

Jahrgang 12

Nr. 17

14. September 1990

Therapie des prämenstruellen Syndroms (E. Maurer) 65

Für das prämenstruelle Syndrom sind Beschwerden in der zweiten Zyklushälfte (z.B. Kopfschmerzen, Neigung zu Ödemen, psychische Symptome) charakteristisch. Diese Beschwerden sprechen oft auf eine Placebotherapie an, können aber auch sehr hartnäckig sein. Die Wirkung von Östrogenen und Gestagenen ist auch heute noch nicht definitiv geklärt. Wenn die Schmerzen im Vordergrund stehen, können Prostaglandinsynthesehemmer nützlich sein. Auch Danazol und Bromocriptin haben eine nachgewiesene Wirkung, verursachen aber viele unerwünschte Wirkungen.

Übersicht

Therapie des prämenstruellen Syndroms

E. Maurer

Manuskript durchgesehen von R. Brun del Re, B. von Dach, G. Drack & E. Hochuli

Fast alle Frauen leiden während ihrer fruchtbaren Jahre mindestens für eine gewisse Zeitspanne an prämenstruellen Symptomen; zwei bis fünf Prozent von ihnen sind behandlungsbedürftig.¹

Die *Symptome* können sehr *vielfältig* sein: typisch sind Kopfschmerzen, Brustspannen, Völlegefühl, Neigung zu Ödemen, Müdigkeit, Depression und Stimmungslabilität. Aufgrund dieser Tatsache wird die *Diagnose* des prämenstruellen Syndroms weniger anhand der Symptome als an ihrem zeitlichen Auftreten während des Menstruationszyklus gestellt. Folgende Diagnosekriterien sollten erfüllt sein:

1. Körperliche und psychische Symptome sollten etwa Mitte des Zyklus (zur Zeit der Ovulation) beginnen und mit dem Einsetzen der Menstruation oder kurz danach verschwinden.

2. Mindestens ein Teil der ersten Zyklushälfte sollte symptomfrei sein.

3. Die Symptome sollten so ausgeprägt sein, dass sie das tägliche Leben der Frau beeinträchtigen.

Grundsätzlich soll die Diagnose erst nach Ausschluss einer anderen Ursache für das Auftreten der Symptome gestellt werden.

Vielfalt der Therapien

Bis heute ist die Ursache des prämenstruellen Syndroms noch ungeklärt. Keine der zahlreichen Theorien vermag die Symptome gesamthaft zu erklären, deshalb existiert bislang *keine rationale Therapie*. Tabelle 1 vermittelt einen Überblick über die verschiedenen Medikamente, die als therapeutische Möglichkeiten in Betracht kommen.

Hormonale Beeinflussung

Wegen des Auftretens der Symptome während der reproduktiven Jahre – nicht aber während einer Schwangerschaft – liegt die Vermutung nahe, dass die Sexualhormone in der Pathogenese eine Rolle spielen.

Orale Kontrazeptiva

Orale Kontrazeptiva scheinen *keine einheitliche Wirkung* auszulösen. Es wurde sowohl von Verbesserungen als auch von Verschlimmerungen der Symptome berichtet. Über die Häufigkeit und das Ausmass prämenstrueller Symptome unter verschieden zusammengesetzten oralen Kontrazeptiva gibt eine Studie bei 191 Frauen Auskunft. Diese

Tabelle 1: Vielfalt der therapeutischen Interventionen bei prämenstruellem Syndrom

Hormonale Beeinflussung

- Östrogene
- Gestagene
- Orale Kontrazeptiva
- Danazol
- Bromocriptin

Spironolacton
Prostaglandinsynthesehemmer
Benzodiazepine
Pyridoxin (Vitamin B₆)
Nachtkerzenöl

hatten unter Angabe ihres Kontrazeptivums über die Symptome Reizbarkeit, Depression, Angst, Schwellung von Fingern und Beinen, Aufgedunsensein und Brustvergrößerung zu berichten. Die Kontrazeptiva wurden in zwei Gruppen eingeteilt, nämlich gestagenbetonte (mit Levonorgestrel oder Norgestrel) und östrogenbetonte (mit Lynestrenol oder Norethisteron als Gestagenkomponente). In beiden Gruppen diente Ethinylöstradiol als Östrogenbestandteil. Eine prämenstruelle Depression und abdominales Aufgedunsensein fand sich bei Frauen, die Lynestrenol-haltige Kontrazeptiva einnahmen, signifikant häufiger. Bezüglich anderer prämenstrueller Beschwerden konnte kein Unterschied zwischen östrogen- und gestagenbetonten Kontrazeptiva festgestellt werden.²

