



Hormonersatztherapie nach den Wechseljahren: Überwiegt der Schaden den Nutzen?

**Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen!**

Die Menopause, ein Begriff, mit welchem die letzte monatliche Regelblutung bei Frauen bezeichnet wird, fällt in die Zeit des Klimakteriums bzw. der Wechseljahre. Während dieser Zeit kommt die Produktion von befruchtungsfähigen Eizellen in den Ovarien langsam zum Erliegen und ist im postmenopausalen Alter vollständig erloschen. Gleichzeitig sinken auch die Plasma- und Gewebekonzentrationen von Estradiol immer mehr ab, während die Ausschüttung von Gonadotropinen aus der Hypophyse deutlich ansteigt. Damit verbunden sind eine Reihe von akuten Symptomen, die Ihnen als typische Wechseljahresbeschwerden (auch Postmenopause-Syndrom) sicher gut bekannt sind. Hierzu zählen u.a.

- Schwindel, Schweißausbrüche, Hitzewallungen, Herzklopfen, Herzjagen, Errötungen,
- depressive Verstimmungen, Schlaflosigkeit, erhöhte Reizbarkeit, Nervosität,
- trockene Schleimhäute, urogenitale Atrophien.

Zu diesen akuten Beschwerden addieren sich jedoch auch erhebliche gesundheitliche Risiken für den weiteren Lebensweg. Hier sind vor allem

- ein erhöhtes Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall) und
- ein erhöhtes Osteoporose-Risiko zu nennen.

Zur Behandlung der akuten Symptome werden schon lange Östrogenpräparate verordnet. Ihre Wirksamkeit bei dieser Indikation ist unumstritten. So führt die Östrogensubstitution bei der überwiegenden Mehrheit der behandelten Frauen zu einer deutlichen Reduktion der Symptomatik. Wichtig ist die Verwendung von Östrogen/Gestagen-Kombinationen bei nicht hysterektomierten Frauen, um das Risiko des Auftretens von Endometriumkarzinomen zu minimieren.

Darüber hinaus existieren große epidemiologische Studien, aber auch eine Reihe kleinerer prospektiver klinischer Studien, deren Ergebnisse insgesamt eher für den Nutzen einer Östrogentherapie zur Prävention von Osteoporose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen spre-

chen. Nun ist im letzten Jahr eine sehr große prospektive klinische Studie mit insgesamt 16.608 postmenopausalen Frauen erschienen, welche insbesondere die Erforschung der Nutzen-Risiko-Relation einer Hormonersatztherapie zur Prävention dieser Erkrankungen zum Ziel hatte (Rossouw JE et al., JAMA 2002; 288: 321–33). Gleichzeitig wurde eine umfassende Meta-Analyse mit derselben Zielvorgabe publiziert (Nelson et al., JAMA 2002; 288: 872–881).

Die Östrogene im Hormonhaushalt

Die Bildung und Sekretion der weiblichen Sexualhormone wird zentral vom Hypothalamus bzw. den hypophysären Gonadotropinen FSH (Follikelstimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon) gesteuert (Abb. 1). In der ersten Hälfte des Zyklus stimuliert FSH die Eireifung in Tertiärfollikeln der beiden Ovarien. Diese werden dadurch zu einer stetig ansteigenden Produktion von Östradiol angeregt. Der Östradiol-Plasmaspiegel korreliert daher in engen Grenzen mit dem Ausmaß der Eireifung, die auf diese Weise durch die Steuerzentren im ZNS „kontrolliert“ werden kann. Durch eine negative Rückkopplung nimmt die FSH-Ausschüttung mit steigenden Estradiol-Spiegeln entsprechend ab. Zum Zeitpunkt des Eisprungs erreicht die Plasma- und Gewebekonzentration von Estradiol die höchsten Werte. Nach dem Eisprung bildet sich der betroffene Tertiärfollikel rasch zum so genannten Gelbkörper (Corpus luteum) um, der unter dem Einfluss von LH das Hormon Progesteron produziert und in die Blutbahn freisetzt (höchste Werte um den 20. Zyklustag). Dieses löst in der Uterusschleimhaut die Sekretionsphase aus und verdickt den Zervikalschleim (Penetrationsbarriere für die Spermien). Bleibt die Einnistung eines befruchteten Eies (Nidation) aus, so sinken die Estradiol- und Progesteronspiegel nach zwei Wochen rasch ab, was die Abstoßung der Uterusschleimhaut im Rahmen der zyklischen Monatsblutung zur Folge hat. Während der Schwangerschaft werden Östrogene in der Plazenta und in geringerem Ausmaß in der Nebennierenrinde gebildet.

