

27. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ Oktober 2001

Empfehlungen zur Substitution mit Estrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause

M. Birkhäuser, W. Braendle, M. Breckwoldt, P.J. Keller, L. Kiesel, H. Kuhl

Sexualhormone haben nicht nur eine essenzielle Bedeutung für die Fortpflanzung, sondern auch für den Stoffwechsel, das Herz-Kreislauf-System und das körperliche und seelische Wohlbefinden. Nach Ausfall der Ovarialfunktion kann es daher als Folge des Estrogendefizits zu Störungen im Bereich des vegetativen und zentralen Nervensystems, der allgemeinen Befindlichkeit und zu Stoffwechselveränderungen mit möglichen Folgeerkrankungen kommen (z.B. Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, Morbus Alzheimer). Deshalb ist bei Estrogenmangelzuständen eine Hormonsubstitution nicht nur aus therapeutischen Gründen indiziert, sondern auch zur langfristigen Prävention in Erwägung zu ziehen.

In einem ärztlichen Gespräch sollte jede Frau ausführlich über die Auswirkungen eines Estrogenmangels und die Möglichkeiten und Risiken einer Hormontherapie (HRT = Hormone Replacement Therapy) aufgeklärt werden. Unsachgemäße Darstellungen in den Medien führen immer wieder zur Verunsicherung und zu Bedenken gegenüber der Anwendung von Sexualhormonen.

1.

Vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen und Herzrasen lassen sich durch eine sachgerechte Estrogen-substitution beheben. Gleichzeitig können auch andere Symptome (z.B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung) gebessert

werden. Gestagene können die Wirkung der Estrogene organabhängig verstärken oder abschwächen.

2.

Estrogene fördern die Durchblutung und Rehydratisierung, steigern Bildung und Umsatz von Kollagen und haben dadurch eine günstige Wirkung auf Muskel und Gelenke. Darüber hinaus haben sie vorteilhafte Auswirkungen auf Haut und Schleimhäute (Mund, Nase, Augen). Sie wirken Androgenisierungserscheinungen (Akne, Seborrhoe, Hirsutismus, Haarausfall) entgegen. Mit der erwünschten Rehydratisierung des Gewebes kann eine leichte Gewichtszunahme verbunden sein. Der altersabhängige Anstieg des Körpergewichts wird dadurch nicht verstärkt.

3.

Atrophische Veränderungen im Urogenitaltrakt und deren Folgeerscheinungen (z.B. vulvovaginale Beschwerden, Dyspareunie, Kolpitis, Urethrozystitis) werden durch eine Estrogentherapie gebessert. Funktionelle Blasenstörungen werden häufig günstig beeinflusst.

4.

Organ- und Pflanzenextrakte können ebenso wie Placebopräparate klimakterische Beschwerden vorübergehend bessern. Einige der Extrakte enthalten in nicht geringen Mengen estrogenwirksame Substanzen (Phytoestrogene), deren Effekte im Einzelnen nicht ausreichend untersucht sind.

Weder Organ- noch Pflanzenextrakte können die Substitution mit Estrogenen und Gestagenen ersetzen. Psychopharmaka haben ihre eigene Indikation. Sie sind primär nicht zur Behandlung von Beschwerden geeignet, die auf einen Estrogenmangel zurückzuführen sind.

5.

Eine sachgerechte Substitution verhindert den durch ein Estrogendefizit bedingten Knochenmasseverlust und senkt die Frakturrate. Einige Gestagene (z.B. Norethisteron) können hierbei die Wirkung der Estrogene verstärken. Durch diese osteoprotektive Wirkung wird das Erreichen der Frakturschwelle entsprechend verzögert. Körperliche Aktivität und ausreichende Kalziumzufuhr sind eine entscheidende Voraussetzung für einen normalen Knochenstoffwechsel. Bei manifester Osteoporose ist zusätzlich eine spezifische Behandlung erforderlich (z.B. Bisphosphonate).