Östrogene

Der Einfluss von *transdermalem Östradiol* auf die Symptome des prämenstruellen Syndroms wurde in einer Doppelblindstudie bei 40 Patientinnen geprüft. Die Behandlung erfolgte durch Applikation von zwei Estraderm® TTS 100-Pflastern, die jeweils nach drei Tagen erneuert wurden. 20 Patientinnen erhielten zuerst drei Monate Östradiol transdermal und anschliessend während drei Monaten ein Placebo-Pflaster. Bei den anderen 20 Patientinnen erfolgte die Therapie in umgekehrter Reihenfolge. Alle Frauen erhielten zusätzlich vom 19. bis zum 26. Zyklustag Norethisteron (5 mg/Tag), um eine Endometriumhyperplasie unter alleiniger Östrogentherapie zu vermeiden. *Beide* Gruppen zeigten eine signifikante Verbesserung der Symptomatik nach den ersten drei Monaten. In der Gruppe, welche zuerst Placebo erhielt, fand sich eine weitere (signifikante) Besserung nach Östrogenbehandlung (d.h. nach sechs Monaten). In der anderen Gruppe (die zuerst Östrogene erhielt) nahmen die Symptome unter Placebo wieder zu. Die transdermale Therapie kann Ursache von Hautreaktionen sein; vier Patientinnen brachen die Studie deswegen ab, weitere 12 Frauen zeigten zu Beginn der Therapie Hautirritationen und 10 bekamen Hautpigmentierungen an der Applikationsstelle.³

Ob den Östrogenen tatsächlich eine positive Wirkung zugesprochen werden kann, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Gestagene

Obwohl die Resultate von Progesteron-Messungen bei Patientinnen mit prämenstruellem Syndrom ganz unterschiedliche Resultate ergaben, ist Progesteron schon oft zur Therapie eingesetzt worden. Offene Studien berichteten über positive Wirkungen, welche aber durch Doppelblindstudien nicht bestätigt werden konnten.

So erhielten 168 Patientinnen im gekreuzten, doppelblinden Verfahren während je zwei Monaten Progesteron- oder Placebo-Ovula. Im ersten Monat wurde *ein* Ovulum zu 400 mg Progesteron oder Placebo, im zweiten Monat *zwei* Ovula zu 400 mg Progesteron oder Placebo vom 16. bis zum 28. Zyklustag verabreicht. *Die Symptome nahmen sowohl unter Progesteron wie auch unter Placebo ab.* Obwohl dieser Effekt unter der höheren Progesterondosis

stärker ausgeprägt war, liess sich kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Progesteron feststellen.⁴ Auch eine andere Doppelblindstudie bei 69 Patientinnen, die je zwei Monate vom 12. bis zum 26. Zyklustag zweimal täglich 10 mg Dydrogesteron (Duphaston®) oder Placebo *per os* erhielten, ergab im wesentlichen ein negatives Resultat: Unabhängig davon, ob eine aktive oder eine Placebothherapie durchgeführt wurde, ergab sich eine Besserung der Symptomatik. Das Gestagen zeigte sich lediglich bei einzelnen Symptomen (Menstruationsschmerzen, Brustsymptomatik) dem Placebo überlegen.⁵

Danazol

Eine Beeinflussung des Hormongleichgewichtes wurde auch durch Hemmung der Synthese und/oder der Ausschüttung der hypophysären Gonadotropine LH und FSH mittels Danazol (Danatrol®), einem synthetischen Ethisteronderivat, versucht.

