

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

35. Arbeitstreffen des «Zürcher Gesprächskreises», November 2005

M. Birkhäuser, Bern W. Braendle, Hamburg P.J. Keller, Zürich
L. Kiesel, Münster H. Kuhl, Frankfurt J. Neulen, Aachen

Sexualhormone haben nicht nur eine essentielle Bedeutung für die Fortpflanzung, sondern auch für den Stoffwechsel, das Herz-Kreislauf-System und das körperliche und seelische Wohlbefinden. Nach Ausfall der reproduktiven Ovarialfunktion kann es daher als Folge des Östrogendefizits und von Änderungen des Endokriniums zu Störungen im Bereich des vegetativen und zentralen Nervensystems, der allgemeinen Befindlichkeit und zu Stoffwechselveränderungen mit möglichen Folgeerkrankungen kommen (z. B. postmenopausale Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, Morbus Alzheimer, Diabetes mellitus). Deshalb ist bei Östrogenmangelsymptomen eine Hormonsubstitution aus therapeutischen Gründen indiziert; eine langfristige Substitution kann bei individueller Indikation in Erwägung gezogen werden. In einem ärztlichen Gespräch sollte jede Frau ausführlich über die Auswirkungen eines Östrogenmangels und die Möglichkeiten und Risiken einer Hormontherapie (HT) aufgeklärt werden. Unsachgemässe Darstellungen und Diskussionen führen immer wieder zur Verunsicherung und zu Bedenken gegenüber der Anwendung von Sexualhormonen. Neue Daten sollten erst nach sorgfältiger Analyse der zugrunde liegenden Studie gewertet werden.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) gelten als Standard in der Beweisführung einer effektiven Behandlung von Erkrankungen («evidence-based medicine»). Ihr Stellenwert hängt davon ab, dass das Untersuchungskollektiv den Patientinnen entspricht, die indikationsabhängig in der Praxis behandelt werden (Alter, Beschwerdebild, Vorerkrankungen, Risikofaktoren). Dies trifft auf einige neuere RCTs nicht zu (z. B. WHI). Deshalb haben sich die für die Praxis geltenden Indikationen und Kontraindikationen einer Hormonbehandlung im Klimakterium und in der Postmenopause nicht grundsätzlich geändert.

1. Vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schweissausbrüche, Schlafstörungen und Herzrasen lassen sich durch eine sachgerechte HT beheben. Gleichzeitig können auch andere Symptome (z. B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung) gebessert werden, sodass Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erhalten bleiben. Gestagene können die Wirkung der Östrogene organabhängig verstärken oder abschwächen.

2. Östrogene fördern die Durchblutung und Rehydratisierung, steigern Bildung und Umsatz von Kollagen und haben dadurch eine günstige Wirkung auf Muskeln und Gelenke. Darüber hinaus haben sie vorteilhafte Auswirkungen auf Haut und Schleimhäute (Mund, Nase, Augen). Sie wirken Androgenisierungserscheinungen entgegen, die wegen des Überwiegens der Androgenwirkung bei einem Östrogenmangel auftreten können (Akne, Seborrhoe, Hirsutismus, Haarausfall). Mit der erwünschten Rehydratisierung des Gewebes kann eine leichte Gewichtszunahme verbunden sein. Der altersabhängige Anstieg des Körpergewichts wird eher günstig beeinflusst.

3. Atrophische Veränderungen im Urogenitaltrakt und deren Folgeerscheinungen (z. B. vulvovaginale Beschwerden, Dyspareunie, Kolpitis, Urethrozystitis) werden durch eine systemische oder lokale Östrogentherapie gebessert. Die dadurch hervorgerufenen Beschwerden können günstig beeinflusst werden.

4. Pflanzenextrakte können ebenso wie Placebopräparate leichtere klimakterische Beschwerden bessern. Einige der Extrakte enthalten in nicht geringen Mengen östrogenwirksame Substanzen (Phytoöstrogene), deren Effekte im Einzelnen nicht ausreichend untersucht sind.

Psychopharmaka haben ihre eigene Indikation; sie sind primär nicht zur Behandlung von Beschwerden geeignet, die auf einen Östrogenmangel zurückzuführen sind.

