

ZÜRCHER GESPRÄCHSKREIS

Kardiovaskuläres und karzinogenes Risiko der HRT und Niedrigdosierungen

M. Birkhäuser, W. Braendle, L. Kiesel, H. Kuhl, J. Neulen, C.J. Thaler

Den „Empfehlungen zur Hormonbehandlung mit Estrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause“, die vom Zürcher Gesprächskreis regelmäßig überarbeitet werden, sind drei neue Texte hinzugefügt worden. Der erste befasst sich mit der Aussagekraft der WHI in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko der HRT, der zweite mit Übergewicht und Karzinomrisiko und der dritte mit neuen Niedrigdosierungen.

Addendum 1 HRT nach Abschluss der WHI: Wo stehen wir?

Bei der WHI handelte es sich um eine prospektive randomisierte Studie, die aus praktischen Gründen Frauen mit klimakterischen Beschwerden ausgeschlossen hat. Sie wurde zur Untersuchung der Wirkung einer Hormonersatztherapie (HRT) auf das kardiovaskuläre System durchgeführt. Bei der Studienplanung wurde davon ausgegangen, dass Estrogene einen kardiovaskulären Schutz gewähren, auch wenn mit der Behandlung spät begonnen wird. Der primäre Endpunkt der WHI war also eine metabolische Wirkung der Hormontherapie. Diese Vorbedingungen sind der Grund für die anhaltenden Verunsicherungen bei Ärzten und Patientinnen.

Zunächst einmal erklärt der Ansatz, weshalb das mittlere Alter der Studienteilnehmerinnen bei Beginn der HRT bei 63 Jahren lag, also ungefähr zwölf Jahre nach dem durchschnittlichen Menopausenalter. Außer in diesem aus heutiger Sicht entscheidenden Punkt unterschieden sich die WHI-Teilnehmerinnen von den bei uns üblicherweise mit HRT behandelten Frauen auch durch einen signifikant höheren BMI und durch ein häufigeres Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren zu Beginn der Behand-

lung. Neben diesem primären kardiovaskulären Endpunkt wurden unter den möglichen Nebenwirkungen in erster Linie die Auswirkungen einer HRT auf das Mammakarzinomrisiko untersucht.

Nutzen-Risiko-Analyse einer Hormontherapie

■ Klimakterisches Syndrom

Die unbestrittene Hauptindikation jeder HRT bleibt die Behandlung klimakterischer Beschwerden. Bei symptomatischen Frauen wird die Lebensqualität maßgeblich verbessert (1). Keine andere Therapie hat sich zur Behandlung klimakterischer Beschwerden und zur Verbesserung einer durch den postmenopausalen Estrogenabfall verminderten Lebensqualität als so wirksam erwiesen wie die HRT. Dennoch war dieser klinisch entscheidende Nutzen jeder HRT kein primäres Studienziel der WHI.

Auf der WHI beruhende Aussagen, dass eine HRT die Lebensqualität nicht verbessere, gehen daher auf eine unrichtige Interpretation der Ziele dieser Studie zurück: Eine Beurteilung der Wirksamkeit der HRT auf das klimakterische Syndrom und auf die Lebensqualität war bei den in der WHI bereits zu Studienbeginn in dieser Hinsicht überwiegend beschwerdefreien Frauen nicht möglich.

■ Osteoporoseprävention

In den ersten fünf bis zehn Jahren nach der Menopause kommt es zu einem beschleunigten Verlust an Knochenmasse. Jede primäre Prävention der Osteoporose zielt darauf hin, bei Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko das Auftreten der Erkrankung zu verhindern oder zumindest zu verzögern.

Für die HRT ist nachgewiesen, dass sie den postmenopausalen Knochenverlust und die dadurch erhöhte Frakturrate senkt, wie dies verschiedene randomisierte kontrollierte Studien (RCT) gezeigt haben, z.B. die PEPI-Studie (2), die HOPE-Studie (3) und die WHI-Studie (4, 5). Die WHI hat für die verwendete fixe Kombination von konjugierten equinen Estrogenen (0,625 mg pro Tag) und Medroxyprogesteronacetat (2,5 mg pro Tag) nachgewiesen, dass durch eine HRT der Verlust an Knochenarchitektur und -qualität vermeidbar und die Frakturenreduktion sowohl am Schenkelhals als auch an der Wirbelsäule signifikant ist. Wie die PEFF-Studie gezeigt hat, hält diese günstige Wirkung lange an (6). Verschiedene Autoren haben nachgewiesen, dass bereits deutlich niedrigere Dosierungen als früher angenommen zu einer Senkung des postmenopausalen Knochenverlustes und der osteoporotischen Frakturen führen (3, 7, 8).

