

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

HÄNGGI W

*Klinische kardiovaskuläre Effekte der
Hormonsubstitutionstherapie*

*Journal für Menopause 2000; 7 (Sonderheft 1) (Ausgabe für
Schweiz), 7-11*

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



KLINISCHE KARDIOVASKULÄRE EFFEKTE DER HORMONSUBSTITUTIONSTHERAPIE

Effets cardio-vasculaires cliniques du traitement hormonal substitutif

Au cours de la dernière décennie, un grand nombre d'études épidémiologiques a fourni des indications précises sur le fait que le traitement hormonal substitutif chez les femmes après la ménopause a un effet cardioprotecteur et peut diminuer de moitié le risque de cardiopathie coronarienne. En raison du risque accru de cancer de l'endomètre, l'association d'un progestatif aujourd'hui indispensable chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie réduit peu l'effet positif des oestrogènes, en fonction du progestatif choisi. Ce sont principalement les progestatifs « naturels » tels que la progestérone et la dydrogestérone (une rétroprogestérone), ainsi que certains

gestérone 17, qui se distinguent par un processus métabolique quasi inerte quant aux facteurs de risque cardio-vasculaires.

Normalement, la voie d'administration des oestrogènes est peu importante pour l'effet cardioprotecteur et tient compte essentiellement du choix subjectif de la patiente.

Avec l'âge, le risque cardio-vasculaire et l'aggravation des facteurs de risque liés aux oestrogènes augmentent également. C'est la raison pour laquelle il convient de faire bénéficier également les femmes plus âgées de la protection fournie par les oestrogènes.

Grâce à l'administration de petites doses d'oestrogènes, les ef-

fets secondaires désagréables peuvent être nettement réduits, avec un effet pratiquement identique sur la circulation et les os. En ce qui concerne les données actuelles sur le risque de cancer du sein, ainsi que celles sur le risque de thrombo-embolie, on a également établi que tout dépend de la dose d'oestrogènes administrée, ce qui plaide là aussi pour une réduction de la dose d'oestrogènes prescrite jusqu'ici. En raison de la suppression des hémorragies dues à l'interruption du traitement, la combinaison fixe et continue notamment, a pour conséquence l'augmentation d'une complaisance de longue durée.

ZUSAMMENFASSUNG

Während des letzten Jahrzehnts hat eine grosse Zahl epidemiologischer Studien deutliche Hinweise darauf ergeben, dass die Hormonsubstitutionstherapie bei postmenopausalen Frauen eine Schutzwirkung für das Herz hat und das Risiko der KHK um bis zu 50 % senken kann. Der infolge des erhöhten Endometriumkarzinomrisikos heute unabdingbare Gestagen-Zusatz bei nichthysterektomierten Frauen schmälert diese positive Oestrogenwirkung, abhängig vom gewählten Gestagen, nur geringgradig. Vor allem die „natürlichen“ Gestagene Progesteron und Dydrogesteron (ein

Retro-Progesteron) sowie einige Abkömmlinge des 17 α -Hydroxyprogesterons zeichnen sich durch ein praktisch inertes Stoffwechselverhalten bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren aus.

Die Applikationsroute der Oestrogene ist im Normalfall für die kardioprotektive Wirkung von geringer Bedeutung und richtet sich vorwiegend nach der subjektiven Wahl der Patientin.

Mit zunehmendem Alter nehmen auch das kardiovaskuläre Risiko und die Verschlechterung der östrogenabhängigen Risikofaktoren zu. Es ist deshalb naheliegend, den Oestrogenschutz auch älteren Frauen nicht vorzuenthalten.

Durch die Verabreichung von geringeren Oestrogendosen können die unangenehmen Nebenwirkungen bei annähernd gleichbleibender Wirkung auf Kreislauf und Knochen wesentlich reduziert werden. In den vorliegenden Daten zum Mammakarzinomrisiko wie auch zu denjenigen des thromboembolischen Risikos wurde ebenfalls eine Dosisabhängigkeit von Oestrogen nachgewiesen, was auch hier für eine Reduktion der bisher üblichen Oestrogendosis sprechen dürfte.

Insbesondere die fixe, kontinuierliche Kombination wird infolge Wegfalls der Abbruchblutungen zu einer Erhöhung der Langzeit-Compliance führen.

EINLEITUNG

Die kardiovaskulären Krankheiten zählen in den westlichen Industrieländern als Todesursache Nummer eins und machten 1996 bei den Schweizer Frauen etwa 45 % aller Todesfälle aus. Weltweit betrachtet variieren die Inzidenzen der kardiovaskulären Krankheit jedoch beträchtlich. Diese Unterschiede beruhen zum Teil auf statistischen (Erfassung), genetischen („Rasse“), wie auch ernährungsbedingten Faktoren („French Paradoxon“).

