

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Risiken und Benefits der Hormonersatztherapie

Huber J

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2013; 20
(9-10), 302-304

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Risiken und Benefits der Hormonersatztherapie

J. Huber

Kurzfassung Der „Estrogen only“-Arm der WHI-Studie zeigte eine erniedrigte Mammakarzinominzidenz vs. der Placebogruppe, wodurch das Hormon, aber auch die Hormonbehandlung rehabilitiert wurde. Dies hilft jenen Frauen, die unter schweren Ausfallserscheinungen leiden, wozu auch kardiologische Probleme gehören.

Neben Palpitationen, die in der Menopause oft ohne anatomisches Substrat zu beobachten sind, leiden viele Frauen in der Postmenopause an plötzlich eingetretener Hypercholesterinämie und labiler Hypertonie, da das Östrogen Stickmonoxid freisetzt und die LDL-Rezeptoren in der Leber upreguliert. Fällt das Östrogen ab, können dadurch die genannten kardiovaskulären Probleme

entstehen. Dies unterstreicht auch die Notwendigkeit eines interdisziplinären Dialoges zwischen Kardiologen und Gynäkologen.

Schlüsselwörter: Menopause, HRT, Brustkrebs, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Palpitation

Abstract: Risk and Benefits of HRT. The WHI estrogen only arm, published in *The Lancet* demonstrated a decreased risk of the estrogen replacement therapy versus placebo. This rehabilitation of estrogens is an encouragement for patients with climacteric problems, taking an estrogen to alleviate their symptoms. Palpitation of

the heart, hypertension and hypercholesterinemia are sometimes also symptoms of an estrogen deficiency; estrogen stimulates the nitric oxid synthesis, reducing the blood pressure and the LDL receptors in the liver, an important mechanism for stabilising the cholesterol serum level.

Therefore the cooperation between cardiologist and gynaecologist becomes mandatory. **J Kardiolog 2013; 20 (9–10): 302–4.**

Key words: hormone replacement therapy, estrogen, breast cancer, hypercholesterinemia, hypertension

■ Einleitung

Östrogene zählen zu den erdgeschichtlich ganz alten Molekülen, sie kommen bereits in einfachen Lebewesen vor, erfüllen bei Pflanzen wichtige Aufgaben (deswegen auch „Phytoöstrogene“) und wurden beim Erscheinen der Säuger – man rechnet vor ca. 40 Millionen Jahren – von der Evolution mit der Steuerung reproduktionsbiologischer Vorgänge betraut. Nachdem die Erhaltung der Art zu den wichtigsten Zielen von Mutter Natur gehört wäre es schwer vorstellbar, dass sie dafür auf „giftige Verbindungen“, wie Östrogene heute mitunter genannt wurden, zurückgegriffen hätte. Längst wären diese von der Evolution ausgemerzt worden.

Tatsächlich zeigen 2 rezent erschienene Arbeiten mit hohem Evidenzgrad, dass die plakative Aussage „Östrogene erzeugen Krebs – Östrogene erzeugen Herzinfarkte“ intellektuell zu flach und auch unrichtig ist.

■ Östrogene und Brustkrebs

Eine im April 2012 erschienene Arbeit war der lang erwartete „Estrogen only“-Arm der WHI Studie, die die Ergebnisse von 11 Beobachtungsjahren vorlegte [1].

Nach dem medianen Follow-up von 11,8 Jahren (IQR 9,1–12,9) und einer vorherigen Verwendung von Östrogen über einen medianen Zeitraum von 5,9 Jahren (2,5–7,3) zeigt sich in der Östrogengruppe eine niedrigere Inzidenz von invasivem Brustkrebs (151 Fälle; 0,27 % pro Jahr) gegenüber Placebo (199 Fälle; 0,35 % pro Jahr; HR 0,77; 95 %-CI: 0,62–0,95;

$p = 0,02$). Dieser bemerkenswerte Unterschied betraf Frauen ohne belastende Brustanamnese.