In einer acht Monate dauernden Doppelblindstudie wurden 36 Patientinnen mit schwerem prämenstruellem Syndrom behandelt. Nach zwei Kontrollzyklen ohne Medikation erhielten 17 Patientinnen für drei Monate zweimal täglich 200 mg Danazol, anschliessend folgte eine dreimonatige Placebothherapie. Bei den restlichen 19 Patientinnen erfolgte die Behandlung in umgekehrter Reihenfolge. In der Auswertung der Studie fiel eine deutliche Abhängigkeit von der Behandlungsabfolge auf: In *beiden* Gruppen ergab Danazol im Vergleich mit den Basiswerten und im Vergleich mit Placebo eine signifikante Verbesserung von Depression, Konzentrationsfähigkeit und des Verhaltens. Nur in der Gruppe, die zuerst Placebo erhielt, fand sich *unter Danazol* ausserdem eine positive Beeinflussung von Brustschmerzen, Spannungszuständen, allgemeinen Schmerzen und Wasserretention. 16 Patientinnen brachen die Studie ab, drei davon aufgrund vermutlicher Nebenwirkungen von Danazol: zwei litten an Hautausschlägen, eine andere Frau an schweren Brustschmerzen. 13 von 25 Patientinnen, welche mindestens zwei Monate Danazol erhielten, wurden amenorrhöisch, andere berichteten über eine Verminderung der Menstruationsblutungen.⁶ In einer weiteren Studie wurden 17 Patientinnen in zwei Gruppen eingeteilt. Sie wurden vom Beginn der prämenstruellen Symptome bis zum Einsetzen der Menstruationsblutung mit Danazol (200 mg/Tag) oder mit Placebo behandelt. Nach zwei Monaten wurde die Therapie gewechselt. 14 der 17 Patientinnen beendeten sowohl Placebo- als auch Danazol-Zyklen. 11 dieser 14 Patientinnen berichteten über eine *signifikante Abnahme ihrer prämenstruellen Symptome*. Die Zyklen blieben bei allen Frauen ovulatorisch.⁷

Aufgrund der vorliegenden Studien kann Danazol eine positive Wirkung auf das prämenstruelle Syndrom zugesprochen werden. Das Medikament kann aber beträchtliche Nebenwirkungen verursachen, weshalb wohl nur therapieresistente oder sehr schwere Fälle von prämenstruellem Syndrom mit Danazol behandelt werden sollten. Es gilt auch zu beachten, dass Danazol möglicherweise teratogen

wirkt; eine ausreichende Kontrazeption ist also von grosser Bedeutung.

Bromocriptin

Bei Frauen mit prämenstruellem Syndrom sind teilweise erhöhte Prolaktinwerte gefunden worden; auch einzelne Symptome (Wasser- und Elektrolytretention, Durst) sind mit einer gesteigerten Prolaktinwirkung vereinbar. Deshalb wird auch Bromocriptin (Parlodel®), ein Prolaktin-hemmer, zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms empfohlen.

Nach einem Kontrollmonat erhielten 21 Patientinnen für je einen Monat doppelblind entweder Bromocriptin (2mal 2,5 mg/Tag) oder Placebo, jeweils vom erwarteten Ovulationstermin bis zur nächsten Menstruation. Im Vergleich mit dem Placebo fanden sich unter Bromocriptin einzig *die Brustschmerzen deutlich verbessert*. Vier Patientinnen mussten die Studie wegen ausgeprägter Nausea, Schwindel, Übelkeit oder generalisiertem Exanthem abbrechen.⁸ Signifikant besser schnitt Bromocriptin auch in einer Multizenterstudie ab, in welcher 187 Patientinnen mit zyklischer Mastalgie mit täglich zweimal 2,5 mg Bromocriptin oder Placebo behandelt wurden.⁹

Bei ausgeprägten Brustschmerzen (Mastalgie, Mastodynie) scheint Bromocriptin – neben Danazol – das Mittel der Wahl zu sein.