GESCHLECHTSUNTERSCHIEDE DES KARDIOVASKULÄREN RISIKOS

Zweifellos ist bis zum mittleren Lebensalter das Risiko, einen Myokardinfarkt durchzumachen oder eine koronare Herzkrankheit (KHK) zu erleiden, bei Frauen geringer als bei Männern. In der Postmenopause verändern sich zunehmend die Blutfettspiegel und weitere KHK-Risikofaktoren in negativem Sinne, womit das kardiovaskuläre Risiko ansteigt. Diese Veränderungen können zum Teil durch Oestrogengabe rückgängig gemacht werden. Frauen mit vorzeitiger Menopause sind umso stärker durch die KHK gefährdet, je früher die Menopause eintritt.

Durch den grösseren Anteil von Frauen im höheren Lebensalter (mittlere Lebenserwartung in der Schweiz für Männer 76,2 Jahre, Frauen 82,3 Jahre) überwiegt

auch die absolute Zahl an kardiovaskulären Todesfällen der Frauen diejenige der Männer in den meisten Industrieländern [1, 2].

Zu kontroversen Diskussionen hat die Tatsache geführt, dass die Mortalität der Frauen nach einem Myokardinfarkt wesentlich höher ist als die der Männer. Bestehen hier Geschlechtsunterschiede, oder ist die Diagnostik respektive die Behandlung der Frauen anders als die der Männer? Oder ist letztlich das unterschiedliche Erscheinungsbild der Krankheit bei den beiden Geschlechtern für diesen Mortalitätsunterschied verantwortlich? [3]

RISIKOFAKTOREN, OESTROGENSUBSTITUTION

Während des letzten Jahrzehnts hat eine grosse Zahl epidemiologischer Studien deutliche Hinweise darauf ergeben, dass die Hormonsubstitutionstherapie bei postmenopausalen Frauen eine Schutzwirkung für das Herz hat und das Risiko der KHK um bis zu 50 % senken kann (Abbildung 1) [4].

Als wesentliche Risikofaktoren gelten bei Mann und Frau die Blutfettspiegel. Nach der Menopause kommt es zu einem Abfall des kardioprotektiven HDL (High-Density-Lipoprotein) sowie zu einem Anstieg des ungünstigen LDL (Low-Density-Lipoprotein). Oestrogene wirken diesen Veränderungen entgegen, sind demzufolge also, zumindest theoretisch, kardioprotektiv (Abbildung 2) [5]. Heute sind aber weitere vielfältige kardiovaskuläre Risikofaktoren

bekannt (Lp(a), NO, Endothelin, Homozystein usw.), deren günstige Beeinflussung durch Oestrogene auf eine kardioprotektive Wirkung schliessen lassen (siehe Artikel M. Barton in diesem Heft).