Somit kann die Wirksamkeit einer HRT zur primären Prävention der Osteoporose als gesichert gelten. Dabei muss auch bedacht werden, dass bei vorzeitiger Menopause und bei Frauen in der Peri- und der unmittelbaren Postmenopause für die denkbaren Alternativen (SERMs, Bisphosphonate etc.) keine gesicherten Daten vorhanden sind.

■ Kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Postulierung einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch eine Hormontherapie geht auf die Erstpublikation zum Estrogen-Gestagen-Arm der WHI (9, 10) und auf die erste Publikation der Ergebnisse des Estrogen-Monotherapie-Arms derselben Studie (5) zurück. Ziel der WHI war es, zu untersuchen, inwieweit mit konjugierten Estrogenen in einer festgelegten Dosis eine kardiovaskuläre Protektion erreicht werden könnte. Das mittlere Alter der Teilnehmerinnen betrug bei Studieneinschluss 63,6 Jahre, wobei 70% der Frauen über 60 Jahre alt waren. 2006 ist eine neue und detailliertere Analyse der WHI-Daten zum Risiko für koronare Herzkrankheiten veröffentlicht worden (11). Es fanden sich (statistisch nicht signifikant) etwas mehr koronare Ereignisse nur bei denjenigen Frauen, die bei Studienbeginn über 70 Jahre alt waren, und bei denjenigen, deren Menopause mehr als 20 Jahre zurücklag.

Ein solcher später Beginn der HRT ist insbesondere für Europa atypisch, so dass die Studienpopulation der WHI als für unsere Verhältnisse nicht repräsentativ eingestuft werden kann. Im Gegensatz dazu fanden sich auch in der WHI bei den jüngeren Anwenderinnen einer HRT weniger Fälle von koronarer Herzkrankheit (KHK) als bei den Frauen im Placebo-Arm. Allerdings ist auch dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant, was durch die relativ kleine Zahl von Patientinnen und durch die ohnehin nur geringe Inzidenz der KHK in dieser Altersgruppe zu erklären ist. Die Autoren selbst (11) betonen in ihrem Artikel Folgendes: „*Es ist schwierig, eine geeignete Studie zur Untersuchung der beiden Punkte ‚Sicherheit‘ und ‚Wirksamkeit‘ bei perimenopausalen und früh postmenopausalen Frauen zu entwerfen, da die Rate koronarer Ereignisse in der Gruppe der 50- bis 54-jährigen Frauen im Estrogen-allein-Arm nur bei 0,21% pro Jahr lag.*“

Somit lautet die Hauptaussage dieser neuen Analyse, dass die WHI-Stu-

die nicht zur Untersuchung der kardiovaskulären Folgen einer HRT bei Frauen unter 60 Jahren angelegt war und dass sie deshalb dazu auch nicht die notwendige statistische Power hatte. Daher ist jede Interpretation der Resultate der WHI grundsätzlich falsch, die aussagt, dass eine HRT dem kardiovaskulären System generell Schaden zufügen würde. Auch in der WHI weisen somit sowohl der Estrogen-Gestagen-Arm als auch der Estrogen-Mono-Arm darauf hin, dass eine in der Peri- und frühen Postmenopause begonnene HRT das Risiko einer koronaren Herzkrankheit nicht nur nicht erhöht, sondern dass sie sich sogar günstig auswirken kann.

Zusätzliche Evidenz für diese Annahme hat die neueste Analyse der Nurses' Health Study gebracht (12), die in einem größeren Kollektiv zeigen konnte, dass für Frauen mit einem Beginn der Hormongabe in der Perimenopause das KHK-Risiko signifikant vermindert ist (RR=0,66, 95% CI 0,54–0,80 für die Estrogen-Monotherapie; RR=0,72, 95% CI 0,56–0,92 für die kombinierte Estrogen-Gestagen-Gabe). Auch in einer Subgruppe von Frauen, die hinsichtlich des Vorliegens kardialer Erkrankungen der WHI vergleichbar war, fand sich bei denjenigen Krankenschwestern keine signifikante Beziehung zwischen HRT und KHK, die ihre HRT nicht später als zehn Jahre nach der Menopause begonnen hatten (RR=0,87, 95% CI 0,69–1,10 für Estrogen allein; RR=0,90, 95% CI 0,62–1,29 für Estrogen plus Gestagen).

Diese Resultate decken sich mit den Schlussfolgerungen von Lobo (13), Mkkola und Garkson (14) sowie Hodis et al. (15) und untermauern die Theorie des „Window of Opportunity“. Diese Theorie baut auf der Annahme auf, dass Estrogene kardioprotektiv sind, solange das Endothel der Arterien (wie dies bei gesunden jüngeren Frauen der Fall ist) noch weitgehend intakt ist. Zum gleichen Schluss kommt die kürzliche Metaanalyse von Salpeter et al. (16), die zeigt, dass

eine HRT das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei jungen postmenopausalen Frauen senkt, wohingegen das Risiko bei älteren Frauen zunächst ansteigt, um danach wieder abzufallen. Die gleiche Gruppe hatte gezeigt, dass bei jüngeren Frauen unter HRT die Gesamt mortalität sinkt (17). Vor allem gestützt auf die Cache County Study (18) wird diese Theorie eines „Window of Opportunity“ von einigen Autoren auch auf das ZNS übertragen. Hingegen gewährt eine spät begonnene HRT bei älteren Frauen mit bereits vorhandener Atherosklerose keinen protektiven Effekt für das Herz oder das ZNS. Eine HRT sollte daher für diese Indikation nicht empfohlen werden.

Auch das Risiko für Thromboembolien wurde in den ersten Berichten der WHI überbewertet (19), wiederum wegen der speziellen Altersstruktur dieser Studie. Eine genauere Analyse zeigt auch hier eine klare Altersabhängigkeit. In der WHI ist das Risiko bei den jüngeren Studienteilnehmerinnen den bekannten Daten aus den Beobachtungsstudien vergleichbar und steigt erst bei älteren Frauen signifikant an. We Scarabin et al. (20) gezeigt haben, besteht bei Frauen mit transdermaler HRT im Gegensatz zu peroraler Estrogengabe kein erhöhtes thromboembolisches Risiko.

■ Mammakarzinom

Auch hier gehen die alarmierenden Berichte in der Fach- und Laienpresse auf die ersten Publikationen der WHI zum kombinierten Estrogen-Gestagen-Arm zurück (9, 21).

Bereits der erste Bericht zur Estrogen-Monotherapie kam zu der Schlussfolgerung, dass ein nicht signifikant erniedrigtes Risiko ($p < 0,06$) für Mammakarzinome vorlag (5). Die erfassten 10.739 Frauen mit vorhergegangener Hysterektomie hatten entweder eine Estrogenbehandlung (ET) oder ein Placebo erhalten. 30% der Probandinnen waren bei Studienbeginn 50–59 Jahre und 24% 70–79

Jahre alt. Über die Hälfte hatte vor der Aufnahme in die Studie nie eine ET erhalten. Die kürzlich veröffentlichte Schlussanalyse der gleichen Studie zeigt ein differenziertes Bild (22). Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 7,1 Jahren ist unter Estrogen-Monotherapie das Brustkrebsrisiko nicht nur nicht erhöht, sondern es finden sich sogar in der Subgruppenanalyse bei Frauen, die vor Studieneinschluss nie Estrogene erhalten hatten, bei Studienende in der Estrogengruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant weniger Brustkrebserkrankungen (HR 0,76; 95% CI: 0,58–0,99; $p < 0,05$). Frauen unter Estrogengabe hatten signifikant weniger duktales Karzinome (HR 0,71; 95% CI: 0,52–0,99) und signifikant weniger invasive Mammakarzinome (HR 0,67; 95% CI: 0,47–0,97).

Insgesamt stimmen diese Daten aus der WHI mit älteren Berichten (23, 24) überein. Einzig die Million Women Study (25), eine Beobachtungsstudie mit mehreren inzwischen bekannten methodischen Problemen, weicht davon ab. Andererseits nahm die mammographische Brustdichte bei ET-Anwenderinnen zu, wobei sich nach einem Jahr in der ET-Gruppe 9,2% Pathologien zeigten gegenüber 5,5% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$). Der kumulative Prozentsatz betrug 36,2 resp. 28,1%, was zu mehr Mammabiopsien in der ET-Gruppe führte.

Insgesamt bringt die WHI-Studie die klare Botschaft, dass eine siebenjährige ET für postmenopausale Frauen das Risiko für ein Mammakarzinom nicht erhöht.