Spironolacton

Die beim prämenstruellen Syndrom auftretenden peripheren Ödeme und das Gefühl des Aufgetriebenseins beruhen offenbar eher auf einer Umverteilung der Körperflüssigkeit als auf einer Wasserretention. *Diuretika* sind deshalb *nicht allgemein indiziert*. Es sind aber Studien mit dem Aldosteronantagonisten Spironolacton (Aldactone® u.a.) durchgeführt worden, die auf einen gewissen Nutzen dieses Medikamentes hinweisen. In diesem Zusammenhang ist daran zu erinnern, dass Spironolacton strukturell nahe mit den Östrogenen verwandt ist.

In einer gekreuzten Studie erhielten 63 Frauen mit prämenstruellem Syndrom doppelblind vom Tag 12 bis zum Tag 1 des folgenden Menstruationszyklus täglich 100 mg Spironolacton (Aldactone®) oder Placebo. 52 Patientinnen vollendeten je einen vollen Therapiezyklus mit Spironolacton und mit Placebo. Dem Placebo statistisch signifikant überlegen zeigte sich Spironolacton einzig in einer *Verbesserung des Aufgedunsenseins*. Alle übrigen Symptome unterschieden sich nicht signifikant. Die Plasmaspiegel von Östradiol, Progesteron und Prolaktin zeigten keine nennenswerten therapieabhängigen Änderungen.¹⁰

In einer anderen Doppelblindstudie erhielten 28 Frauen vom 18. bis zum 26. Zyklustag ebenfalls Spironolacton (100 mg/Tag) oder Placebo, je für zwei Monate. 18 Frauen litten an prämenstruellen Symptomen, 10 dienten als Kontrollgruppe. Die Aldosteronspiegel der zwei Gruppen waren vergleichbar, ebenso der Gewichtsverlust unter aktiver Therapie. Hingegen zeigte sich bei 80% der Patientinnen unter Spironolacton eine signifikante *Verbesserung der psychischen Symptome*.¹¹

Prostaglandinsynthesehemmer

Von den Prostaglandinsynthesehemmern ist bis jetzt *Mefenaminsäure* (Ponstan®) am besten dokumentiert. Eine 37 Patientinnen umfassende, doppelblinde Kurzzeitstudie stellte eine signifikante Verbesserung der Spannungszustände, der Reizbarkeit, der Schmerzen und Kopfschmerzen unter Mefenaminsäure (3mal 500 mg/Tag) fest. Auf die Brustsymptome hatte Mefenaminsäure keine Wirkung. Auffallend war, dass von den 37 Patientinnen 34 auch an Symptomen während der Menstruation litten.¹²

In einer weiteren, sechs Monate dauernden Doppelblindstudie bei 37 Frauen wurde ebenfalls die Wirkung von Mefenaminsäure (3mal täglich 250 mg vom 16. bis 19. Tag, anschliessend 3mal täglich 500 mg bis zum 3. Tag der Menstruation) geprüft. Die Patientinnen erhielten jeweils während zwei Monaten entweder Mefenaminsäure oder Placebo. Die Studie ergab eine Verbesserung der Müdigkeit, der Kopfschmerzen, der allgemeinen Schmerzen und der psychischen Symptome. Ihre Aussagekraft ist jedoch eingeschränkt, da ein statistischer Vergleich mit der Placebothherapie fehlt.¹³

Benzodiazepine

Naheliegender ist die Therapie der psychischen Symptome wie Reizbarkeit, Depression usw. mit einem Benzodiazepin. So erhielten 14 Patientinnen vom 20. Zyklustag bis zum 2. Tag der folgenden Menstruation 3mal täglich 0,25 mg *Alprazolam* (Xanax®) oder Placebo. Um die Entzugssymptome einzuschränken, wurde während der folgenden Tage die Dosis um je 1 Tablette täglich reduziert. Nach je zwei Placebo- und Alprazolamzyklen zeigte sich Alprazolam bezüglich der meisten Angst- und Depressionssymptome signifikant besser als Placebo. Ebenso fand sich eine Besserung von Kopf- und Bauchschmerzen und des Völlegefühls.¹⁴ Ob es sich rechtfertigen lässt, jeden Monat während 14 bis 20 Tagen ein Benzodiazepin zu verabreichen, muss individuell entschieden werden. Da das prämenstruelle Syndrom längerfristig immer wieder behandelt werden muss, darf das Problem der Gewöhnung nicht unterschätzt werden!