Der infolge des erhöhten Endometriumkarzinomrisikos heute

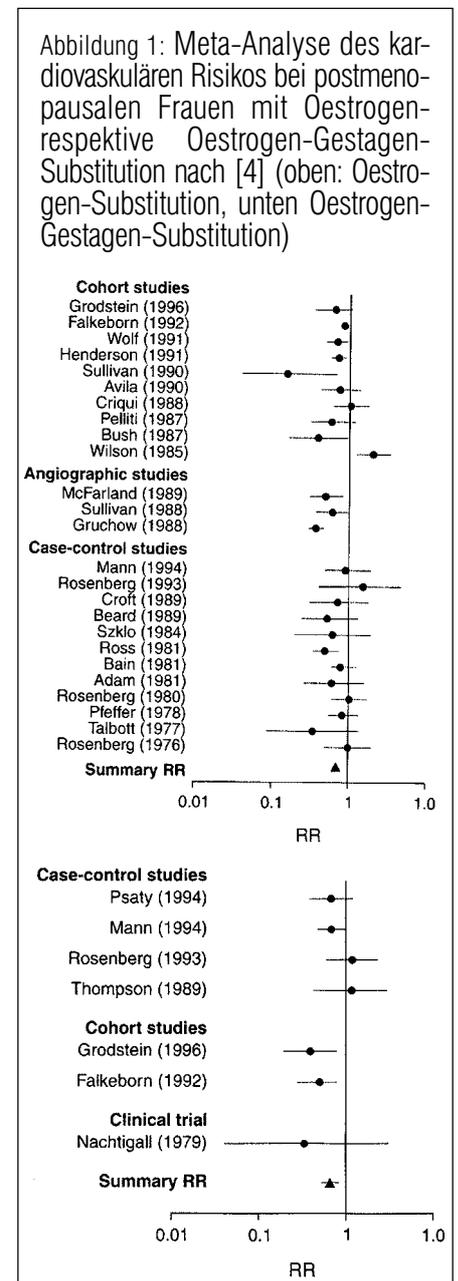
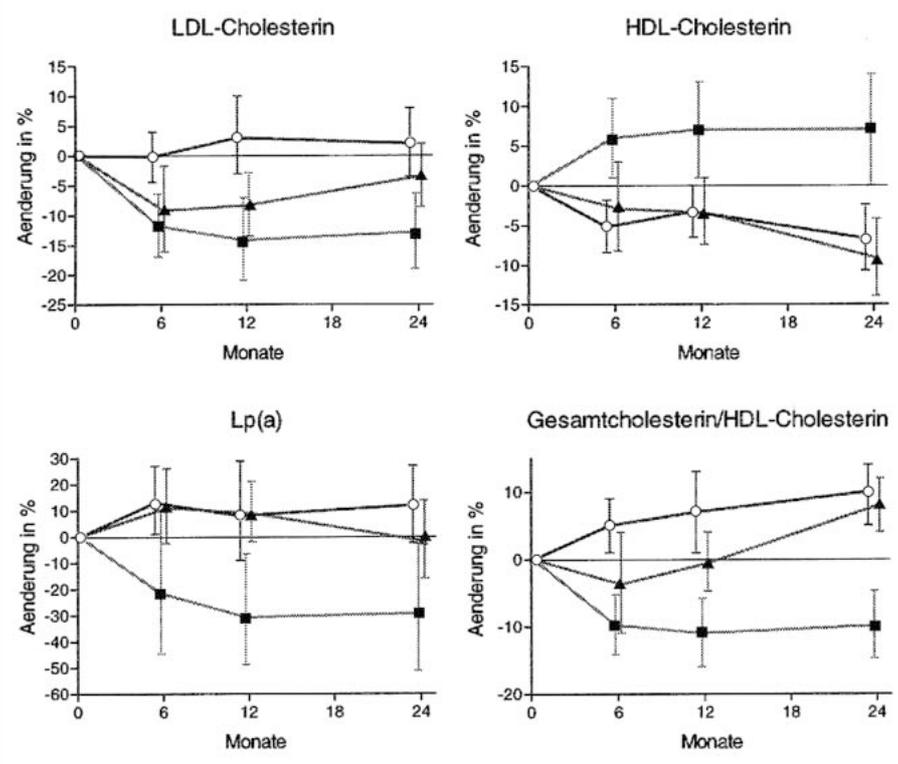


Abbildung 2: Resultate einer randomisierten Vergleichsstudie zwischen 2 mg oralem und 50 mg transdermalem 17- β -Oestradiol in zyklisch-sequentieller Kombination mit 10 mg Dydrogesteron über zwei Jahre: Beeinflussung der wichtigsten Lipidparameter nach [5]

—○— Kontrollen, —■— Oral E2+Dyd, —▲— Transdermal E2+Dyd



unabhängbare Gestagen-Zusatz bei nichthysterektomierten Frauen schmälert diese positive Oestrogenwirkung – abhängig vom gewählten Gestagen – nur geringgradig (Abbildung 1) [4]. Vor allem die „natürlichen“ Gestagene Progesteron und Dydrogesteron (ein Retro-Progesteron) sowie einige Abkömmlinge des 17 α -Hydroxyprogesterons, zeichnen sich durch ein praktisch inertes Stoffwechselverhalten bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren aus [6].

Einschränkend ist zu bemerken, dass bis heute – mit einer vor allem zahlenmässig unbedeutenden Ausnahme („Nachtigall-Studie“) –

keine prospektiv-randomisierten Studien (im Sinne der Evidence-based medicine) vorliegen. Die meisten Untersuchungen wurden in den USA mit vorwiegend unopponierten (zu 80 %) konjugierten Oestrogenen durchgeführt.

Es ist auch bekannt, dass sich jene Frauen, die eine HRT einnehmen, in vielerlei Hinsicht von den nichtsubstituierten Frauen unterscheiden (Selection bias) [7].