6.

Durch ihren Einfluss auf den Fettstoffwechsel und die Gefäßwand wirken Estrogene der Atherosklerose-entwicklung entgegen, insbesondere bei frühzeitigem Beginn der HRT. Estrogene haben durch ihren vasodilatatorischen Effekt günstige Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System. Bei bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Angina pectoris, fortgeschrittene Atherosklerose oder Herzinfarkt) kann eine neu begonnene HRT vorübergehend einen ungün-

stigen Einfluss haben. Die langfristigen Auswirkungen scheinen eher positiv, eine endgültige Beurteilung ist derzeit noch nicht möglich. Inwieweit die verschiedenen Gestagene den protektiven Effekt der Estrogene beeinflussen, ist weitgehend ungeklärt.

7.

Eine längerfristige, alleinige Estrogeneinwirkung auf das Endometrium ist mit dem Risiko einer Hyperplasie bzw. eines Karzinoms verbunden. In der Prämenopause sind – bei fehlender oder unzureichender Corpusluteum-Funktion – sporadisch erhöhte Estrogenspiegel vorhanden. Hier empfiehlt sich eine zyklische Gestagensubstitution zur Verhinderung einer Endometriumhyperplasie und damit zur Prävention des Korpuskarzinoms. Aus den gleichen Gründen ist ein regelmäßiger Gestagenzusatz zur Estrogen- und Gestagen-Substitution notwendig. Nach Hysterektomie ist eine zusätzliche Gestagengabe nicht erforderlich. Uterus myomatosus und die Endometriose sind keine Kontraindikationen. Auch nach behandeltem Endometriumkarzinom ist eine Hormonsubstitution mit einer Estrogen-Gestagen-Kombination möglich.

8.

Estrogene sind keine Karzinogene, können aber das Wachstum estrogenabhängiger Malignome beschleunigen. Die bei Frauen unter langfristiger Hormonsubstitution gefundene geringe Erhöhung der Mammakarzinominzidenz ist nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Unterschiede zwischen den verschiedenen Estrogenen und Gestagenen hinsichtlich ihres Einflusses auf das Mammakarzinomrisiko sind nicht nachgewiesen. Es gibt keinen Beweis für einen Schutzeffekt der Gestagene hinsichtlich der Entwicklung eines Mammakarzinoms. Für die Indikation einer langfristigen Hormonsubstitution müssen die Vorteile gegenüber möglichen Risiken abgewogen wer-

den. Ein behandeltes Mammakarzinom ist keine absolute Kontraindikation; welche Form der Substitution durchgeführt werden kann, muss individuell entschieden werden. Bei langfristiger Behandlung mit Antiestrogenen (z.B. Tamoxifen) ist die estrogene Partialwirkung auf das Endometrium zu kontrollieren. Andere Neoplasien einschließlich des Zervix- und Ovarialkarzinoms stellen keine Kontraindikation für eine Hormonsubstitution dar.

9.

Die vorliegenden epidemiologischen Daten weisen auf eine geringfügige Erhöhung des relativen Risikos venöser thromboembolischer Erkrankungen unter der HRT hin. Das absolute Risiko steigt pro Jahr von etwa 1 – 2 auf 2 – 4 Fälle pro 10.000 Frauen an, vor allem zu Beginn der Therapie. Sind in der Eigen- und/oder Familienanamnese Hinweise auf eine Thrombophilie gegeben, so ist zu beachten, dass die Hormonsubstitution das Risiko einer Thrombose erheblich steigern kann. Bei sachgerechter Thromboseprophylaxe besteht keine Notwendigkeit, vor Operationen die Hormontherapie abzusetzen.

10.