Fazit

Es ist äußerst bedauerlich, dass als Folge der alarmierenden Medienberichte von 2002 zahlreiche Frauen und deren ärztliche Berater ihr Vertrauen in die Vorteile der postmenopausalen HRT verloren haben. Wie wir heute wissen, wurden die Risiken der Hormontherapie stark überschätzt. Es ist schwierig, diesen Fehler wieder zu

korrigieren. Nach Vorliegen der neuesten Daten der WHI stellte sich heraus, dass die ersten alarmierenden Berichte mit ihrem angenommenen massiven Anstieg vor allem des Herz-Kreislauf- und des Mammakarzinomrisikos sich in den Schlussanalysen für die von uns behandelten jüngeren Frauen nicht bestätigt haben. Was von den negativen Schlagzeilen der letzten Jahre heute noch übrig bleibt, ist ein geringgradig erhöhtes Risiko von thromboembolischen Erkrankungen bei peroraler Hormongabe.

Es wäre somit falsch, auf die Hormontherapie als wirksamstes Mittel zur Behandlung klimakterischer Beschwerden zu verzichten und sie aus der Primärprävention der Osteoporose bei Frauen mit vorzeitiger Menopause und solcher in der Peri- und frühen Postmenopause zu verbannen. Patientinnen und Ärzte dürfen wieder darauf zählen, dass eine Hormontherapie bei korrekter Indikation, korrektem Timing und Berücksichtigung der notwendigen Individualisierung eine wirksame Behandlung ist. Zumindest für die Beobachtungsdauer der WHI-Studie kann sie bei klar definierten Untergruppen von Anwenderinnen sogar einige zusätzliche Vorteile (kardial, metabolisch, Mammakarzinom) haben. In Zukunft werden niedrige und ultraniedrige Dosierungen der HRT wahrscheinlich ein noch besseres Sicherheitsprofil aufweisen.

Literatur bei den Autoren ■

Addendum 2 Adipositas, Hyperinsulinämie und Karzinomrisiko

Übergewicht gilt als Ursache vieler Krankheiten. Eine alimentäre Überversorgung bestand nur für kurze Zeiten in der Evolution des Menschen. Daher war es ein Überlebensvorteil, Energiereserven in Form von Fettgewebe anzulegen. Die wirksamste Möglichkeit dazu ist gegeben durch eine periphere Insulinresistenz, die mit hohen Blutzucker-Konzentrationen ein-

hergeht. Unter diesen Bedingungen kann sich viszerales Fettgewebe besonders effektiv aufbauen. In Zeiten des Hungers wird diese Reserve langsam abgebaut und dient der Grundversorgung. In Zeiten des Nahrungsüberflusses belastet diese hereditäre Situation den Glukosestoffwechsel und führt zu zahlreichen pathologischen Situationen (1). Diese Entwicklung trägt dazu bei, dass in den USA bereits 65% der Bevölkerung übergewichtig sind und 35% mit einem BMI > 30 adipös sind. In Europa liegen Länder wie Deutschland, Großbritannien und Frankreich nur unwesentlich hinter diesen erschreckenden Zahlen (2).

Insulinresistenz – Überlebensvorteil und kardiologisches Risiko

Die periphere Insulinresistenz korrespondiert mit der zentralen Adipositas. Diese wiederum wird durch hohe Insulinkonzentrationen verstärkt (3). Hier handelt es sich also um einen Graculus vitiosus. Insulin senkt in der Leber die Produktion von SHBG, sodass die Wirkung von Androgenen zunimmt. Auch hier wird wiederum ein Graculus vitiosus induziert, da unter dem Einfluss der Androgene der SHBG-Spiegel zusätzlich verringert wird (4). Somit ist die zentrale Adipositas oft mit einer relativen Hyperandrogenämie und einem Hirsutismus verbunden. Zusätzlich führt die durch Androgene ausgelöste periphere Lipolyse zu einem Anstieg der Triglyzeride und des LDL-Cholesterins (5). Durch diese Veränderungen wird insbesondere das Gefäßsystem geschädigt. Es kommt zu einer Atherosklerose mit entsprechenden Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt oder Apoplexie (6).