Besonders erwähnenswert ist der Unterschied in der Mortalität nach 11,8 Jahren, wenn man die Todesfälle in der Östrogengruppe gegenüber Placebo vergleicht. In der Östrogengruppe starben weniger Frauen an Brustkrebs (6 Todesfälle, 0,009 % pro Jahr) im Vergleich zur Kontrollgruppe (16 Todesfälle; 0,024 % pro Jahr; HR 0,37; 95 %-CI 0,13–0,91; $p = 0,03$).

Aber auch die Sterblichkeitsrate aus anderen Gründen lag bei jenen Frauen, die Östrogene einnahmen, niedriger als in der Placebogruppe. Nach Östrogeneinnahme: 30 Tote, 0,046 % pro Jahr verglichen mit der Placebogruppe: 50 Tote, 0,076 % pro Jahr; HR 0,62; 95 %-CI: 0,39–0,97; $p = 0,04$.

Diese Arbeit bringt eine neue Sichtweise in das Verständnis der ovariellen Hormone, die durch eine in *Nature* erschienene experimentelle Arbeiten aus Wien [2] erklärt werden könnten: brustbelastend scheinen bestimmte synthetische Gestagene zu sein, die auch in den Metabolisierungsprozess des Östrogens – was bisher klinisch ausgeklammert wurde – eingreifen.

■ Östrogene und kardiovaskuläres Risiko

Ein ähnliches Umdenken erfolgt auch in der Frage, ob Östrogene kardioprotektiv oder kardiopathogen sind.

Die im Oktober 2012 erschienene dänische Publikation von Schierbeck untersuchte nach einer 10-jährigen Randomisierung und einer darauf folgenden 6-jährigen Beobachtungszeit das kardiovaskuläre Risiko bei Frauen, die entweder Placebo oder Hormone einnahmen. Dabei zeigte sich in der Hormongruppe eine signifikante Reduktion der allgemeinen Mortalität gegenüber der Placebogruppe, der Herzerkrankungen und vor allem der Herzinfarkte, ohne dass es zu einer Zunahme von Malignomen, Thrombosen oder Schlaganfällen gekommen wäre [3].

Eingelangt und angenommen am 29. Mai 2013

Aus der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–22;
E-Mail: johannes.huber@meduniwien.ac.at

Erstmals bestätigte die Arbeit, was in den vergangenen Jahren immer wieder diskutiert wurde: dass es einen Unterschied macht, ob die HRT unmittelbar nach der Menopause oder erst ein Jahrzehnt später begonnen wurde.

Die dänische Untersuchung randomisierte unmittelbar nach Beginn der Menopause („1006 healthy women aged 45–58 who were **recently** postmenopausal or had perimenopausal symptoms“), während eine ebenfalls vergangenes Jahr erschienene Meta-Analyse bestätigt, dass die großen Studien bisher Frauen eingeschlossen haben, die schon längere Zeit in der Menopause waren [4]: „Most participants were postmenopausal American women with at least some degree of comorbidity, and the mean participant age in most studies was over 60 years. **None of the studies focused on perimenopausal women.**“)

Dies weist die unterschiedliche Praxis der Hormonverschreibung zwischen den angelsächsischen und den kontinentalen Ländern auf: In letzteren erfolgt die medikamentöse Behandlung menopausaler Beschwerden präferentiell unmittelbar nach der Menopause, wenn Beschwerden vorhanden sind. Dadurch stellt sich auch die Frage, ob die amerikanisch-angelsächsischen Studienergebnisse tatsächlich auf den kontinentaleuropäischen Bereich ausgedehnt werden dürfen. Dies betrifft nicht nur das kardiovaskuläre, sondern auch das neurodegenerative Risiko. Denn es dürfen Daten von Präventionsstudien nicht mit Therapiestudien gleichgesetzt werden, was in der rezenten Diskussion oft erfolgte.

Vor allem muss aber der Zeitpunkt des Beginns der Hormonersatztherapie in die Diskussion einfließen, worauf das Wissenschaftsmagazin *Science* am 10. Juni 2005 in einer eigenen Coverstory aufmerksam machte. Unmittelbar nach der Menopause haben Östrogene einen vasodilatatorischen und antiinflammatorischen Effekt: Sie erhöhen die Produktion des endothelialen Stickmonoxids, unterdrücken das Endothelin und blockieren die Produktion von CAMs, TNF- α und MCP-1. Anders ist die Situation, wenn ein durch den Alterungsprozess bereits vorgeschädigtes Endothel dem Östrogen exponiert wird: Dann kann der erhöhte Kalziumeinstrom zur Instabilität der Plaques und zu einer Vasokonstriktion führen.