Zur Substitution sind – je nach Indikation – natürliche Estrogene wie Estradiol und dessen Ester sowie konjugierte Estrogene geeignet. Estriol hat bei üblicher Dosierung keine oder nur eine geringe proliferative Wirkung auf das Endometrium und keinen ausreichenden Effekt auf Knochen- und Fettstoffwechsel. Ethinylestradiol ist wegen seiner starken pharmakologischen Wirkungen und der damit verbundenen ungünstigen Nebenwirkungen nicht zur Langzeit-Substitution geeignet. Ein zuverlässiger Schutz vor einer Endometriumhyperplasie lässt sich nur durch eine regelmäßige Gestagenentzugsblutung oder eine gestageninduzierte Atrophie des Endo-

metriums erreichen. Bei zyklischer Behandlung sollte das Gestagen über mindestens zehn Tage gegeben werden.

Addendum

1. Hormonsubstitution und kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache. Sie treten bei Männern auch in jüngerem Alter auf, während sie bei Frauen erst nach der Menopause deutlich zunehmen. Eine beschleunigte Entwicklung der Atherosklerose wird vor allem bei Frauen beobachtet, die in jüngeren Jahren ovariectomiert worden sind (1). Daraus wurde die Hypothese abgeleitet, dass eine intakte Ovarialfunktion einen Schutzfaktor darstellt. Die bisher vorliegenden Ergebnisse zahlreicher epidemiologischer, tierexperimenteller und klinischer Untersuchungen lassen nach wie vor den Schluss zu, dass die Hormonsubstitution vor der Entwicklung einer Atherosklerose sowie ischämischer Erkrankungen schützt und die Mortalität aufgrund eines Herzinfarkts reduziert. Demgegenüber zeigen die Daten mehrerer epidemiologischer Studien, dass die Hormonsubstitution insbesondere bei prädisponierten postmenopausalen Frauen das relative Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen in den ersten Monaten und Jahren in ähnlichem Maße erhöht wie die Einnahme von Ovulationshemmern bei jüngeren Frauen.

Mehrere neue Studien – vor allem zur Sekundärprävention – konnten diese günstigen Wirkungen der Hormonsubstitution nicht bestätigen, sodass im Juni die American Heart Association empfahl, eine Hormonsubstitution nicht mehr zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen (Herzinfarkt und Schlaganfall) zu beginnen, wenn diese als einzige Indikation angesehen wird. Der Grund für

diese neue Betrachtungsweise ist eine aktuelle Zwischenauswertung der prospektiven placebokontrollierten WHI-Studie mit 27.000 Teilnehmerinnen (Women's Health Initiative Study). Unter der Estrogensubstitution – mit oder ohne Gestagengabe – wurden weiterhin mehr Myokardinfarkte, Schlaganfälle und Embolien gefunden als unter einer Placebo-Behandlung. Der Anstieg war jedoch geringer als 0,5 % pro Jahr und insgesamt niedriger, als auf der Basis bisheriger Populationsstudien sowohl in der Placebo- als auch Hormon-Gruppe zu erwarten gewesen wäre.

Bei Frauen mit Zustand nach Herzinfarkt oder bestehenden anderen arteriellen Erkrankungen hatte die HERS-Studie (2) gezeigt, dass es unter der Hormonsubstitution innerhalb von vier Jahren zu keiner Reduktion der Todesfälle wegen Herzinfarkten kam. Die Mortalität war im ersten Behandlungsjahr sogar gering erhöht und ging dann – ebenso wie die Inzidenz der Herzerkrankungen – in den folgenden Behandlungsjahren zurück.