Malignomrisiko steigt mit dem Körpergewicht

Für eine Vielzahl maligner Tumore besteht eine enge Assoziation zur Adipositas. Bereits 1956 beschrieb der Nobelpreisträger Otto Warburg den Zusammenhang zwischen Glukosestoffwechsel und Tumorentstehung

(7). Am Beispiel des Mammakarzinoms kann verdeutlicht werden, dass das relative Erkrankungsrisiko bei adipösen Frauen stark erhöht ist. Bei Adipositas Grad 3 verdreifacht sich das Mammakarzinomrisiko (s. Tab. 1).

Dieses erhöhte Risiko wird durch eine HRT nicht weiter gesteigert. Die stärkste Zunahme des Risikos einer malignen Erkrankung bei Frauen mit Übergewicht zeigt sich für das Endometriumkarzinom. Diese Frauen haben ein etwa dreimal höheres Erkrankungsrisiko und ein 6,25mal größeres Risiko, an der Erkrankung zu sterben als Normalgewichtige. Somit verschlechtert das Übergewicht die Prognose maligner Erkrankungen (9). Der Wirkmechanismus wird erklärt durch die Induktion von Estradiol- und Progesteronrezeptoren durch Insulin (10).

Auch Organe, die nicht dem Genitaltrakt zugehören, werden bei Übergewicht signifikant häufiger von Malignomen betroffen. In allen Fällen wird bei Übergewicht die Prognose drastisch verschlechtert (2). Als Ursache für die Häufung genitaler Malignome wurden erhöhte Estradiolkonzentrationen unterstellt (11). Jedoch sind die Unterschiede der Estradiolspiegel derart gering, dass dieser Zusammenhang biologisch nicht plausibel ist.

Es mehren sich nunmehr die Hinweise, dass ein langfristig tonisch erhöhter Insulinspiegel ursächlich ist

(12). Ein Charakteristikum des Übergewichts ist eine periphere Insulinresistenz mit nachfolgender Hyperinsulinämie (13). Zusätzlich finden sich bei übergewichtigen Personen niedrige Adiponectinspiegel. Dieses von Fettzellen produzierte Zytokin steigert die Insulinsensitivität und ist negativ mit dem Auftreten maligner Tumoren assoziiert (14).

Insulinresistenz beschleunigt die Alterung

Mit fortschreitendem Alter nimmt in der Peripherie, insbesondere im Muskelgewebe, die Insulinsensitivität ab (15). Stoffwechselradikale durch oxidative Belastung nehmen zu (16). Somit steigt das Risiko eines metabolischen Syndroms im Alter an (17). Dieser Mechanismus erklärt auch die im höheren Alter oftmals beobachtete Sarkopenie (Muskelabbau) (18). Als Gegenmaßnahme gilt derzeit eine strikte Beachtung und Begrenzung der Kalorienzufuhr. Zusätzlich ist eine ausreichende körperliche Aktivität wichtig. Beide Maßnahmen begrenzen die Zunahme des viszeralen Fettgewebes und reduzieren somit die Insulinkonzentrationen im Serum und Gewebe.

Estrogene wirken dem Diabetes entgegen

Zu den physiologischen Aufgaben der Estrogene zählt die Senkung der Glukoneogenese in der Leber. Reaktiv

sinkt die Insulinkonzentration. Außerdem schützen Estrogene die Inselzellen des Pankreas vor einer Apoptose. Die periphere Insulinsensitivität nimmt zu. Somit kann unterstellt werden, dass Estrogene bei Menschen antidiabetogen wirken (19). Die Wirkung der Estrogene auf den Glukosestoffwechsel wird wahrscheinlich durch den Estrogenrezeptor alpha vermittelt (20).

Der postmenopausale Estrogenmangel begünstigt das Auftreten einer peripheren Insulinresistenz und die Anlage von viszeralem Fettgewebe. Daher steigen in dieser Lebensphase die genannten Risiken bei Frauen an (21). Eine Estrogensubstitution ist unter diesen Aspekten bei Frauen mit Übergewicht sinnvoll, um zusammen mit physikalischen und diätetischen Maßnahmen die Risikokonstellation zu verbessern (22). Möglicherweise erklärt dieser Effekt, d.h. die Besserung der Insulinresistenz, die Senkung des Mammakarzinomrisikos im Estrogen-Monoarm der WHI-Studie (23).

Fazit

Adipositas ist ein Risikofaktor für viele Erkrankungen. Diese Risiken (z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Malignome) werden verstärkt durch den Estrogenmangel in der Postmenopause. Als pathophysiologische Ursache vermutet man die periphere In-

Relatives Risiko des Mammakarzinoms bei unbehandelten postmenopausalen Frauen in Abhängigkeit vom Alter und BMI

BMI (kg/m ²)	n	Alter				
		50–59 Jahre RR (95% CI)	n	60–69 Jahre RR (95% CI)	n	70–79 Jahre RR (95% CI)
≤22,6	7	1,00	0	1,00	21	1,00
>22,6–24,9	15	3,16 (1,13–8,84)	20	2,13 (0,87–5,23)	19	0,93 (0,46–1,85)
>24,9–27,4	11	1,83 (0,60–5,63)	25	2,87 (1,22–6,70)	19	0,66 (0,32–1,39)
>27,4–31,1	12	2,86 (0,98–8,35)	35	3,28 (1,42–7,60)	19	0,87 (0,42–1,78)
>31,1	25	4,46 (1,60–12,44)	56	4,92 (2,15–11,18)	22	1,10 (0,53–2,29)

RR = Relatives Risiko; BMI = Bodymass-Index; n = Zahl der Fälle

Tab. 1: Die Ergebnisse einer Beobachtungsstudie der WHI mit 86.000 postmenopausalen Frauen unterstreichen den Zusammenhang zwischen Übergewicht und Mammakarzinomrisiko (Morimoto et al. 2002).

sulinresistenz mit konsekutiver Hyperinsulinämie, die altersabhängig ansteigt und durch Estrogenmangel verstärkt wird.

Literatur bei den Autoren ■

**Addendum 3
Niedrig dosierte
Hormonersatztherapie**

Die Forderung nach einer individualisierten Hormontherapie des klimakterischen Syndroms, die auf einer eindeutigen Indikation beruht und möglichst niedrig dosiert sein soll, besteht schon seit vielen Jahren. Aus Sicherheitsgründen wird empfohlen, die Therapie mit der niedrigsten effektiven Dosis zu beginnen und nur bei unzureichender Wirksamkeit – frühestens nach vier bis sechs Wochen – die Dosis zu erhöhen (s. Tab. 1).

Der Vorteil der niedrig dosierten Therapie besteht primär in einer geringeren Endometriumproliferation und höheren Amenorrhoeerate sowie einer geringeren Inzidenz unerwünschter Nebenwirkungen (s. Tab. 2). Bei einer oralen Dosis von 0,25 mg Estradiol entspricht die Nebenwirkungsrate der eines Placebos (1). Inwieweit die mit einer langfristigen niedrig dosierten Hormonbehandlung verbundenen Risiken geringer sind als bei der bisherigen Standarddosis, ist noch nicht geklärt. Die niedrig dosierte Therapie ist vor allem für Frauen über 60 Jahre geeignet, während in der frühen Postmenopause bei 10–30% der Patientinnen eine Erhöhung der Dosis notwendig ist.

Die niedrigsten effektiven Dosierungen, mit denen Hitzewallungen signifikant stärker reduziert werden als durch ein Placebo, sind 0,5 mg Estradiol oder 0,3 mg konjugierte Estrogene oral sowie 25 µg Estradiol transdermal. Es besteht eine lineare Beziehung zwischen Estrogendosis und Wirksamkeit, wobei die Reduktion der Häufigkeit und Intensität der Hitze-

Dosierungen der Estrogene

Präparat	niedrig dosiert	Standarddosis	hoch dosiert
mikronisiertes Estradiol oral	0,5–1 mg	1–2 mg	2–4 mg
Estradiolvalerat oral	0,5–1 mg	1–2 mg	2–4 mg
Estradiol transdermal	25 µg	50 µg	100 µg
Estradiol intranasal	150 µg	300 µg	600 µg
konjugierte Estrogene oral	0,3–0,45 mg	0,625 mg	1,25 mg

Tab. 1: Dosierung bei unterschiedlichen Estrogenpräparaten. Aus Sicherheitsgründen wird empfohlen, mit der niedrigsten effektiven Dosierung zu beginnen und mindestens vier bis sechs Wochen abzuwarten, bevor die Dosis wegen unzureichender Wirksamkeit erhöht wird.

wallungen bereits nach vier Wochen signifikant ist und der Maximizeffekt nach acht bis zwölf Wochen erreicht wird (s. Tab. 3). Die zusätzliche Gabe eines Gestagens kann die Wirkung des Estrogens auf die Hitzewallungen verstärken (2, 3). Bei der transdermalen Therapie mit 25 µg Estradiol berichteten 27% der behandelten perimenopausalen Frauen über keine oder nur eine geringfügige Besserung (4).