Pyridoxin

Pyridoxin (Vitamin B₆) ist in der Form von Pyridoxalphosphat ein essentieller Kofaktor in der Biosynthese von Dopamin und Serotonin. Hohe Östrogen-Spiegel könnten zu einem relativen Vitamin B₆-Mangel führen¹⁵ und so durch den entstehenden Serotoninmangel Depressionen verursachen. Da Depressionen unter oralen Kontrazeptiva oder Östrogentherapie in der Menopause zum Teil auf Vitamin B₆ ansprechen, wurde diese Therapie auch bei prämenstruellem Syndrom versucht.

Allerdings konnte in einer Multizenterstudie mit 434 Patientinnen, die für drei Monate entweder Placebo oder Pyridoxin (Benadon®, durchschnittlich 2mal 50 mg/Tag) erhielten, *kein* statistisch signifikanter *Unterschied zwischen Placebo und Vitamin B₆* eruiert werden. Die Symptome besserten sich mit beiden Therapien signifikant gegenüber den Ausgangswerten.¹⁶

In einer kleinen Studie wurden wesentlich höhere Pyridoxindosen eingesetzt: 25 Patientinnen mit prämenstruellem Syndrom erhielten im gekreuzten Verfahren doppelblind eine Tagesdosis von 500 mg Vitamin B₆ oder Placebo, während dreier aufeinanderfolgender Zyklen. Bei 21 der 25 Patientinnen nahmen die Beschwerden während der Lutealphase unter Vitamin B₆ signifikant stärker ab als unter Placebo.¹⁷

Es ist aber dabei zu beachten, dass hohe Dosen Vitamin B₆ (2 g/Tag und mehr) eine sensorische Neuropathie verursachen können, welche nur zum Teil reversibel ist.¹⁸ Personen, die gleichzeitig mehrere Multivitaminpräparate einnehmen, führen sich unter Umständen zu hohe Pyridoxindosen zu; so kann es unerwartet rasch zu toxischen Erscheinungen kommen.¹⁹

Nachtkerzenöl

Nachtkerzenöl (Efamol®), aus *Oenothera biennis*, besteht ungefähr zu 73% aus Linolsäure, zu 9% aus Gamma-Linolensäure und zu 18% aus einer Vielzahl anderer Fettsäuren. Durch Zufuhr ungesättigter Fettsäuren soll eine gestörte, verminderte *Bildung von Prostaglandin E₁* aus ungesättigten Fettsäuren verbessert werden. Prostaglandin E₁ soll gewisse biologische Wirkungen von Prolaktin vermindern und dank dieser Wirkung die Symptome des prämenstruellen Syndroms lindern.²⁰

Aufgrund einer britischen Studie bei Patientinnen mit Mastalgie ist Nachtkerzenöl ebenso wirksam wie Bromocriptin, aber weniger wirksam als Danazol.²¹ Dagegen konnte in einer kontrollierten Studie, die 10 verschiedene Symptome des prämenstruellen Syndroms untersuchte, *keine Überlegenheit von Nachtkerzenöl gegenüber Placebo* gefunden werden.²²

Andere Medikamente

In der Literatur finden sich auch Berichte über den Einsatz von Lithiumsalzen und Clonidin (Catapresan®) bei prämenstruellem Syndrom. Diese Bericht beziehen sich aber auf einzelne oder spezielle Fälle. Auch der LH-RH-Agonist Buserelin und der Opiatantagonist Naltrexon (beides Medikamente, die in der Schweiz nicht erhältlich sind) sind in Einzelfällen verwendet worden.