Dies wurde bestätigt durch eine neue Auswertung einer großen amerikanischen Kohortenstudie, an der mehr als 100.000 Krankenschwestern teilnehmen (3): Unter der Substitutionstherapie mit Estrogenen oder Estrogenen und Gestagenen stieg bei Frauen mit nachgewiesenen koronaren Herzerkrankungen die Reinfarktrate in den ersten Jahren an, während sie bei Langzeitbehandlung deutlich abfiel. Einer Erhöhung um 25 % bei kurzzeitiger Einnahme stand eine Minderung um mehr als 60 % bei Langzeiteinnahme (mindestens zwei Jahre) gegenüber. Insgesamt fand sich bei der nunmehr 20-jährigen Beobachtung ein um 35 % reduziertes Risiko für eine erneute kardiovaskuläre Attacke. Aus einer Kohortenstudie, die bei Frauen nach Herzinfarkt die Mortalität aufgrund eines Reinfarkts untersuchte, ergaben sich Hinweise darauf, dass in den ersten beiden Monaten einer Hormonsubstitution die

Sterberate erhöht ist, sich im Verlauf der folgenden Monate normalisiert und bei längerer Hormonbehandlung abnimmt (4).

In zwei Studien, die den Einfluss einer Hormonsubstitution auf das Fortschreiten der Atherosklerose untersucht haben (5, 6), fand sich in der einen nach einem Jahr, in der anderen nach drei Jahren trotz positiven Einflusses auf den Fettstoffwechsel keine Verringerung der Ausdehnung atherosklerotischer Plaques und der Veränderungen des Durchmesser der Koronargefäße unter den Frauen mit Hormonsubstitution gegenüber der Placebogruppe.

Die vorliegenden Befunde stehen im Widerspruch zu früheren Beobachtungsstudien, die einen günstigen Einfluss der Estrogene auf die Morbidität und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen gefunden hatten, sodass die Hormonsubstitution zur primären und sekundären Prävention empfohlen wurde. Gestützt wurde dies durch Beobachtungen einer frühzeitigen Protektion gegenüber der Entwicklung atherosklerotischer Plaques.

Zweifellos stellen randomisierte placebokontrollierte Interventionsstudien die beste epidemiologische Methode zur Überprüfung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Me-

dikamenten dar. Problematisch wird die Interpretation ihrer Ergebnisse dann, wenn unzulässige Verallgemeinerungen vorgenommen werden und wenn bei der Versuchsplanung schwerwiegende Aspekte nicht berücksichtigt werden. Der wichtigste Kritikpunkt ist die Tatsache, dass bei allen Untersuchungen zur sekundären Prävention bzw. zur Progression der Atherosklerose die Patientinnen nicht nur mit Hormonen oder Placebos, sondern zusätzlich mit den zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen üblichen Medikamenten behandelt wurden, nämlich mit Statinen, Aspirin, Kalziumkanalblockern, Betablockern, Nitraten und ACE-Hemmern sowie mit Diuretika und Antidiabetika. Aus den Angaben ist zu entnehmen, dass viele Patientinnen mit mehreren dieser Medikamente behandelt wurden (s. Tab. 1) (2, 6).

Es ist anzunehmen, dass mit der internistischen Behandlung dieser Risikopatientinnen die therapeutischen Möglichkeiten weitgehend ausgeschöpft wurden. Angesichts der Tatsache, dass die vielfältigen Wirkungen der Östrogene auf die Gefäßwand über ähnliche oder gleiche Mechanismen verlaufen, die von den eingesetzten Medikamenten ausgehen, muss man sich fragen, ob unter diesen Umständen ein signifikanter Effekt der Östrogene überhaupt möglich ist (s. Tab. 2).

HERS-Studie: Komedikationen in den beiden Prüfungsgruppen

Komedikation	Placebo	0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA
Aspirin	78 %	78 %
Kalziumkanalblocker	55 %	55 %
Lipidsenker	47 %	45 %
Betablocker	32 %	33 %
ACE-Hemmer	18 %	17 %
Diuretika	28 %	28 %
Multivitaminpräparate	30 %	29 %

Tab. 1: Komedikation zur sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen von Patientinnen nach Herzinfarkt, die entweder mit einer Kombination von 0,625 mg konjugierten equinen Östrogenen (CEE) und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat oder mit Placebo behandelt worden waren (HERS-Studie, 2).