5. Eine sachgerechte Substitution (auch in niedriger Dosis) verhindert den durch ein Östrogendefizit bedingten Knochenmassenverlust und senkt die Frakturrate. Einige Gestagene (z. B. Norethisteron) können hierbei die Wirkung der Östrogene verstärken. Durch diese osteoprotektive Wirkung wird das Erreichen der Frakturschwelle entsprechend verzögert, sodass die Gabe von Östrogenen in den ersten Jahren nach der Menopause das Mittel der Wahl zur Osteoporoseprävention ist (siehe Addendum). Körperliche Aktivität und eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D sind entscheidende Voraussetzungen für einen normalen Knochenstoffwechsel. Bei manifester Osteoporose ist eine spezifische Behandlung erforderlich (z. B. Bisphosphonate, Teriparatid, Strontiumranelat), deren Langzeiteffekte jedoch noch nicht hinreichend untersucht sind.

6. Durch ihren Einfluss auf die Gefäßwand und den Fettstoffwechsel wirken Östrogene bei frühzeitigem Therapiebeginn der Atheroskleroseentwicklung entgegen. Östrogene haben durch ihre endothelprotektiven und vasodilatatorischen Effekte günstige Auswirkungen auf das arterielle System, sofern keine schweren Schädigungen vorliegen. Dies gilt insbesondere für Frauen mit vor- und frühzeitiger Menopause. Inwieweit die verschiedenen Gestagene diese Wirkungen beeinflussen, ist weitgehend ungeklärt. Bei bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Angina pectoris, Atherosklerose oder vorangegangenen Herzinfarkt) kann eine neu begonnene HT einen ungünstigen Einfluss haben. Die HT ist nach den derzeit vorliegenden Daten zur sekundären Prävention nicht geeignet. Treten bei solchen Patientinnen ausgeprägte klimakterische Symptome auf, so ist eine HT bei entsprechender internistischer Behandlung (z.B. mit Statinen) möglich.

7. Die vorliegenden epidemiologischen Daten weisen auf eine Erhöhung des relativen Risikos venöser thromboembolischer Erkrankungen unter der HT hin. Bei einer 50-jährigen Frau steigt das absolute Risiko um 1–2 Fälle pro 1.000 Frauen/Jahr an; möglicherweise ist diese Zunahme bei transdermaler Gabe geringer. Das Risiko ist vor allem zu Beginn der Therapie erhöht. Sind in der Eigen- und/oder Familienanamnese Hinweise auf eine Thrombophilie gegeben, so ist zu beachten, dass die HT das Risiko einer Thrombose erheblich steigern kann. Bei sachgerechter Thromboseprophylaxe besteht keine Notwendigkeit, vor Operationen die HT abzusetzen.

8. Eine längerfristige, alleinige Östrogeneinwirkung auf das Endometrium ist mit einem erhöhten Risiko einer Hyperplasie bzw. eines Karzinoms verbunden. Da dieser Effekt dosisabhängig ist, könnte bei sehr niedrigen Östrogendosen das Risiko vernachlässigbar sein. Solche Präparate sind derzeit in Europa noch nicht zugelassen. In der Prämenopause sind – bei fehlender oder unzureichender Corpus-luteum-Funktion – sporadisch erhöhte Östrogenspiegel vorhanden. Hier empfiehlt sich eine zyklische Gestagengabe zur Verhinderung einer Endometriumhyperplasie und damit zur Prävention des Korpuserkarzinoms. Aus den gleichen Gründen ist ein regelmässiger Gestagenzusatz von ausreichender Dosis und Dauer zur Östrogen-therapie notwendig. Uterus myomatosus und Endometriose sind keine Kontraindikationen für eine HT.

9. Sexualsteroiden sind keine Karzinogene. Sie können aber das Wachstum von hormonabhängigen Tumoren beeinflussen. Im Gegensatz zu ihrem Einfluss auf das Endometrium verstärken Gestagene die östrogenabhängige Proliferation des Brustdrüsengewebes. Die Behandlung mit Östrogenen allein scheint nicht mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko verbunden zu sein. Der bei Frauen unter langfristiger Therapie mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen gefundene geringe Anstieg der Mammakarzinominzidenz ist in den meisten Studien nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Unterschiede zwischen den verschiedenen Östrogenen und Gestagenen hinsichtlich ihres Einflusses auf das Mammakarzinomrisiko sind nicht bewiesen. Dies gilt auch für Progesteron. Für die Indikation einer langfristigen Hormonsubstitution müssen die Vorteile gegenüber möglichen Risiken abgewogen werden. Ein behandeltes Mammakarzinom ist keine absolute Kontraindikation; welche Form der Substitution durchgeführt werden kann, muss individuell entschieden werden. Andere Neoplasien, einschliesslich des Zervix-, Endometrium- und Ovarialkarzinoms, stellen keine absolute Kontraindikation für eine HT dar.

10. Zur Therapie sind natürliche Östrogene wie Estradiol und dessen Ester sowie konjugierte Östrogene 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 hepatischen Wirkung und den damit verbundenen ungünstigen Nebenwirkungen zur HT nicht zu empfehlen. Bezogen auf Hitzewallungen ist Ethinylestradiol weniger wirksam, deshalb kön-

nen in der Perimenopause unter der Anwendung niedrig dosierter Ovulationshemmer Hitzewallungen auftreten.

Sowohl in der Perimenopause als auch unter Östrogenbehandlung lässt sich ein zuverlässiger Schutz vor einer Endometriumhyperplasie nur durch eine regelmässige Gestagenentzugsblutung oder eine gestageninduzierte Atrophie des Endometriums erreichen. Bei zyklischer Behandlung sollte das Gestagen in adäquater Dosierung über mindestens 12 Tage pro Monat gegeben werden. Zur alleinigen Therapie atrophischer Erscheinungen im Urogenitaltrakt sind lokal applizierte Östrogene in niedriger Dosierung geeignet. Bei höheren Dosierungen ist mit systemischen Wirkungen zu rechnen.

Addendum 1: HT und Osteoporose

Mit dem Bescheid vom 6. Mai 2005 schränkte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte die Prävention der Osteoporose mit Östrogenen auf postmenopausale Frauen mit hohem Frakturrisiko ein, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen Arzneimitteln aufweisen, die allerdings nicht zur primären Osteoporoseprävention zugelassen sind. Diese Massnahme beruhte auf einer Fehleinschätzung von Nutzen und Risiken der Östrogene aufgrund einer undifferenzierten Extrapolation der Ergebnisse der WHI-Studie (Durchschnittsalter der Frauen 63 Jahre) auf Frauen in der frühen Postmenopause. Denn in der frühen Postmenopause, in der üblicherweise die Therapie klimakterischer Beschwerden mit Hormonen begonnen wird, überwiegen die Vorteile einer HT gegenüber den Risiken eindeutig [1]. Dies gilt insbesondere für Frauen mit vor- und frühzeitiger Menopause. Da nach der Menopause ein Östrogenmangel zu einem starken Knochenmasseverlust führen kann, ist der frühzeitige Beginn der Hormonsubstitution das Mittel der Wahl zur Prävention der postmenopausalen Osteoporose. Die WHI-Studie zeigte, dass Östrogene auch bei älteren Frauen das Risiko aller Frakturen um etwa 40% reduzieren [2, 3]. Die Wirkung auf den Knochen ist dosisabhängig, doch lässt sich eine wirksame Prävention bereits mit relativ niedrigen Östrogendosen erreichen. Dabei ist die zusätzliche Gabe von 1.000–1.500 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D zu empfehlen. Mit 0,5 mg Estradiol bzw. 0,3 mg konjugierten Östrogenen oral oder 25 µg Estradiol transdermal lässt sich bei 90% der Frauen die Knochenmasse erhalten oder sogar erhöhen [5–7]. Norethisteron ist das einzige Gestagen, das den Östrogeneffekt auf den Knochen verstärkt. Tibolon, das neben der östrogenen auch eine androgene Wirkung aufweist, erhöht bei postmenopausalen Frauen die Knochendichte, doch wurde bisher keine Senkung der Frakturrate nachgewiesen.

Weitere Alternativen zur HT kommen in erster Linie für ältere Frauen bzw. für postmenopausale Frauen in Frage, bei denen Östrogene kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden. In allen Fällen sollte auf eine ausreichende körperliche Aktivität und eine optimale Versorgung mit Kalzium und Vitamin D geachtet werden, die allein zur Prävention der postmenopausalen Osteoporose nicht ausreichen.

Antiöstrogene (SERMs) wie Tamoxifen und Raloxifen hemmen den Knochenmasseverlust, allerdings in geringerem Masse als die HT [8]. Eine Senkung der Frakturrate durch Raloxifen wurde nur für die Wirbelkörper nachgewiesen. Die Behandlung mit SERMs reduziert das Risiko des rezeptorpositiven Mammakarzinoms, erhöht aber das Thromboserisiko und kann vasomotorische Symptome auslösen oder verstärken. Deshalb sind SERMs zur Prävention der Osteoporose in der frühen Postmenopause (bis 10 Jahre nach der Menopause) nicht geeignet [9].