Schlussfolgerungen

Auffallend bei der Behandlung des prämenstruellen Syndroms ist die *hohe Ansprechrare auf eine Placebothherapie*. Da bis heute die Ursachen dieses Symptomenkomplexes unbekannt sind, bleibt die Therapie nach wie vor rein symptomatisch und muss individuell durch eine Nutzen-Risiko-Abschätzung bestimmt werden. Allgemein wird empfohlen, während zwei bis drei Monaten vor Beginn einer Therapie *ein Tagebuch führen* zu lassen. In diesem Tagebuch sollen Charakter und Häufigkeit der Symptome notiert werden.

Entschliesst man sich zu einer medikamentösen Behandlung, so ist zu bedenken, dass einerseits etwa 70% der Patientinnen auf Placebo ansprechen, andererseits alle erwiesenen wirksamen Therapien mit nicht unwesentlichen

Nebenwirkungen verbunden sind. Insbesondere ist auch abzuklären, ob während der Therapie mit einer Konzeption gerechnet werden muss. Besteht für die vorgesehene Therapiedauer kein Kinderwunsch, so lohnt sich ein Versuch mit oralen Kontrazeptiva. Bei einer gleichzeitig bestehenden Dysmenorrhoe kann allenfalls ein Prostaglandinsynthesehemmer helfen, wenn allgemein eine Schmerzsymptomatik im Vordergrund steht. Die zyklische Mastalgie spricht am ehesten auf eine Bromocriptintherapie an. Danazol ist offenbar das Medikament, mit dem die meisten Symptome des prämenstruellen Syndroms beeinflusst werden können. Diese Substanz hat aber zweifellos auch die meisten unerwünschten Wirkungen und sollte daher für Patientinnen reserviert bleiben, die ungewöhnlich starke, therapierefraktäre Beschwerden haben. Die übrigen Therapien können in ihrer Wirkung nicht überzeugen.

Literatur

- 1 Keller PJ. Hormonale Störungen in der Gynäkologie. Berlin: Springer 1977
- 2 Andersch B. Int J Gynaecol Obstet 1982; 20: 463-9
- 3 Watson NR et al. Lancet 1989; 2: 730-2
- 4 Freeman E et al. JAMA 1990; 264: 349-53
- 5 Sampson GA et al. Br J Psych 1988; 153: 232-5
- 6 Gilmore DH et al. J Obstet Gynaecol 1989; 9: 318-22
- 7 Sarno AP et al. Obstet Gynecol 1987; 70: 33-6
- 8 Andersen AN, Larsen JF. Br J Obstet Gynaecol 1977; 84: 370-4
- 9 Mansel RE, Dogliotti L. Lancet 1990; 335: 190-3
- 10 Vellacott ID et al. Curr Med Res Opin 1987; 10: 450-6
- 11 O'Brien PMS et al. Br J Obstet Gynaecol 1979; 86: 142-7
- 12 Wood C, Jakubowicz D. Br J Obstet Gynaecol 1980: 627-30
- 13 Mira M et al. Obstet Gynecol 1986; 68: 395-8
- 14 Smith S et al. Obstet Gynecol 1987; 70: 37-43
- 15 Havens C. Postgrad Med 1985; 77 (May 15): 32-7
- 16 Williams MJ et al. J Int Med Res 1985; 13: 174-9
- 17 Abraham GE et al. Infertility 1980; 3: 155-65
- 18 Schaumburg H et al. N Engl J Med 1983; 309: 445-8
- 19 Dalton K. Lancet 1985; 1: 1168-9
- 20 Horrobin DF. J Reprod Med 1983; 28: 465-8
- 21 Pye JK et al. Lancet 1985; 2: 373-7
- 22 Khoo SK et al. Med J Aust 1990; 153: 189-92

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

PD Dr. R. Brun del Re, Aarberggasse 30, CH-3011 Bern
Dr. B. von Dach, Frauenklinik, Kantonsspital, CH-9007 St. Gallen
Dr. G. Drack, Frauenklinik, Kantonsspital, CH-9007 St. Gallen
Prof. Dr. E. Hochuli, Konkordiastr. 20, CH-8006 Zürich

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Urs peter Masche
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 80.- (Studenten Fr. 40.-),
Zweijahresabonnement Fr. 140.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
© 1990 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.