Atrophische Erscheinungen im Genitaltrakt (trockene Scheide, Dyspareunie, postkoitale Blutungen) werden dosisabhängig gebessert. Bereits mit 0,3 mg konjugierten Estrogenen lässt sich eine signifikante Besserung erzielen, doch gibt es dabei große individuelle Unterschiede (3).

Mit dem täglichen Zusatz von 800 IE Vitamin D und 1.500 mg Kalzium wird bei postmenopausalen Frauen durch eine Therapie mit 25 µg Estradiol transdermal, 0,25 mg Estradiol oral oder 0,3 mg konjugierten Estrogenen die Knochendichte der Lendenwirbel und des Oberschenkels erhalten bzw. erhöht (s. Tab. 4) (1, 5, 6). Allerdings liegt die Versagerate relativ hoch: Unter der oralen Dosis von 0,25 mg Estradiol wurde nach zwei Jahren ein Knochenmasserverlust von >2% bei 20% der Patientinnen festgestellt (5). Keine Zunahme der Knochendichte wurde unter einer zweijährigen transdermalen Therapie mit 25 µg Estradiol bei 40,4%, mit 50 µg bei 20,7% und mit 75 µg bei 16,1% der Frauen festgestellt (6). Der

Nebenwirkungen einer oralen Therapie mit Estradiol

Symptome	Placebo (n=26)	Estradiol		
		0,25 mg (n=25)	0,5 mg (n=26)	1 mg (n=27)
Brustspannen	1	1	7	10
Blähungen	2	4	5	8
Wasserretention	0	1	7	0
Kopfschmerzen	11	2	1	7
Blutungen/ Spottings	0	1	5	5
Endometriumdicke >5 mm nach 12 Wochen	1	1	6	8
mittlere Endometriumdicke nach 12 Wochen	4±2 mm	4±2 mm	6±3 mm	7±4 mm

Tab. 2: Zahl der Frauen (>65 Jahre) mit unerwünschten Nebenwirkungen unter einer oralen Therapie mit Estradiol (randomisierte Doppelblindstudie über 12 Wochen) (nach Prestwood et al. 2000; 1).

Dosis- und zeitabhängiger Effekt von Estradiol auf die Zahl der Hitzewallungen pro Woche

	vor der Therapie	nach 4 Wochen	nach 8 Wochen	nach 12 Wochen
Plazebo	180,1±7,4	103,3±11,7	84,6±9,9	76,9±9,6
0,25 mg Estradiol	189,5±8,8	95,9± 9,2	71,3±9,1	68,9±9,4
0,5 mg Estradiol	186,7±8,8	82,7±11,9	46,6±8,4**	39,7±8,4**
1 mg Estradiol	181,0±6,2	62,3± 9,5**	39,7±8,1**	25,5±6,3**
2 mg Estradiol	177,7±5,9	41,1± 6,9**	19,2±5,5**	14,4±5,3**

** = hoch signifikant

Tab. 3: Dosis- und zeitabhängiger Effekt von Estradiol auf die Zahl der Hitzewallungen pro Woche. Die gewichtete Skala erfasst die Zahl der leichten (x 1), mittelgradigen (x 2) und schweren Hitzewallungen (x 3) (Daten der Studie KLIW/PD/8/ USA; 2).

protektive Effekt des Estrogens nimmt dosisabhängig zu und wird durch die Kombination mit Norethisteronacetat dosisabhängig verstärkt (s. Tab. 4) (5). Bei über 60-jährigen Frauen konnte durch eine zweijährige transdermale Therapie mit nur 14 µg Estradiol der Estradiolspiegel von durchschnittlich 4,8 pg/ml auf 8,6 pg/ml angehoben werden, wodurch es zu einer durchschnittlichen Zunahme der Knochendichte der Wirbelkörper um 2,6% und des Oberschenkels um 0,4% kam (7). Bei Untersuchungen mit älteren unbehandelten postmenopausalen Frauen war gefunden worden, dass bei einem Estradiolspiegel von 5–20 pg/ml die Knochendichte um 7% höher und das Frakturrisiko um 50% niedriger ist als bei Frauen mit Estradiolwerten von <5 pg/ml (8).