Eine Therapie mit Bisphosphonaten hemmt den Knochenabbau, erhöht die Knochendichte und senkt die Frakturrate [10]. Die Abnahme der Knochendichte erfolgt nach dem Absetzen der Behandlung mit einigen Bisphosphonaten langsamer als nach der Beendigung einer HT. Wenn der Effekt einer HT auf die Knochendichte unzureichend ist, ist eine Behandlung mit Bisphosphonaten in Erwägung zu ziehen.

Zu beachten ist, dass es weder für SERMs noch für Bisphosphonate Untersuchungen zur primären Prävention gibt. Deshalb ist die HT das Mittel der Wahl zur Prävention der östrogenmangelbedingten Osteoporose in den ersten 5–10 Jahren der Postmenopause. Danach kann ein Wechsel zu SERMs oder Bisphosphonaten in Erwägung gezogen werden.

Literatur

- 1 The Writing Group of the IMS Executive Committee: Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Maturitas* 2005;51:15–20.
- 2 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–333.
- 3 Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–1712.
- 4 Cauley JA, Zmuda JM, Ensrud KE, Bauer DC, Ettinger B: Timing of estrogen replacement therapy for optimal osteoporosis prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5700–5705.
- 5 Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, Rakov V: Oral hormone therapy of 17 β -estradiol and of 17 β -estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women. Dose-dependent effects. *Menopause* 2005;12:741–748.
- 6 Weiss SR, Dolker M: A randomised controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1999;94:330–336.
- 7 Genazzani AR, Gambacciani M, Schneider HP, Christiansen C: Postmenopausal osteoporosis: therapeutic options. *Climacteric* 2005;8:99–109.
- 8 Netelenbos C: Osteoporosis: intervention options. *Maturitas* 1998;30:235–239.
- 9 Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, Calvert NW, Lloyd Jones M: Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2002;6:1–146.
- 10 Häuselmann HJ, Rizzoli R: A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:2–12.

Addendum 2: Steroide und Hirnfunktionen

Die Bedeutung von Sexualsteroiden für die Funktion des Gehirns ist in weiten Bereichen unbekannt. Viele geläufige Erkenntnisse über die Veränderungen der Gehirnfunktion durch Sexualsteroiden sind in Versuchen bei Nagern erhoben worden. Andere Untersuchungen beschreiben die Wirkung von Steroiden auf neuronale Zellen in Kultur. Diese hoch artefiziellen Testsysteme sind nicht geeignet, klinisch relevante Rückschlüsse auf die Bedeutung dieser Steroide im menschlichen Gehirn zu ziehen. Es muss beachtet werden, dass das Endokrinium bei Nagetieren erhebliche Unterschiede zum Primatensystem aufweist [1]. So produziert z.B. die Nebennierenrinde bei Nagetieren kein DHEA, das angeblich für die Hirnfunktion von grosser Bedeutung ist. Beim Menschen ist eine Wirkung des DHEA nur beim Morbus Addison nachgewiesen.

Das Gehirn produziert selbst Steroide in bestimmten Arealen. Über die Steuerung dieser In-vivo-Produktion ist nichts bekannt [2]. Es gilt als gesichert, dass Östrogene neuroprotektiv aber nicht neurorestaurativ wirken. Im Alter scheint die Produktion von Se-

xualsteroiden im Gehirn abzunehmen, die Produktion von Glukokortikoiden, die Angst und Depressionen auslösen, jedoch zuzunehmen [3].

In welcher Form die periphere Konzentration von Sexualsteroiden überhaupt für das Gehirn eine Rolle spielt, kann nicht beurteilt werden. Wird die Wirkung von Östrogenen durch Antiöstrogene gehemmt, oder wird die zentrale Produktion von Östrogenen durch Aromatasehemmer unterbunden, so weisen Patientinnen Störungen im Bereich der Sprachzentren im Sinne von Wortfindungsstörungen oder Sprachverständnisschwierigkeiten auf [3, 4].