Wirkungsmechanismen bei Prävention und Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Parameter	Durch Hormone	Durch Medikamente
Senkung des LDL-Cholesterins	Östrogene	Lipidsenker
Erhöhung des HDL-Cholesterins	Östrogene	(Statine)
Vasodilatation, Hemmung der Konstriktion	Östrogene	Statine, Kalziumkanalblocker, Betablocker, ACE-Hemmer, Nitrate
Erhöhung der NO-Konzentration	Östrogene	Statine, Nitrate, ACE-Hemmer
Erhöhung der Prostazyklin-Freisetzung	Östrogene	Statine
Reduktion der Endothelin-1-Freisetzung	Östrogene	Statine, ACE-Hemmer
Hemmung des Kalzium-Einstroms	Östrogene	Kalziumkanalblocker
Antioxidative Wirkung	Östrogene	Statine
Verminderung der Adhäsionsmoleküle	Östrogene	Statine
Hemmung der Monozyten-Infiltration	Östrogene	Statine
Anti-inflammatorische Wirkung	Östrogene?	Statine, ACE-Hemmer, Aspirin
Hemmung der Metalloproteinasen		Statine
Hemmung der Proliferation und Migration glatter Muskelzellen	Östrogene	Statine, ACE-Hemmer
Hemmung der Thrombozytenaggregation	Östrogene	Aspirin, Ticlopidin, Statine, Kalziumkanalblocker, Nitrate

Tab. 2: Wirkungsmechanismen der zur Therapie oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen angewandten Medikamente im Vergleich zu den Estrogenen.

Darüber hinaus sind diese kardioprotektiven Medikamente nicht frei von Nebenwirkungen, und mögliche Interaktionen mit den Sexualsteroiden wurden in den betreffenden Publikationen nicht diskutiert. Obwohl in den amerikanischen Studien nur konjugierte Estrogene angewandt wurden, die meist mit Medroxyprogesteronacetat kombiniert waren, hat man die Ergebnisse auf alle Estrogen-Gestagen-Präparate übertragen.

Die nachgewiesene Erhöhung des Risikos thromboembolischer Erkrankungen unter der Hormonsubstitution macht sich vor allem bei prädisponierten Frauen bemerkbar (7), zu denen auch Patientinnen mit fortgeschrittener Atherosklerose gehören. Dementsprechend ist bei Frauen mit Zustand nach Herzinfarkt vor

allem zu Beginn einer Hormonsubstitution mit dem erhöhten Auftreten venöser und arterieller Thrombosen (Reinfarkt) zu rechnen. Der in zahlreichen Beobachtungsstudien gefundene langfristige günstige Effekt der Estrogene auf die Inzidenz und den Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen durch Estrogene ist durch die neuen Studien nicht widerlegt worden, und Untersuchungen an Primaten haben gezeigt, dass durch eine frühzeitige Hormonsubstitution die Entwicklung der Atherosklerose verhindert werden kann. Dabei wurden Unterschiede in den Wirkungen der verschiedenen Gestagene auf die Funktion der Gefäßwand gefunden. Ausdrücklich muss darauf hingewiesen werden, dass ein günstiger Effekt der Östrogene nur dann zu erwarten ist, wenn die pathologischen Verän-

derungen im kardiovaskulären System von einem Östrogenmangel verursacht werden.

Literatur

1. Parrish HM, Carr CA, Hall DG, et al: Time interval from castration in premenopausal women to development of excessive coronary atherosclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 99 (1967) 155-162.
2. Hulley S, Grady D, Bush T, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280 (1998) 605-613.
3. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 135 (2001) 1-8.
4. Heckbert SR, Kaplan RC, Weiss NS, et al: Risk of recurrent coronary events in relation to use and recent initiation of postmenopausal hormone therapy. *Arch Intern Med* 161 (2001) 1709-1713.
5. Angerer P, Störk S, Kothny W, et al: Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis. A randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21 (2001) 262-268.
6. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al: Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 343 (2000) 522-529.
7. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al: Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 132 (2000) 689-696.