Extragenitale Wirkungen der Östrogene

Östrogene weisen eine Reihe von extragenitalen Wirkungen auf. So lösen sie die Ausbildung und das Wachstum weiblicher Geschlechtsmerkmale aus und tragen zur Laktation bei. Außerdem zählen hierzu leichte anabole Wirkungen (Eiweißaufbau), eine Verminderung der Talgproduktion in den Talgdrüsen der Haut (Aknetherapie), eine Vergrößerung der subkutanen Fettdepots (Gewichtszunahme), eine psychische Stimulation mit Steigerung des

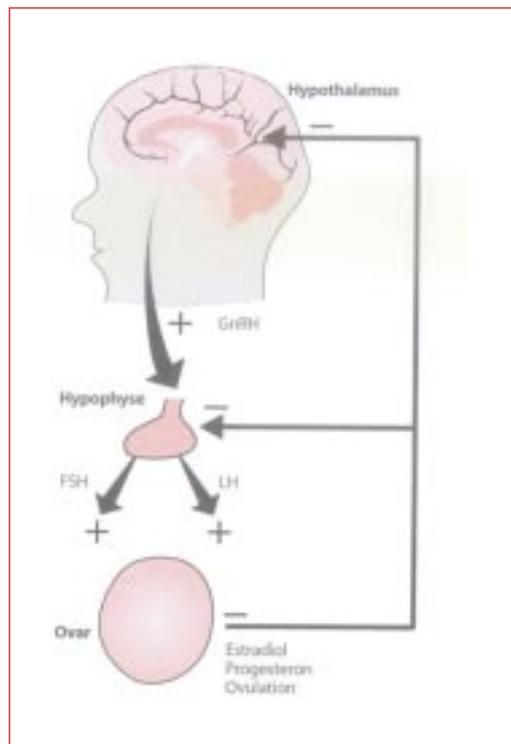


Abbildung 1:
Regulation des weiblichen Hormonstoffwechsels durch Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH) und Luteinisierendes Hormon (LH) (Abb. aus Kojda, G. Pharmakologie Toxikologie Systematisch, UNI-MED Verlag, 2. Auflage 2002).



Wohlbefindens sowie Wirkungen auf die Funktion des Herz-Kreislauf-Systems, auf den Knochenstoffwechsel und auf das Wachstum hormonabhängiger Tumoren (Endometrium- und Mammakarzinom). Die Effekte der Östrogene auf den **Knochenstoffwechsel** beruhen auf einer Steigerung der Resorption von Kalzium sowie dessen Einbau in den Knochen. Dies führt bei jungen Menschen zu einer Steigerung des epiphysären und apositionellen Knochenwachstums und zu einer Verknöcherung der Epiphysenfugen, durch welche es gegen Ende der Pubertät zum Wachstumsstillstand kommt. Bei Erwachsenen tragen diese Östrogenwirkungen zur Aufrechterhaltung der Knochenmineralisation bei. Innerhalb des **Herz-Kreislauf-Systems** bewirken Östrogene eine leichte Reduktion des Gefäßwiderstands und der Plasmacholesterolkonzentration. Darüber hinaus ist beschrieben, dass Östrogene die chemotaktische Aktivität vaskulärer Endothelzellen für Monozyten vermindern können. Schließlich führt eine Östrogentherapie zu einer **Steigerung des Thromboserisikos**, die möglicherweise auf einer Hemmung der hepatischen Bildung von Antithrombin III beruht.

Östrogensubstitution zur Verminderung postmenopausaler Gesundheitsrisiken

Entsprechend der o.g. Wirkungen von Östrogenen wäre zu erwarten, dass eine langfristige Substitution zu einer Verminderung wichtiger Gesundheitsrisiken in der Postmenopause führt. Demgegenüber steht die Gefahr des vermehrten Auftretens von Thrombosen und Mammakarzinomen. Bislang ist die Hormonersatztherapie zur Prävention der Osteoporose in Deutschland zugelassen, nicht dagegen zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Dies beruht im Wesentlichen darauf, dass die klinische Prüfung einer solchen Hormonersatztherapie zwar einheitlich eine Reduktion des Osteoporoserisikos gezeigt, jedoch bei der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse zu teilweise gegensätzlichen Ergebnissen geführt hat. Daher gestaltete sich die Bewertung der Nutzen-Risiko-Relation einer präventiven langfristigen Hormonersatztherapie (≥ 5 Jahre) als schwierig. Die eingangs erwähnte WHI-Studie (**W**omens **H**ealth **I**nitiative) hat wesentlich zur Klärung dieser Frage beigetragen.