Aus den Ergebnissen von Observationsstudien wurde gefolgert, dass bei postmenopausalen Frauen eine HT das Auftreten eines Morbus Alzheimer verzögern kann [5]. Diese Studien weisen jedoch statistische Verzerrungen auf. Insbesondere wurde festgestellt, dass eine HT häufiger gesunden Frauen als Prophylaxe verordnet wurde. Frauen, die an einem Diabetes mellitus, an Gefässerkrankungen oder gar bereits an Gehirnschlägen litten, wandten signifikant seltener eine HT an [6].

Die randomisierte Interventionsstudie Womens' Health Initiative Memory Study (WHIMS) widmete sich speziell der Frage einer Protektion vor Morbus Alzheimer oder einer eingeschränkten kognitiven Hirnleistung durch Sexualsteroiden [7, 8]. Allerdings bleiben auch hier die Ergebnisse zweideutig. Nur durch die selektive Vermengung von Daten aus dem kombinierten Therapiearm und dem Östrogen-Monoarm wurden einige Signifikanzen errechnet. Sie zeigen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Morbus Alzheimer und für reduzierte kognitive Leistungen unter einer HT. Das verwendete Instrumentarium zur Diagnose von Alzheimererkrankungen und leichter Einschränkung der Kognition ist sicher geeignet, den Beginn eines Morbus Alzheimer zu erfassen. Eine zuverlässige Abgrenzung leichter kognitiver Einschränkungen von einer Depression ist dagegen schwierig [9]. Trotzdem postuliert WHIMS einen gleitenden Übergang von kognitiven Störungen zum Morbus Alzheimer. Ein weiteres Problem ist das hohe Alter der Patientinnen in WHIMS. Die Frauen wurden erst ab einem Alter von 65 Jahren in diese Untersuchung einbezogen. Ausserdem fällt auf, dass die meisten Risikoparameter zu Ungunsten der Verumgruppe verteilt waren. Diese ungleiche Verteilung erreicht sogar statistische Signifikanz für die Zuordnung von Frauen mit Diabetes mellitus, der als Risikofaktor für eine Demenz angesehen wird [10, 11].

In der Subanalyse von Frauen, die bereits vor dem Eintritt in WHIMS eine HT durchgeführt hatten, ist der beschriebene Risikoanstieg ausgeblieben. Ebenso konnte kein Risikoanstieg in der Östrogenmonotherapie Gruppe beobachtet werden. Im Hinblick auf leichte kognitive Störungen steigt in beiden Untersuchungsgruppen der Leistungsscore erwartungsgemäss durch Lernerfahrung an: von 94,73 auf 96,03 in der Verumgruppe und von 94,63 auf 96,32 in der Placebogruppe. Letztlich unterscheiden sich beide Gruppen nur durch 0,29 Leistungspunkte nach 7 Jahren. Wenig berücksichtigt ist der erhebliche Probandenschwund von initial 2,808 auf 413 bei Studienende. In der Zusammenfassung ist daher wohl die Interpretation der Autoren von Bedeutung, die besagt, dass vor allem Frauen, die bereits eine Einschränkung der kognitiven Leistungen zu Beginn der Studie aufwiesen unter dem Einfluss einer kombinierten HT das Risiko einer Verschlechterung aufweisen. Es wird ein Zusammenhang zwischen dem negativen Einfluss von Gestagenen auf vorbestehende Gefässerkrankungen und der beschriebenen Risikoerhöhung in WHIMS diskutiert.

Literatur

- 1 Smith RG, Betancourt L, Sun Y: Molecular endocrinology and physiology of the aging central nervous system. *Endocr Rev* 2005;26:203–250.
- 2 Prange-Kiel J, Wehrenberg U, Jarry H, Rune GM: Para/autocrine regulation of estrogen receptors in hippocampal neurons. *Hippocampus* 2003;13:226–234.

- 3 Jenkins V, Shilling V, Fallowfield L, Howell A, Hutton S: Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psychooncology* 2004;13:61–66.
- 4 Eberling JL, Wu C, Tong-Turnbeaugh R, Jagust WJ: Estrogen- and tamoxifen-associated effects on brain structure and function. *Neuroimage* 2004; 21:364–371.
- 5 Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Stefens DC, Breitner JC; Cache County Memory Study Investigators: Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 2002;288:2123–2129.
- 6 Almeida OP, Flicker L: Association between hormone replacement therapy and dementia: is it time to forget? *Int Psychogeriatr* 2005;17:155–164.
- 7 Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH, Women's Health Initiative Memory Study: Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291:2947–2958.
- 8 Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, Hsia J, Margolis KL, Hogan PE, Wallace R, Dailey M, Freeman R, Hays J; Women's Health Initiative Memory Study: Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2959–2968.
- 9 Benson AD, Slavin MJ, Tran TT, Petrella JR, Doraiswamy PM: Screening for early Alzheimer's disease: is there still a role for the Mini-Mental State Examination? *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:62–69.
- 10 de la Monte SM, Wands JR: Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005;7:45–61.
- 11 Nicolls MR: The clinical and biological relationship between Type II diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2004;1:47–54.