2. Wirkungsweise von Tibolon

Tibolon ist zur Behandlung klimakterischer Beschwerden in der Postmenopause zugelassen. In einer Tagesdosis von 2,5 mg bessert es Hitzewallungen und andere vasomotorische Symptome sowie depressive Verstimmungen und verhindert die Abnahme der Knochenmineraldichte nach der Menopause. Aufgrund eines ausgeprägten Gestageneffekts wird eine Proliferation des Endometriums weitgehend verhindert, sodass es bei über 90 % der Frauen zur Amenorrhoe kommt. Es wird behauptet, dass Tibolon in einer gewebespezifischen Weise in bestimmte Metaboliten umgewandelt wird, die dann als Östrogen, Gestagen und Androgen wirksam werden.

Bei Tibolon handelt es sich um das 7 α -Methyl-Derivat von Norethynodrel,

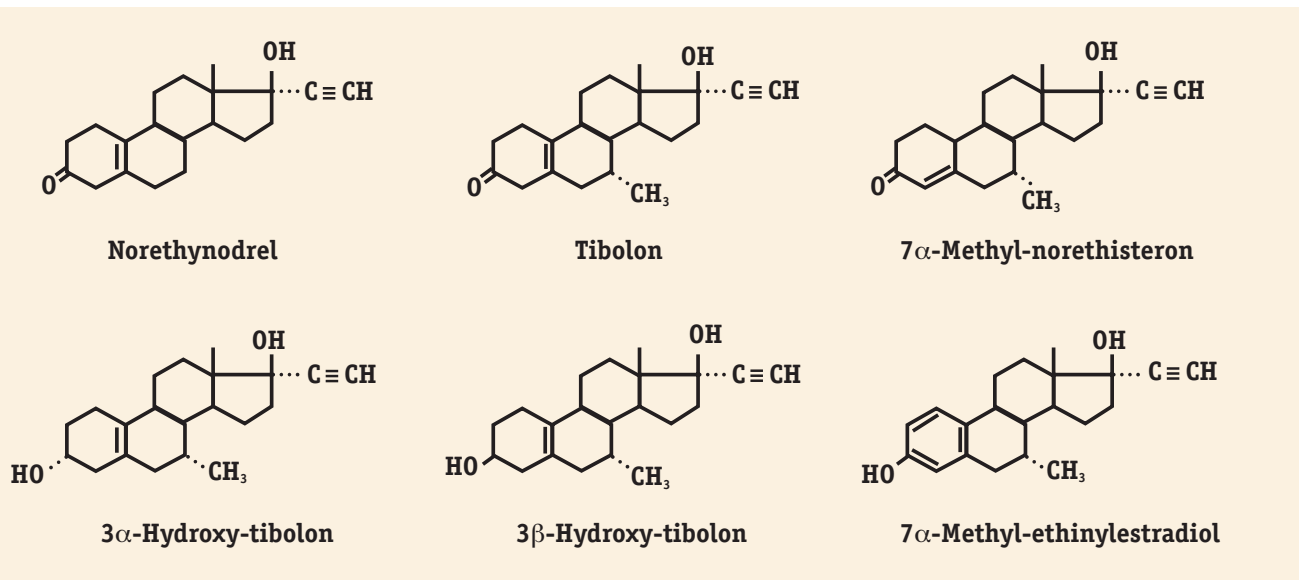


Abb. 1: Strukturformeln von Tibolon und der verschiedenen Tibolon-Metaboliten.

