Lebertumoren und Schwangerschaft. Ge-burtshilfe Frauenheilkd 1990;50:806-809.

190

Jahrestagung

der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) gemeinsam mit der Schweizerischen Gesellschaft für Senologie 21.-24. Juni 1995 in Davos