Die Botschaft aus diesen Ergebnissen wäre demnach, dass das Östrogen unmittelbar nach der Menopause für das kardiovaskuläre System protektiv, Jahrzehnte danach aber eher belastend wirkt.

■ Genderaspekt in der Medikamentenverordnung

Ein objektiver und emotionsloser Infratest über den Gesundheitszustand und die Befindlichkeit der Bevölkerung ist die Verschreibungsrate von Medikamenten, wie sie für 2012 von der Wiener Gebietskrankenkasse für ihre Versicherten erstellt wurde (Abb. 1–3).

Solche Zahlen müssten mehr in das Medizinstudium implementiert werden, denn sie zeigen, in welche Richtung die Studenten ihr Wissen vermehren sollten. Demnach erscheint auf den ersten Blick nicht verständlich, warum gerade zwischen

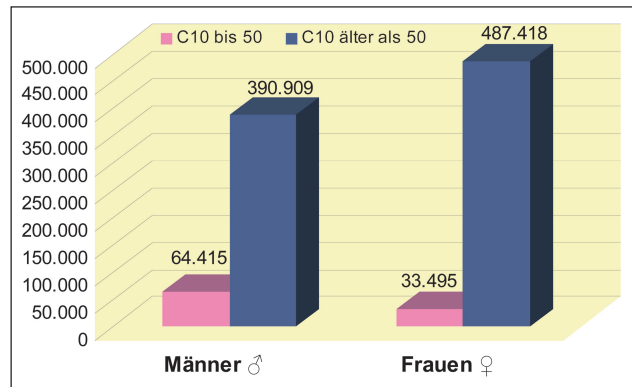


Abbildung 1: Verordnungen Lipidsenker. © J. Huber

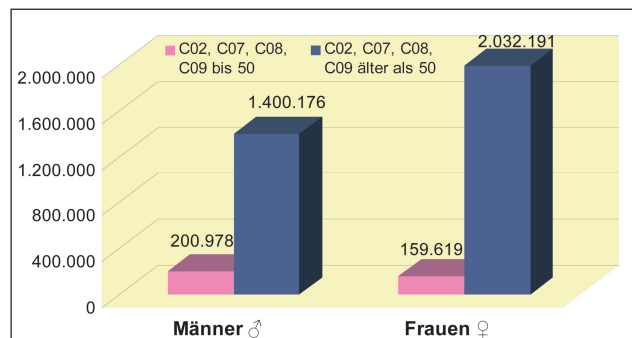


Abbildung 2: Verordnungen Antihypertensiva (gesamt). © J. Huber

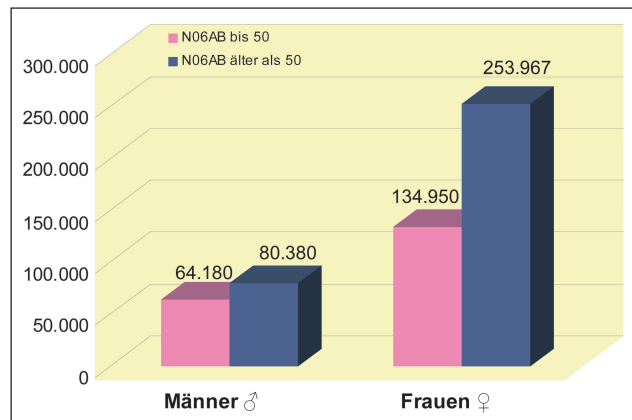


Abbildung 3: Verordnungen Antidepressiva. © J. Huber

der 5. und 6. Lebensdekade, wenn die Doppelbelastung, denen Frauen mehr ausgesetzt sind, langsam weniger wird, ein derartiger Tsunami-artiger Anstieg im Verbrauch von Psychopharmaka registriert werden muss. Für den Frauenarzt liegt die Erklärung dafür in der hormonellen Umstellung, die auch für den plötzlich höheren Bedarf an Antihypertensiva und Lipidsenker verantwortlich ist.

