



Linoladiol Estradiol-Emulsion: Kausale Behandlung der vaginalen Atrophie bei postmenopausalen Frauen

Vorwort



Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Heinz Kölbl
Abteilung für allgemeine Gynäkologie
und gynäkologische Onkologie,
Medizinische Universität Wien



Univ.-Prof. DDR. Johannes Huber
Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Wien

Ein Charakteristikum der Gegenwart ist es, dass die Lebenserwartung kontinuierlich zunimmt. Dabei zeigt sich ein interessanter Genderunterschied: Die durchschnittliche Lebenserwartung der Frau beträgt heute 78 Jahre, jene des Mannes 74 Jahre. In den vergangenen Jahrzehnten waren es ungefähr vier Jahre, um die Frauen Männer überlebten – jetzt steigt in vielen Ländern die Differenz sogar auf sechs Jahre an. Die heute geborene Japanerin hat laut Prognose eine durchschnittliche Lebenserwartung von fast 100 Jahren.

Verständlicherweise ist die Medizin bemüht, nicht nur die Lebenszeit zu prolongieren, sondern vor allem Lebensqualität und Gesundheit in der zweiten Lebenshälfte zu erhalten: ohne Osteoporose, ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen und auch ohne jene in der Vergangenheit oft verschämt verschwiegenen Blasen- und Scheidenprobleme. Liest man die Biographie der letzten Lebensjahre von Marlene Dietrich, so wird man Zeuge, wie furchtbar früher Frauen an den Problemen der Inkontinenz litten, die auch vor Berühmtheiten nicht Halt machten. Dies hat sich heute mit Hilfe der gynäkologischen Urologie und Endokrinologie geändert.

Seit langem ist bekannt, dass das Leithormon der Eierstöcke 17- β -Östradiol hilfreich gegen Blasenprobleme

und trockene Scheide eingesetzt werden kann. Heute werden jedoch zunehmend auch jene Mechanismen verstanden, über die das Östrogen zu einer Stabilisierung von Beckenboden und Vaginalepithel führt. Zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten zeigten den stärkenden Effekt des 17- β -Östradiols auf die Kollagensynthese, der vergleichbar mit dem präventiven Effekt von Östrogen auf den Knochen ist. Beide Organsysteme ähneln sich in ihrer Östradiolabhängigkeit: In den ersten Jahren nach Beendigung der Östrogensynthese verliert das weibliche Skelettsystem die meiste Knochensubstanz. Zeitgleich sinkt die Kollagensynthese in verschiedenen Teilen des weiblichen Körpers – so auch in Beckenboden und Scheide.

Die präventive Sorge um den Knochen ist genauso wichtig wie jene um den Erhalt einer normalen Blasenfunktion – in beiden Fällen kann die Anwendung von Östradiol wertvolle Dienste leisten. Der Zusammenhang zwischen Östrogenabfall und Osteoporose ist im öffentlichen Bewusstsein bereits präsent. Hingegen muss auf die ebenfalls durch den Östrogenabfall gefährdeten Organe Blase und Vagina weiter hingewiesen werden. Darin besteht auch eine zentrale Aufgabe dieses Positionspapiers.

Die Effekte des Östradiol im Urogenitaltrakt sind mannigfaltig: Diese reichen von der Durchblutungsförderung über das Stickmonoxid sowie das östrogenabhängige Mikrobioma, welches auch in der Scheide mit anderen Systemen kommuniziert, bis hin zur Immunsituation, die – hormonabhängig – im vesikalen und vaginalen Bereich schützt.

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse deuten darauf hin, dass 17- β -Östradiol in einzelnen Organen zu weiteren östrogenen Metaboliten umgewandelt wird und den Bedarf unterschiedlicher Zellen in differenzierter Form abdecken kann. Diese biologische „Weiterverwendung“ des Hormons ist nicht bei jedem Östrogen, sehr wohl aber beim Östradiol möglich.

Die Folgen des menopausalen Östrogenabfalls beschränken sich nicht auf Hitze-wallungen und Schlafstörungen, sondern reichen von Gelenkschmerzen, depressiven Verstimmungen und Hypercholesterinämie bis hin zu „trockenen Schleimhäuten“ im Nasopharyngealbereich, in den Augen und im Urogenitaltrakt. Zur Behandlung urogenitaler Wechselbeschwerden hat sich die topische Hormonbehandlung mit natürlichem 17 β -Östradiol etabliert, wie es in Linoladiol Estradiol-Emulsion enthalten ist. Vaginales Östradiol entfaltet eine Vielfalt von positiven dermatologischen Effekten. Die Wirksamkeit und Sicherheit der topischen Anwendung wurde in großen Studien belegt.

Lokaler Östrogenmangel äußert v.a. durch eine „vulvovaginale Atrophie“. Diese ist geprägt durch Scheidentrockenheit, verringerte Lubrikation, Unbehagen oder Schmerzen bei Geschlechtsverkehr, verringertes sexuelles Interesse, Orgasmusstörungen sowie lokaler Irritation/Brennen/Jucken sowie Atrophisierung des äußeren Genitals. Dazu können auch Inkontinenzbeschwerden kommen. Dieses Beschwerdebild lässt sich durch die vielfältigen Wirkungen von Östrogen erklären und vielfach durch topische Östradiolanwendung wie Linoladiol Estradiol-Emulsion kausal behandeln.

Epitheliotrope Effekte von Östradiol

Das Vaginalepithel ist reich an Östrogenrezeptoren (ER-alpha und ER-beta) sowie an jenen Enzymen, die im Östrogenstoffwechsel eine entscheidende Rolle spielen. Diese sind vorwiegend in den Superfizialzellen des Vaginalepithels und der Muskulatur der Vagina exprimiert, kommen aber auch in anderen pelvinalen Organstrukturen vor. Die Vaginalepithelzellen unterliegen einer physiologischen Differenzierung und einem Desquamationsprozess, der hauptsächlich östradiolgesteuert ist. „Östradiol verbessert die transepitheliale Permeabilität über den Kalziumgradienten intrazellulär“, erklärte Univ.-Prof. Dr. Doris Maria Gruber. Östrogen induziert über die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) den Kalziumeinstrom in die Zelle und verbessert somit die epitheliale Permeabilität der Zelle, wodurch die Flüssigkeitseinlagerung intrazellulär sichergestellt ist.

Schutz vor Noxen

Weiters stimuliert Östradiol die Hexokinase, welche an das Glukosemolekül einen Phosphatrest hängt und zum biochemischen „Weiter-Processing“ bestimmt. Vor allem wird es in den Zellen arretiert und steht den Döderlein-Bakterien zur weiteren Verfügung. Diese verstoffwechseln über die Laktobazillen Glukose zu Milchsäure (Lactat), was den pH-Wert in den sauren Bereich (etwa pH 3,8 bis 4,4) absenkt. Darüber hinaus veranlassen sie die Zytolyse der sich abschilfernden Oberflächenepithelzellen, die Freisetzung von Zuckern und die Milchsäurebildung aus Dextrose und Maltose. Da das Vorkommen der Laktobakterien glukose- und damit östrogenabhängig ist, ist ihre Konzentration in der Kindheit und ab den Wechseljahren vermindert. Dies erklärt nicht nur die trockene Scheide, sondern vor allem ihre erhöhte Infektanfälligkeit. „Durch lokale Östradiolapplikation wird demnach der Zelle vermehrt Glukose zur Verfügung gestellt und eine forcierte Milchsäureproduktion ermöglicht. Damit wird die Resistenz der Vagina gegenüber Noxen deutlich erhöht“, betonte Prof. DDr. Johannes Huber.

„Eine gesunde Vaginalflora ist somit durch die Dominanz der Laktobazillen über die anaerobe Mischflora charakterisiert“, bestätigte Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Ljubomir Petricevic. Neben der Ansäuerung der Scheide sind auch die Produktion der Radikalfänger Wasserstoffperoxid (H₂O₂) und Stickstoffmonoxid (NO) zur Bekämpfung von Krankheitserregern unentbehrlich und in hohem Maße östrogenabhängig.

Mikrozirkulation im Urogenitaltrakt

Häufig führt Östrogenmangel zu mangelnder Durchblutung des Urogenitaltraktes und zu Scheidentrockenheit. „Zusätzlich wird die Oberfläche der Scheide dünner und brüchig und somit anfälliger für Verletzungen und Infektionen“, berichtete Dr. Doris Linsberger. Mikrozirkulationsstörungen im Stromgebiet der Arteria vaginalis können nicht nur negative Auswirkungen auf die Tunica muscularis der Scheide und auf die Vaginalschleimhaut haben, sondern auch das autonome Nervengeflecht und den Nervus pudendus beeinflussen. Das Gewebe wird nicht mehr ausreichend durchblutet, die Relaxation und Kontraktion der glatten Muskulatur funkti-

oniert nur bedingt bis gar nicht, sexuelle Erregbarkeit und Lustempfinden sind beeinträchtigt. „Eine geschwächte Mikrozirkulation des weiblichen Genitals ist zudem mit einer verminderten Transsudation assoziiert, was eine Produktionsverminderung von Gleitsubstanz durch die Epithelzellen der Vagina zur Folge hat und vor allem beim Geschlechtsverkehr als unangenehm empfunden wird“, so Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Markus Margreiter.

Wichtiger Stellenwert der Sexualität

Die durch einen Östrogenmangel hervorgerufene Vaginalatrophie spielt für die Sexualität eine wichtige pathophysiologische Rolle. 21 bis 36 Prozent aller Frauen in Europa leiden an einer Sexualfunktionsstörung (FSD), die nach den DSM-5-Kriterien über sechs Monate anhält, einen Leidensdruck verursacht und auch für den Partner mit einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität einhergeht. Zur FSD zählen das gestörte sexuelle Verlangen bzw. Interesse, die Erregungsstörung, oft mit mangelnder Lubrikation einhergehend, sexuelle Schmerzsyndrome und die Orgasmusstörung.

Da die funktionierende Sexualität einen wichtigen Anteil der menschlichen Identität ausmacht, verursacht die vaginale Atrophie nicht nur einen körperlichen, sondern auch einen seelischen Einschnitt. Die dann beim Verkehr entstehenden Schmerzen können sich auch negativ auf die Beziehungsqualität auswirken. Auch unter diesem Aspekt ist eine Korrektur der vulvovaginalen Atrophie erstrebenswert.

„Darüber hinaus scheinen weitere für die Sexualität notwendige östrogenabhängige Faktoren wichtig zu sein“, ergänzte Univ.-Prof. Dr. Josef Neumüller. Die sexuelle Erregung ist von Rückenmarksreflexen und den autonomen Nervenfunktionen abhängig. Sie wird durch die hormonelle Situation des weiblichen Organismus beeinflusst. Bei sexueller Stimulierung kommt es zu einer neurogenen und endothelialen Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), was eine Entspannung der glatten Muskulatur im Bereich der Klitoris-cavernosum-Arterie und damit dort einen Anstieg des intrakavernösen Drucks bewirkt. Ein weiterer wichtiger Faktor ist das vasoaktive intestinale Polypeptid – ein Neurotransmitter, der die vaginale Durchblutung sowie die Verbesserung der Gleitfähigkeit gewährleistet.

Lokales Östrogen für Blase und Inkontinenz

„Das östrogensensible Gewebe der pelvinen Organe, Blase, Harnröhre und des Beckenbodens spielt eine wichtige Rolle im weiblichen Kontinenzmechanismus“, betonte Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Heinz Kölbl. Dieser wird dadurch bewerkstelligt, dass der Urethradruck über dem intravesikalen Druck verbleibt, außer bei der Miktion. Die Harnröhre selbst hat vier östrogensensitive funktionelle Schichten, die alle zur Erhaltung eines positiven Harnröhrendruckes beitragen und damit für den Kontinenzmechanismus verantwortlich sind: Epithel, Vaskularisierung, Bindegewebe und Muskulatur.

Östrogene haben einen wichtigen physiologischen Effekt auf den weiblichen Harntrakt, was insbesondere bei Ausfall der hormonellen Wirkung durch die Entstehung der urogenitalen Atrophie offensichtlich wird. Dies rechtfertigt insbesondere den Einsatz topischer Östrogenapplikationen – nicht nur zur Beseitigung der trophischen Störung, sondern auch in der Behandlung des rezidivierenden Harnwegsinfektes und zur Beseitigung von Symptomen der überaktiven Blase.

In einem systematischen Review über die Effekte von Östrogenen zeigt sich eine deutliche Linderung von Symptomen der überaktiven Blase, insbesondere ein Benefit der topischen Östrogenisierung als Applikationsform der primären Wahl. Offensichtlich scheint hier die Beseitigung der urogenitalen Atrophie eine ganz wesentliche Rolle zu spielen.

Topisches Östrogen bei Krebspatientinnen

Ein wichtiger Aspekt betrifft die in ihrer Bedeutung oft unterschätzte urovaginale Atrophie bei Brustkrebspatientinnen. „Rezente Arbeiten weisen darauf hin, dass die topische Östrogentherapie auch bei St. p. N. mammae zum Einsatz kommen kann“, berichtete Univ.-Prof. Dr. Sepp Leodolter. Empfohlen werden die niedrigste wirksame Östrogendosis sowie regelmäßige klinische Untersuchungen. Eine bei der gemeinsamen Tagung der BGGF und OEGGG im Sommer 2015 vorgestellte Studie bei Brustkrebspatientinnen mit atropher Kolpitis unter Therapie mit Aromatasehemmer zeigte, dass durch topische

Östrogentherapie eine signifikante Verbesserung der (sexuellen) Lebensqualität zu erzielen war.

Wirksam und risikolos

„Im Rahmen der Hormonersatztherapie im Peri- und Postklimakterium besitzt die lokale Östrogenmonotherapie einen besonderen Stellenwert“, führte Univ.-Prof. Dr. Christian Menzel aus. Beschwerden der vulvovaginalen Atrophie lassen sich effektiv und – wie Studien belegen – risikolos hinsichtlich der Inzidenzerhöhung eines Mamma- und Endometriumkarzinoms reduzieren. Lokales Östriol ist nur in geringem Maße endometriumwirksam. Interessant ist die Beobachtung, dass bei Vorliegen einer Inkontinenzproblematik eine orale Hormonersatztherapie mit konjugierten Östrogenen eher zu einer Verschlechterung der Symptomatik führt und somit in jedem Fall die lokale Therapie vorzuziehen ist.

QUELLE: Konsensusmeeting „Die klinische Vielschichtigkeit der trockenen Scheide“, 5. Dezember 2015

Fact-Box

Postmenopausale vaginale Atrophie: Ursächliche Behandlung durch lokales Östrogen

- Ein adäquater lokaler Östrogenspiegel ist Voraussetzung für eine gesunde Vaginalflora, in der die schützenden Laktobazillen dominieren.
- Nur mithilfe lokaler Hormonapplikation kann die postmenopausale vaginale Atrophie ursächlich behandelt werden.
- Lokales Östrogen, wie es in Linoladiol enthalten ist, ersetzt lokal das fehlende Östrogen (Estradiol) in der Scheide.
- Das Vaginalepithel nimmt an Dicke wieder zu und beginnt, wieder mehr Zucker zu produzieren.
- Die Laktobazillen vermehren sich und produzieren Milchsäure, der pH-Wert in der Scheide sinkt, die Infektanfälligkeit nimmt ab.
- Ein physiologisches Vaginalmilieu wird wiederhergestellt.

FACHKURZINFORMATION: Linoladiol Estradiol – Emulsion. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 g Emulsion enthält 0,10 mg Estradiol (entspricht 0,1033 mg Estradiol-Hemihydrat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Triglyceride, Hostacerein T3, Cetylalkohol, Polysorbat, Propylenglycol, Mandelöl, Benzylalkohol, gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von vaginaler Atrophie aufgrund von Östrogenmangel bei postmenopausalen Frauen. **Gegenanzeigen:** Linoladiol Estradiol Emulsion sollte in folgenden Fällen nicht angewendet werden: bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht, estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht, nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich, unbehandelte Endometriumhyperplasie, frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen, bekannte thrombophile Erkrankungen, bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen, akute Lebererkrankungen oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionstests nicht normalisiert haben, bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile, Porphyrie. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Urogenitalsystem und Sexualhormone, Estradiol **ATC-Code:** G03CA03. **Inhaber der Zulassung:** Pharm. Fabrik Montavit Ges.m.b.H., A-6067 Absam/Tirol **Abgabe:** Rezeptpflichtig, apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** 10/2014.

Freigaben:

IMPRESSUM: Positionspapier ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead. Redaktion: Dr. Monika Steinmaßl-Wirrer. Hinweis: Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung von Pharmazeutische Fabrik Montavit Ges.m.b.H. ermöglicht.



Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Heinz Kölbl
Abteilung für allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Medizinische Universität Wien

„In einem systematischen Review zeigt sich eine deutliche Linderung von Symptomen der überaktiven Blase durch Östrogen, insbesondere ein Benefit der topischen Östrogenisierung als Applikationsform der primären Wahl.“



Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber
Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe, Wien

„Lokal angewandtes Östrogen kann die vaginale Atrophie signifikant verbessern. In den zugelassenen Dosierungen sind keine systemischen Wirkungen zu erwarten.“



Univ.-Prof. Dr. Michaela Bayerle-Eder
Fellow of the European Committee of Sexual Medicine, Klinik für Innere Medizin III und Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

„Da Sexualität einen wichtigen Anteil der menschlichen Identität ausmacht, verursacht die vaginale Atrophie einen körperlichen und auch seelischen Einschnitt.“



Univ.-Prof. Dr. Doris Gruber
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, AKH Wien

„Viele Studien belegen die effiziente epidermotrope Wirkung von topischem Östradiol. Es ist bei lokalen Beschwerden der systemischen Gabe sogar überlegen.“



Univ.-Prof. Dr. Sepp Leodolter
FA für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Wien

„Rezente Arbeiten weisen darauf hin, dass die topische Östrogentherapie auch bei Patientinnen nach Brustkrebs zum Einsatz kommen kann.“



Dr. Doris Linsberger
Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe, Krems und Wien

„Eine lokal durchgeführte Östrogentherapie macht Sinn, wenn die Beschwerden durch einen Östrogenmangel verursacht sind und keine Kontraindikationen vorliegen.“



Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Markus Margreiter, FEBU, FECSM
Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Wien

„Mangelnde Durchblutung des Urogenitaltraktes und Scheidentrockenheit sind häufig auf Östrogenmangel zurückzuführen.“



Univ.-Prof. Dr. Christian Menzel
FA für Gynäkologie und Geburtshilfe, Salzburg

„Bei lokalem Östrogenmangel ist topische Östrogentherapie effektiv und risikolos hinsichtlich der Inzidenzerhöhung eines Mamma- und Endometriumkarzinoms.“



Univ.-Prof. Dr. Josef Neumüller
Zentrum für Anatomie und Zellbiologie, Abteilung für Zellbiologie und Ultrastrukturforschung, Medizinische Universität Wien

„Eine gute Funktion der Vulva-Vaginaldrüsen sowie die Freisetzung von Mukosa-Exsudat wird durch Östrogen aufrechterhalten.“



Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Ljubomir Petricevic, PD
Klinische Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien

„Östrogen fördert die vaginale Kolonisation mit Laktobazillen, welche durch den Glykogenabbau Milchsäure produzieren, den vaginalen pH-Wert niedrig halten und das Wachstum pathogener Keime unterdrücken.“