Die WHI-Studie

Die WHI-Studie ist eine prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studie, die die Nutzen-Risiko-Relation einer Östrogen/Gestagen-Hormonersatztherapie (0,625 mg/die konjugierte Pferdeöstrogene plus 2,5 mg/die Medroxyprogesteronacetat) bei insgesamt 16.608 nicht hysterektomierten postmenopausalen Frauen (8.506 Verum vs. 8.102 Placebo) im Alter von 50–79 Jahren über einen Zeitraum von 5,2 Jahren untersucht hat. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, weil die aufgetretenen Gesundheitsrisiken den Nutzen der Therapie derart überwogen, dass eine Weiterführung ethisch nicht mehr vertretbar gewesen wäre. So bestätigten sich zwar die günstigen Effekte auf das Osteoporoserisiko sowie eine präventive Wirkung gegen kolorektale Karzinome, während im Gegensatz dazu das Risiko von Lungenembolien, koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall und invasiver Mammakarzinome signifikant anstieg (Abb. 2). Dieses Ergebnis wurde auch durch eine gleichzeitig publizierte Metaanalyse bestätigt (s.o.). Darüber hinaus zeigte diese Analyse auch ein erhöhtes Risiko, an einer

Nutzen-Risiko-Profil einer Östrogen/Gestagen-Therapie bei postmenopausalen nicht Hysterektomierten Frauen

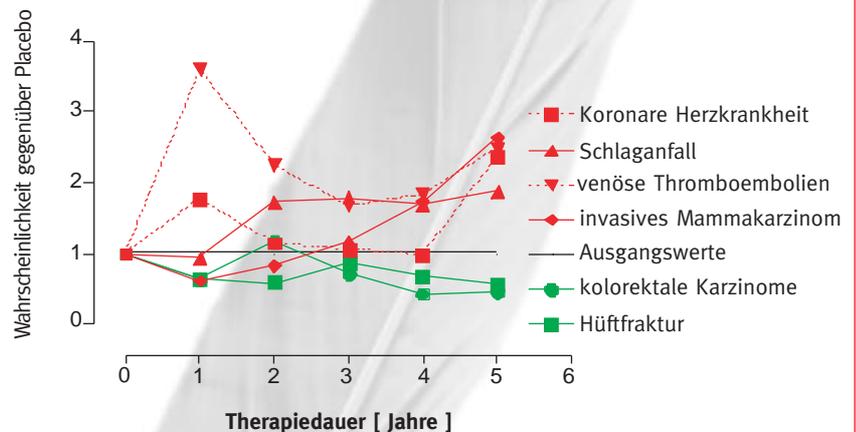


Abbildung 2: Nutzen-Risiko-Profil einer langfristigen Hormonersatztherapie zur Prävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen bei 8.506 Frauen im Alter von 50 – 79 Jahren im Vergleich zu einer Placebothherapie bei 8.102 Frauen gleichen Alters. Innerhalb der ersten 2 Jahre ist vor allem mit einem Anstieg von koronarer Herzkrankheit und Schlaganfall zu rechnen, während es bei einer darüber hinausgehenden Therapiedauer zu einem starken Anstieg des Risikos von invasiven Mammakarzinomen kommt. Das Risiko von Thromboembolien bleibt während der gesamten Therapiedauer deutlich erhöht (Daten aus der WHI-Studie, JAMA 2002; 288: 321 – 333).

Cholezystitis (Gallenblasenentzündung) zu erkranken. Angesichts dieser sehr überzeugenden Daten kann eine langfristige Hormonersatztherapie mit dem Ziel der Prävention von Osteoporose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht empfohlen werden. Dementsprechend wurde von BfArM ein Stufenplanverfahren zur Überprüfung der Indikation Osteoporoseprophylaxe eingeleitet (www.bfarm.de, Arzneimittel-Schnellinformation 2–04).

Fazit

Eine langfristige Hormonersatztherapie bei nicht hysterektomierten postmenopausalen Frauen mit dem Ziel der Prävention von Osteoporose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen kann nicht empfohlen werden, weil die sich daraus ergebenden Risiken, wie invasives Mammakarzinom, Lungenembolien, koronare Herzkrankheit und Schlaganfall, den zu erwartenden Nutzen auf die Häufigkeit von Osteoporose-bedingten Frakturen und die Inzidenz von kolorektalen Karzinomen deutlich überschreiten. Dagegen bleibt eine Substitution mit niedrig dosierten Östrogenen zur Behandlung ausgeprägter klimakterischer Beschwerden gerechtfertigt. Dabei müssen bestehende Risiken wie Krebserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Thromboseprädisposition sowie das mit der Dauer der Therapie ansteigende Brustkrebsrisiko sorgfältig gegen die nützliche symptomatische Wirkung abgewogen werden.

Herzlichst
Ihr