Addendum 3: HT und kardiovaskuläre Erkrankungen

Während Männer im 5. Lebensjahrzehnt wesentlich häufiger an koronaren Herzerkrankungen leiden als Frauen, kommt es nach der Menopause zu einem deutlichen Anstieg aufgrund einer beschleunigten Entwicklung einer Atherosklerose. Diese pathologischen Veränderungen der Gefässe sind abhängig von der Dauer des Östrogenmangels und lassen sich durch eine rechtzeitige hormonelle Behandlung beeinflussen [1]. Die Wirkungen der Östrogene beruhen auf der Beeinflussung der bekannten Risikofaktoren, insbesondere der Lipoproteine, sie verhindern die Oxidation der LDL und damit deren Kumulation in der Arterienwand, erhalten die Funktion des Endothels, senken den Blutdruck und verringern die Insulinresistenz. Synthetische Gestagene können in unterschiedlichem Ausmass diese positiven Wirkungen der Östrogene beeinträchtigen.

Gerade jüngste Studien haben erneut deutlich gezeigt, dass eine primäre Prävention koronarer Herzerkrankungen durch eine Östrogenbehandlung nur dann möglich ist, wenn noch keine Schädigung der Arterienwand vorliegt. Bei atherosklerotischen Gefässen

können die Wirkungen der Östrogene sogar ins Gegenteil verkehrt werden. Dies wurde in der WHI-Studie deutlich gezeigt [2], bei der mehr als zwei Drittel der Frauen bei Eintritt in die Studie über 60 Jahre alt waren und weitere Risikofaktoren aufwiesen (Hypertonie, Diabetes mellitus und zu 70–80% Übergewicht oder Adipositas). Bei ihnen fand sich eine hohe Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen.

Der Effekt des Alters wurde auch deutlich in einer jüngsten Metaanalyse von 30 Studien mit 26'708 Teilnehmerinnen nachgewiesen. Die Mortalität wurde insgesamt nicht gesenkt, doch wurde in der Gruppe der unter 60-jährigen Frauen eine signifikante Reduktion um 40% (OR 0,61; 95% CI 0,39–0,95) durch Östrogene festgestellt. Betrachtete man nur die kardiovaskulären Todesfälle, so betrug in dieser jüngeren Altersgruppe die OR 0,68, in der höheren Altersgruppe hingegen 1,11 [3]. Eine ähnliche Abhängigkeit von der Dauer des Östrogenmangels wurde auch in der WHI-Studie gefunden. Bei einer Dauer der Postmenopause von unter 10 Jahren betrug das relative Risiko 0,89, bei über 10 Jahren 1,22 und über 20 Jahren 1,71 [4].

Im Östrogenmonoarm der WHI wurde auch bei den älteren Frauen (im Mittel 63 Jahre) kein Anstieg des kardiovaskulären Risikos gefunden. Aus den WHI-Daten lässt sich schliessen, dass das verwendete Gestagen (MPA), das eine glukokortikoide Aktivität aufweist, den positiven Östrogeneffekt beeinträchtigte [5].

Hinsichtlich der kardiovaskulären Erkrankungen war bei Frauen unter 60 Jahren in der WHI-Studie lediglich ein erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen nachweisbar [6]. Dies kann möglicherweise durch Einsatz transdermaler Präparate vermindert werden, wie eine französische Studie gezeigt hat [7].

Literatur

- 1 Bush TL: Evidence for primary and secondary prevention of coronary artery disease in women taking oestrogen replacement therapy. *Euro Heart J* 1996;17(suppl D):9–14.
- 2 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–333.
- 3 Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al: Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804.
- 4 Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Mary Cushman C, Women's Health Initiative Investigators: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–534.
- 5 Anderson GL, Hutchinson F, Limacher M, et al: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291:1701–1712.
- 6 Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al: Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573–1580.
- 7 Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, et al: Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428–432.