Endometriumhyperplasie vermeidbar

Der proliferative Effekt einer reinen Estrogen-therapie auf das Endometrium sowie das Risiko einer Endometriumhyperplasie und eines Endometriumkarzinoms sind dosisabhängig. Die bisherigen Daten lassen den Schluss zu, dass die Hormonersatztherapie mit oralem oder transdermale Estradiol langfristig nur einen geringen Effekt auf das Endometrium hat, sodass ein 14-tägiger Gestagenzusatz (Gestagentest) in größeren Abständen ausreichend sein könnte. Nach einer zweijährigen oralen Therapie mit 0,25 mg Estradiol wurde kein, mit 0,5 mg Estradiol sowie in der Plazebogruppe nur jeweils ein Fall einer Endometriumhyperplasie entdeckt (5). Auch unter einer zweijährigen transdermalen Therapie mit 14 µg Estradiol entwickelte sich

bei über 200 Frauen nur eine Endometriumhyperplasie (7). Nach einer zweijährigen Behandlung mit 0,3 mg konjugierten Estrogenen lag die Inzidenz einer Endometriumhyperplasie – wie in der Plazebogruppe – nur bei 1,7% und nahm mit der Estrogendosis deutlich zu (9). Allerdings war nach einer mehr als achtjährigen Behandlung mit 0,3 mg konjugierten Estrogenen das relative Risiko des Endometriumkarzinoms auf 9,2 angestiegen (10).

Die Amenorrhoe-Rate ist unter der Behandlung mit reinen Estrogenen umso höher, je niedriger die Estrogendosis ist.

Bei einer transdermalen Therapie mit 25 µg Estradiol war die kontinuierliche Kombination mit 0,125 mg NETA zur Protektion des Endometriums ausreichend, wobei nach zwölf Monaten 92% der Frauen eine Amenorrhoe erreicht hatten (11).

Da bei der vaginalen Applikation von Estrogenen die Resorption sehr stark und die Inaktivierungsrate sehr gering ist, werden nach topischer Gabe von Estrogenen acht- bis zehnfach höhere Serumspiegel erreicht als nach oraler Gabe der gleichen Dosis. Um systemische Wirkungen auszuschließen, sollten zu einer rein lokalen Therapie atrophischer Erscheinungen sehr niedrige Estrogendosen (z.B. 10–25 µg Estradiol oder 30 µg Estriol) angewandt werden. Die übliche vaginale Therapie mit 0,5 mg Estriol hat systemische Wirkungen. Zur oralen

Wirkung steigender Dosen von Estradiol mit oder ohne Norethisteronacetat auf die Knochenmineraldichte

Therapie	Änderung der Knochendichte
Plazebo	-2,3%
0,25 mg Estradiol	+0,4%
0,5 mg Estradiol	+2,3%
1 mg Estradiol	+2,7%
1 mg Estradiol + 0,25 mg Norethisteronacetat	+3,5%
1 mg Estradiol + 0,5 mg Norethisteronacetat	+3,8%
2 mg Estradiol + 1 mg Norethisteronacetat	+5,0%

Tab. 4: Die Wirkung steigender Dosen von Estradiol mit oder ohne Norethisteronacetat (+1.000 mg Kalzium) auf die Knochenmineraldichte der Lendenwirbel von postmenopausalen Frauen (randomisierte Doppelblindstudie über 2 Jahre) (nach Greenwald et al. 2005; 5).

Applikation bestimmte Hormonpräparate sollten nicht vaginal appliziert werden.

Fazit

Bei der Mehrheit der Frauen lässt sich bereits mit einer niedrig dosierten Estrogentherapie eine ausreichende Besserung der klimakterischen Beschwerden und atrophischen Erscheinungen erzielen. Gleichzeitig wird bei vielen Frauen die Knochendichte erhalten oder erhöht. Die Inzidenz von Blutungen, Brustspannen und anderen Nebenwirkungen unterscheidet sich nicht von der unter der Behandlung mit einem Placebo. Da die niedrig dosierte Estrogentherapie keinen oder nur einen geringen proliferativen Effekt auf das Endometrium hat, ist zu überlegen, ob man eine zusätzliche Gestagensgabe von einer Indikationsstellung abhängig macht. Auch wenn pharmakologische Prinzipien für ein geringeres Risiko unerwünschter Nebenwirkungen sprechen, ist diese Frage kurzfristig nicht zu klären.

Literatur bei den Autoren ■



Für die Autoren

**Prof. Dr.
Wilhelm Braendle**
Universitäts-Frauenklinik
Hamburg
Abteilung für Gynäkologische
Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Martinistraße 52
20246 Hamburg
braendle@uke.uni-hamburg.de