welches wie letzteres eine typische Prodrug darstellt (s. Abb. 1). Das in den ersten Jahren der oralen Kontrazeption als Gestagen verwendete Norethynodrel wird nach der Einnahme rasch in Norethisteron umgewandelt und als solches wirksam. Gleichzeitig ist Norethynodrel das Gestagen mit der stärksten östrogenen Wirksamkeit, wobei anzunehmen ist, dass dieser Effekt auf der Umwandlung eines kleinen Anteils von Norethynodrel bzw. Norethisteron in Ethinylestradiol beruht. Die östrogene Wirkung einer Tibolonbehandlung, z.B. die Besserung von Hitzewallungen oder die Hemmung der Knochenresorption, wird dem nach der Einnahme gebildeten 3α- und 3β-Hydroxytibolon zugeschrieben, obwohl die beiden Metaboliten nur eine geringe Bindungsaffinität zum Estrogenrezeptor aufweisen und größtenteils als Konjugate zirkulieren. Inzwischen konnte gezeigt werden, dass ein kleiner Anteil des Tibolons bzw. 7α-Methyl-norethisterons aromatisiert wird, wobei ein Derivat des Ethinylestradiols, das 7α-Methyl-ethinylestradiol (MEE), entsteht (s. Abb. 1) (1).

Bei täglicher Einnahme von 2,5 mg Tibolon durch junge Frauen kommt es zu einem raschen Anstieg dieses Estrogens im Serum, wobei ein durch-

schnittlicher Gipfelwert von 125 pg/ml (zwischen 100 und 200 pg/ml) nach zwei Stunden erreicht wird, bevor er wieder abfällt. Der Kurvenverlauf lässt den Schluss zu, dass das MEE während der ersten Leberpassage gebildet wird. Da die Aromataseaktivität mit dem Alter zunimmt, ist anzunehmen, dass bei postmenopausalen Frauen ähnliche oder höhere Konzentrationen des MEE erreicht werden. MEE ist ein potentes Estrogen, dessen östrogene Aktivität in vitro und in vivo mit der des Ethinylestradiols vergleichbar ist (persönliche Mitteilung von Dr. Peter V. N. Bodine, Wyeth Pharmaceuticals). Die unter der Behandlung mit Tibolon gemessenen MEE-Spiegel entsprechen in der Höhe und dem Verlauf den Serumspiegeln des Ethinylestradiols bei Anwendung von Ovulationshemmern. Aufgrund dieser neuen Befunde ist Vorsicht geboten, wenn eine Therapie mit Tibolon bei Frauen mit Kontraindikation für Estrogene in Erwägung gezogen wird.

Literatur

1. Wiegratz I, Sänger N, Kuhl H: Formation of 7α-methyl-ethinylestradiol during treatment with tibolone. (Menopause 2002; im Druck).

3. Gentest

Mit der Aufklärung des menschlichen Genoms ist die Möglichkeit geschaffen worden, Zusammenhänge zwischen Genmutationen und dem Risiko bestimmter Erkrankungen zu erforschen. Die damit verbundenen komplexen Fragestellungen sind von hohem wissenschaftlichen Rang, wobei die entsprechenden Untersuchungen zur Zeit erst am Anfang stehen. Da sich gesicherte Erkenntnisse über die Bedeutung von Polymorphismen nur mit Hilfe von Langzeit-Untersuchungen mit großen Kollektiven gewinnen lassen, sind die bisher vorliegenden, meist widersprüchlichen Ergebnisse von kleinen Fall-Kontroll-Studien mit selektierten Patientengruppen als klinisch irrelevant bzw. unbestätigt zu bewerten. Korrelationen zwischen bestimmten Punktmutationen (Polymorphismen) auf den Genen von Enzymen, Rezeptoren oder metabolischen Faktoren und der Häufigkeit von Karzinomen oder anderen Krankheiten stellen zur Zeit nur einen Ausgangspunkt für weitergehende wissenschaftliche Untersuchungen dar. Eine validierte Zuordnung bestimmter Polymorphismen zu einem individuellen gesundheitlichen Risiko ist zur Zeit nicht möglich, und darauf beruhende Verhaltens- oder Therapie-

empfehlungen können nur als spekulativ bezeichnet werden.