■ Die blutdrucksenkende Wirkung des Östradiols

Östradiol stimuliert – ähnlich wie die Scherkräfte des vorbeifließenden Blutes – die endotheliale NO-Synthese und bewegt sie zu einer verstärkten Freisetzung von NO, welches in die Gefäßmuskelschicht diffundiert und dort durch eine Lockerung der Aktin-Myosinfibrillen eine Gefäßdilatation her-

vorrufft. Dabei wird Arginin in Citrullin unter Abspaltung des NO umgewandelt. Der Rezeptor für Stickstoffmonoxid am Enzym Guanylcyclase ist das Eisen der Hämkomponente. Die Guanylcyclase katalysiert die Synthese des sekundären Botenstoffes cGMP. Wenn das Stickstoffmonoxid an die Hämgruppe bindet, ändert sich deren Raumstruktur; dies induziert die Bildung des für viele physiologische Prozesse wichtigen cGMP aus GTP. Die daraus entstehende Phosphorylierungskaskade kann eine Fülle von physiologischen Funktionen wahrnehmen, die indirekt von Östrogen ausgelöst wurden. Dies erklärt auch die oft gemachte Beobachtung, dass Frauen, die kardiovaskulär immer gesund waren, plötzlich in der Menopause an einer labilen Hypertonie zu leiden beginnen – das Östrogendefizit löst diese aus.

Der Zusammenhang zwischen Stickstoffmonoxid und Blutgefäßmuskulatur hat eigentlich reproduktionsphysiologische Gründe: Es stellt die Muskulatur der Gebärmutter ruhig, um die Schwangerschaft nicht zu gefährden. Ob die dadurch auch eintretende kardioprotektive Wirkung lediglich ein Nebeneffekt der Myometriumrelaxation ist, kann natürlich nicht beantwortet werden.

■ Die cholesterinsenkende Wirkung des Östrogens

Auch die cholesterinsenkende Wirkung des Östrogens ist aus der Fortpflanzungsmedizin erklärbar: Durch die Vermehrung der LDL-Rezeptoren ermöglicht das Östradiol eine verbesserte intrazelluläre Cholesterinaufnahme, zur Herstellung neuer Steroide oder zur Membransynthese im Feten. Die Verwertung dieses Cholesterins zum Aufbau von Sphingolipiden, vor allem aber zur Bildung von Hormonen, kann nur dann funktionieren, wenn LDL ihr Cholesterin in die Zelle transportieren. Dafür stehen die LDL-Rezeptoren zur Verfügung, über die LDL in die Zelle aufgenommen werden können. Diese

LDL-Aufnahme ist östrogeninduziert. Damit garantiert 17β-Östradiol den einzelnen Zellen eine ausreichende Konzentration jener Ausgangssubstanz, die für die Bildung weiterer Hormone, vor allem aber für die Synthese von Hormonen und Entwicklungsmediatoren, gebraucht wird. Andererseits sinkt der periphere Cholesterinspiegel. Diese Cholesterinreduktion wird noch durch die HDL intensiviert: Peripher frei vorkommendes Cholesterin wird von den ebenfalls unter Östradiol-Einfluss vermehrt gebildeten Apo-AI assoziiert und in die Leber rücktransportiert. Auch damit sinkt der Cholesterinspiegel.

Der Zusammenhang zwischen Reproduktion und kardiovaskulärem System gehört zu den spannenden Kapiteln der Gynäkologie und Kardiologie; die Diskussion darüber sollte weiter intensiviert werden, weil man nur so das Unverständnis und mitunter auch jene aggressiven Emotionen abbauen kann, die den Geschlechtshormonen der Frau mitunter entgegenwehen, vor allem dann, wenn die Absicht die Einsicht bestimmt.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 476–86.
2. Schramek D, Leibbrandt A, Sigl V, et al. Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progestin-driven mammary cancer. *Nature* 2010; 468: 98–102.
3. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345: e6409.
4. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD004143.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung