

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Kardiovaskuläre Aspekte der
Hormonersatz-Therapie**

Pietschmann P, Grisar J, Travica S

Journal für Mineralstoffwechsel

2002; 9 (2), 19-21

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

KARDIOVASKULÄRE ASPEKTE DER HORMONERSATZ-THERAPIE

Summary

Numerous studies indicate that hormone replacement therapy (HRT) has a positive effect on plasma lipids; nevertheless, according to the principles of evidence-based medicine, there is no proof that postmenopausal HRT reduces the risk of coronary heart disease. Two published prospective, randomized and

placebo controlled trials on HRT in the secondary prevention of coronary heart disease were negative. Thus, HRT is not indicated for the prevention of coronary heart disease. Moreover, HRT is associated with an increased risk of venous thromboembolic events.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in der westlichen Welt eine der häufigsten Ursachen für Tod und schwere Behinderungen. In einer Vielzahl von Studien wurde nachgewiesen, daß die Häufigkeit arteriosklerotischer Erkrankungen bei prämenopausalen Frauen wesentlich niedriger als bei postmenopausalen Frauen ist. Die Häufigkeit der arteriosklerotischen Erkrankungen steigt bei postmenopausalen Frauen deutlich an [1, 2]. Eine mögliche Erklärung der erhöhten Inzidenz an kardiovaskulären Erkrankungen bei postmenopausalen Frauen könnten Veränderungen des Lipid-Profils nach der Menopause darstellen. Prämenopausale Frauen haben niedrigere Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel als Männer; nach der Menopause kommt es zu einem Anstieg verschiedener potentiell atherogener Lipoprotein-Fractionen.

HORMONERSATZTHERAPIE UND LIPID-PROFIL

Zur Beeinflussbarkeit der Serum-Lipid-Konzentrationen durch eine Hormon-Ersatztherapie (HRT) bei postmenopausalen Frauen liegen in der Literatur relativ konsistente Ergebnisse vor. Beispielsweise konnte im „Postmenopausal Estrogen-Progestin Intervention Trial [3]“ gezeigt werden, daß eine Hormon-Ersatztherapie mit konjugierten equinen Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat zu einem Abfall der Gesamt-Cholesterin- sowie

der LDL-Cholesterin-Spiegel führte, während die HDL-Cholesterin- und die Triglyzerid-Spiegel unter der Substitutionstherapie anstiegen.

Wir hatten Gelegenheit, die Wirkung des Präparates 17 β -Östradiol-Dydrogesteron im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung auf verschiedene kardiovaskuläre Risiko-Indikatoren zu untersuchen [4]. Während einer Beobachtungsdauer von drei Monaten konnte eine signifikante Senkung des Blutdrucks, des Gesamt-Cholesterin- und des LDL-Cholesterinspiegels, der LDL/HDL-Ratio sowie ein signifikanter Anstieg des HDL-Cholesterinspiegels festgestellt werden; überraschenderweise fanden wir auch einen signifikanten Abfall der Serum-Triglyzeridspiegel. Der Abfall des Gesamt-Cholesterins und der LDL/HDL-Ratio war umso ausgeprägter, je höher die Ausgangswerte waren. Unsere Studie zeigte, daß die in der Literatur beschriebenen Veränderungen des Lipid-Profils auch unter den Bedingungen der täglichen Praxis erzielbar sind; die beobachteten Veränderungen der Triglyzeridspiegel müssen allerdings noch durch kontrollierte Studien bestätigt werden.

WEITERE VASKULÄRE EFFEKTE DER ÖSTROGENE

Außer den angeführten Veränderungen des Lipid-Profils könnten Östrogene auch durch weitere Mechanismen

das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen. Dazu werden u.a. Wirkungen auf die Gefäßwand im Sinne einer Vasodilatation und verschiedene Effekte auf die Hämostase gezählt [2] (Tabelle 1). Die Hämostase-Effekte können sowohl günstig (Verminderung der Fibrinogenspiegel, Verminderung der Spiegel des Typ 1-Plasminogen-Aktivator-Inhibitors) als auch ungünstig (Steigerung der Thrombin- und Fibrinspiegel) sein.

SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS

Raloxifen ist ein selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM), d. h. eine Substanz, die im Bereich des Knochens und der Lipide östrogen-ähnlich wirkt, im Bereich der Brust und des Uterus jedoch ein Östrogen-antagonist ist. Der Haupteinsatzbereich für Raloxifen liegt derzeit im Bereich der Osteoporose; diese Substanz ist gegen postmenopausale Beschwerden nicht wirksam. Für Raloxifen wurde eine signifikante Absenkung des LDL-Cholesterins, des Fibrinogens und des Lipoproteins (a) nachgewiesen. Im Gegensatz dazu wurden die Gesamt-HDL-, die Triglyzerid-Spiegel und die Typ 1-Plasmino-

Tabelle 1: Beispiele für günstige und ungünstige Wirkungen von Östrogenen auf Lipide und Hämostase

| Lipide: | |
|---|---|
| Gesamtcholesterin ↓ | + |
| HDL ↑ | + |
| LDL ↓ | + |
| Lp(a) ↓ | + |
| Triglyzeride ↑ | - |
| Hämostase: | |
| Fibrinogen ↓ | + |
| Typ 1-Plasminogen-Aktivator-Inhibitor ↓ | + |
| Thrombin ↑ | - |
| Fibrin ↑ | - |
| Antithrombin III ↓ | - |

gen-Aktivator-Inhibitor-Spiegel durch Raloxifen nicht signifikant beeinflusst [5].

BEINFLUSST EINE HRT DAS KORONARE RISIKO?

Zur Frage, ob die Hormonersatz-Therapie die Zahl von kardiovaskulären Ereignissen bei postmenopausalen Frauen vermindern kann, liegen in der Literatur einige nicht randomisierte Studien vor. Stampfer und Mitarbeiter fanden in einer Analyse der Nurses' Health Study, daß eine (unopponierte) Östrogen-Therapie das relative Risiko, an einer koronaren Herzerkrankung (KHK) zu erkranken, bei postmenopausalen Frauen auf 50% reduzierte. Diese Befunde wurden durch einige weitere Untersuchungen bestätigt. Psaty und Mitarbeiter untersuchten in einer Fall-Kontroll-Studie die Auswirkung einer Östrogen-Gestagen-Therapie auf das Herzinfarkt-Risiko bei postmenopausalen Frauen; die Autoren fanden ein tendenziell niedrigeres, allerdings nicht statistisch signifikant vermindertes Risiko [7].

In den letzten Jahren haben die Prinzipien der „Evidence-Based Medicine“ zunehmend an Bedeutung für ärztliche Entscheidungen gewonnen. Eines der Prinzipien der „Evidence-Based Medicine“ besagt, daß es eine Hierarchie der Nachweise der Wirksamkeit von Therapien gibt. In dieser Hierarchie sind randomisierte kontrollierte Untersuchungen eindeutig Beobachtungsstudien oder Fall-Kontroll-Studien überlegen; die höchste Stufe eines Wirksamkeits-Nachweises stellen Meta-Analysen von mehreren randomisierten, kontrollierten Studien dar.

Zur Fragestellung, ob eine Hormonersatz-Therapie das kardiovaskuläre Risiko bei postmenopausalen Frauen beeinflussen kann, liegt in der Literatur die „Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS)“ [8], eine

prospektive, randomisierte, kontrollierte Untersuchung über die Sekundärprävention der koronaren Herzkrankung bei postmenopausalen Frauen durch eine Hormon-Ersatztherapie mit konjugierten equinen Östrogen und Medroxyprogesteronacetat, vor. In dieser Studie konnte während einer mittleren Beobachtungsdauer von 4,1 Jahren – obwohl durchaus positive Veränderungen des Lipid-Profiles nachweisbar waren – keine Veränderung der Zahl an neuen kardialen Ereignissen bei postmenopausalen Frauen nachgewiesen werden. Im ersten Studienjahr ereigneten sich bei den mit Hormon-Ersatztherapie behandelten Frauen mehr kardiale Ereignisse als in der Placebo-Gruppe; gegen Ende der Studie war allerdings eine Umkehrung dieses Trends zu beobachten.

Die oben dargestellten Ergebnisse stehen mit Daten von Herrington und Mitarbeitern im Einklang. Die Autoren fanden, daß bei Frauen mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit weder konjugiertes Östrogen alleine noch in Kombination mit Medroxyprogesteronacetat die angiographisch dokumentierte Progression der KHK beeinflusste [9]. In diesem Zusammenhang sind auch die Ergebnisse des „National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial“ [10] von Interesse. In dieser Studie wurden über 13.000 Frauen mit erhöhtem Mammakarzinom-Risiko entweder mit Tamoxifen oder mit Placebo behandelt; nach einer medianen Beobachtungszeit von 49 Monaten konnten (unabhängig davon, ob bei Studienbeginn eine KHK vorlag oder nicht) weder positive noch negative Effekte des Tamoxifens auf kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet werden.

Zur Fragestellung der Primärprävention der koronaren Herzerkrankung durch Hormon-Ersatztherapie läuft derzeit in den USA die Womens' Health Initiative, eine Studie, die an 27.000 Frauen durchgeführt wird. Diese Studie wird erst in einigen Jah-

ren beendet sein; eine erste Auswertung der bisher vorliegenden Daten ergab (nach Pressemeldungen), daß die mit Hormon-Ersatztherapie behandelten Frauen gegenüber der Placebo-Gruppe ein leicht erhöhtes Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle hatten.

SCHLAGANFÄLLE, VENÖSE THROMBOEMBOLIEN UND HRT

Beobachtungsstudien haben bisher keine Veränderung des Schlaganfall-Risikos durch Hormon-Ersatztherapie ergeben [11, 12]. In mehreren Studien wurde über ein etwa dreifach höheres Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse unter Hormon-Ersatztherapie berichtet [13–16]; für Raloxifen liegen ähnliche Ergebnisse vor [16]. Zum Vergleich sei angeführt, daß Frauen, die eine orale Kontrazeption einnehmen, ein zwei- bis zwölfmal erhöhtes Thromboembolierisiko haben.

CONCLUSIO

Zusammenfassend sprechen viele Studien dafür, daß eine Hormon-Ersatztherapie verschiedene Surrogat-Parameter des KHK-Risikos positiv beeinflusst; im Sinne der „Evidence-Based Medicine“ ist derzeit eine KHK-Risiko-Reduktion durch die Hormon-Ersatztherapie allerdings nicht belegt. Zur Zeit liegen zwei negative prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien zur Sekundärprophylaxe der KHK durch eine HRT vor. Der Einsatz der Hormon-Ersatztherapie zur KHK-Prävention ist derzeit nicht gerechtfertigt; die Hauptindikationen sind die Behandlung der akuten klimakterischen Symptome und die Vorbeugung der Osteoporose. Unter Hormon-Ersatztherapie besteht ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko. Zur endgültigen Nutzen-Risiko-Beurteilung der Hormon-Ersatztherapie in

bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte sind weitere prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien notwendig.

Literatur:

1. Kannel WB et al. Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *Ann Int Med* 1976; 85: 447–52.
2. New G, Harper RW. The role of oestrogen in cardiovascular disease: benefit or harm? *MJA* 1999; 171: 490–5.
3. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
4. Grisar J et al. Hormonersatztherapie mit 17 β -Östradiol-Dydrogesteron: Ergebnisse einer dreimonatigen Anwendungsbeobachtung. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 1035–43.
5. Walsh BW et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279: 1445–51.
6. Stampfer MJ et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 1044–9.
7. Psaty BM et al. The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens and progestins in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1333–9.
8. Hulley S et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
9. Herrington DM et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522–9.
10. Reis SE et al. Cardiovascular effects of tamoxifen in women with and without heart disease: breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 16–21.
11. Grodstein F et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453–61.
12. Pedersen AT et al. Hormone replacement therapy and risk of non-fatal stroke. *Lancet* 1997; 350: 1277–83.
13. Jick H et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981–3.
14. Daly E et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977–80.
15. Grady D et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The heart and estrogen/progestin replacement study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689–96.
16. Ettinger B et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637–45.

Korrespondenzadresse:
Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann
Institut für Pathophysiologie der
Universität Wien und
Ludwig Boltzmann-Institut für Alters-
forschung
A-1090 Wien,
Währinger Gürtel 18–20
e-mail:
Peter.Pietschmann@akh-wien.ac.at

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2009)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