Seit einiger Zeit wird ein Diagnosesystem zur „Erkennung gynäkologisch relevanter Polymorphismen“ bestimmter Gene angeboten, welches die Individualisierung der Hormonsubstitution – vor allem im Hinblick auf das Brustkrebsrisiko – erleichtern soll. Dabei handelt es sich um eine willkürliche Auswahl von 18 Parametern, bei denen bestimmte Polymorphismen in der DNA mit einer gewissen Veränderung der biologischen Aktivität der exprimierten Proteine verbunden sind. Bei dem Test werden Mutanten von sieben Enzymen des Steroidmetabolismus, fünf verschiedenen Rezeptoren, drei Hämostaseparametern sowie drei kardiovaskulären Parametern erfasst. Den Polymorphismen werden bestimmte Risiken zugeschrieben, obwohl die meisten dieser Befunde umstritten sind, und entsprechende Maßnahmen (z.B. Konsum von Broccoli, DHEA-Therapie, östrogensenkende Lifestyle-Aktivitäten, nur niedrigste Östrogendosen verwenden) empfohlen, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht belegt sind.

Bei der willkürlichen Auswahl der Parameter fehlen viele wichtige Faktoren (z.B. BRCA-1, BRCA-2, 21-Hydroxylase, viele Thrombophilien). Die klinische Bedeutung der meisten in dem Test analysierten Polymorphismen ist umstritten, fraglich und irrelevant, da sie keinen Krankheitswert haben. Angaben zur Prävalenz der Polymorphismen fehlen. Die behaupteten Zusammenhänge, insbesondere die Aussagen zum Brustkrebsrisiko aufgrund erhöhter Gewebekonzentrationen von Steroidhormonen, sind nicht belegt und dazu geeignet, Krebsangst zu erzeugen.

Unabhängig davon, dass viele der analysierten Parameter keinen nachgewiesenen Krankheitswert haben und die meisten der bekannten, mit einem tatsächlichen Krankheitsrisiko verbundenen genetischen Defekte gar

nicht erfasst werden, ist ein allgemeines Screening – selbst bei relativ hoher Prävalenz (z.B. APC-Resistenz) – wegen des ungünstigen Kosten-Nutzen-Verhältnisses nicht zu rechtfertigen.

Sowohl die sozialen als auch die ethischen Fragen, die mit der Analyse bestimmter genetischer Gegebenheiten verbunden sind, lassen die Anwendung solcher Tests als äußerst problematisch erscheinen. Wenn eine Genmutante diagnostiziert wird, die tatsächlich ein erhöhtes Krankheitsrisiko bedeutet, so hat dies nicht nur versicherungsrechtliche Konsequenzen, sondern kann eine ernsthafte psychologische Belastung darstellen. Andererseits kann der Befund, dass eine Patientin keine der untersuchten Polymorphismen aufweist, zu der falschen Ansicht führen, dass bei ihr keine Risiken bestehen, wenn sie mit Hormonen substituiert wird.

Teilnehmer des Zürcher Gesprächskreises

Prof. Martin Birkhäuser (Bern)
 Prof. Wilhelm Braendle (Hamburg)
 Prof. Meinert Breckwoldt (Freiburg)
 Prof. Paul J. Keller (Zürich)
 Prof. Ludwig Kiesel (Münster)
 Prof. Herbert Kuhl (Frankfurt)

Für die Autoren



Prof. Dr. phil. nat. Herbert Kuhl
 Zentrum der Frauenheilkunde
 und Geburtshilfe
 Klinikum der
 J.W. Goethe-Universität
 Theodor-Stern-Kai 7
 60590 Frankfurt
 Tel. (0 69) 63 01-56 92
 Fax (0 69) 63 01-55 22
 H.Kuhl@em.uni-frankfurt.de