Bezüglich *Primärprophylaxe der KHK* bestehen jedoch nach wie vor nur geringe Zweifel an der Wirksamkeit der Oestrogensubstitution. Allerdings sind Studien mit

den „harten“ Endpunkten „koronares Ereignis“ (Infarkt) oder gar „kardiovaskulärer Tod“ noch nicht vorhanden und nur sehr aufwendig durchzuführen. Zudem sind solche Studien sehr kostenintensiv, die Kostensumme wird pro Studie mit rund 200.000.000 US\$ veranschlagt. Die Resultate der in den USA laufenden randomisierten Studien zu diesem Thema (WHIRT: **W**omen's **H**ealth **I**nitiative **R**andomized **T**rial, WISDOM: **W**omen's **I**nternational **S**tudy of **L**ong **D**uration **O**estrogen after **M**enopause) werden mit Spannung erwartet, dürften aber nicht vor dem Jahr 2005 respektive 2012 veröffentlicht werden. Solange wird man sich mit den zur Verfügung stehenden Daten begnügen müssen.

Die erste breit angelegte randomisierte Studie an einem besonderen Hochrisikokollektiv (Frauen mit bekannter vorbestehender KHK) wurde deshalb mit Interesse erwartet. Nachanalysen früherer epidemiologischer Studien haben einen noch grösseren Benefit der HRT für Frauen mit präexistenter KHK prognostiziert.

Umso grösser war natürlich die Enttäuschung, dass die sauber durchgeführte HERS-Studie (The **H**eart and **E**strogen/**P**rogestin **R**eplacement **S**tudy) keinen Vorteil der HRT gegenüber Placebo bei insgesamt 2.763 Frauen mit KHK erbracht hat [8]. Eine Empfehlung zur *Sekundärprophylaxe der KHK* mittels HRT ist demnach zurzeit sicher nicht angebracht. Allerdings bestehen erhebliche Einwände an dieser Studie. Zwei wesentliche Kritikpunkte richten sich einerseits gegen den relativ kurzen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 4 Jahren und

andererseits gegen die verwendete Präparate-Kombination von konjugierten equinen Oestrogenen und Medroxyprogesteronazetat (MPA). Im ersten Jahr der Hormonsubstitution schien sich ein Trend in Richtung auf ein erhöhtes Risiko koronarer Herzprobleme, vor allem infolge thromboembolischer Ereignisse, abzuzeichnen. Nach einem Zeitraum von rund drei Jahren zeigte sich jedoch ein Nutzen der Hormonsubstitution. Zudem gibt es in der Tat Hinweise darauf, dass sich MPA hinsichtlich pathophysiologischer Einflüsse im Kreislaufsystem relativ ungünstig verhält (siehe Artikel M. Barton in diesem Heft).

Obwohl sich die Risikofaktoren für die KHK und zerebrovaskuläre Krankheiten (Insult, Stroke) kaum unterscheiden, gibt es bisher keine Belege dafür, dass eine HRT mit Oestrogenen eine vorbeugende Wirkung auf die zerebrovaskuläre Krankheit aufweist [9].

Nicht vergessen werden darf jedoch, dass Oestrogene weitere Vorteile zu bieten versprechen: Prophylaxe der Osteoporose [10], Prävention der Alzheimer-Krankheit [11], Senkung des Kolonkarzinomrisikos [12]. Demgegenüber stehen eine (geringfügige) Erhöhung des Mammakarzinoms [13] sowie eine, in absoluten Zahlen gesehen, ebenfalls sehr geringe Zunahme der thromboembolischen Ereignisse [14].

Die Applikationsroute der Oestrogene ist im Normalfall für die kardioprotektive Wirkung von geringer Bedeutung und richtet sich vorwiegend nach der subjektiven Wahl der Patientin [15].

TREND ZU NIEDRIG DOSIERTEN SUBSTITUTIONSSCHEMATA

Die Senkung des kardiovaskulären Risikos und die Prävention der Osteoporose sind Langzeittherapieziele der postmenopausalen Hormonsubstitution. Diese können nur durch eine Therapie über viele Jahre und bis ins fortgeschrittene Alter erreicht werden. Um diese Ziele zu erreichen, müssen Präparate mit einem möglichst geringen Nebenwirkungsspektrum verabreicht werden. Man schätzt, dass weniger als zehn Prozent aller Frauen, die von einem verringerten kardiovaskulären Risiko profitieren könnten, Hormone einnehmen. Viele Frauen fürchten sich vor östrogeninduzierten Brust- und Uterustumoren sowie vor einem Auftreten von Brustschmerzen (Mastodynie), Gewichtszunahme und dem Wiedereinsetzen von vaginalen Blutungen. Diese Nebenwirkungen sind vor allem bei älteren Frauen, die mit einer Hormonsubstitution erst mehrere Jahre nach der Menopause beginnen, häufig und ausgeprägt.

Mit zunehmendem Alter nehmen auch das kardiovaskuläre Risiko und die Verschlechterung der östrogenabhängigen Risikofaktoren zu. Es ist deshalb naheliegend, den Oestrogenschutz auch älteren Frauen nicht vorzuenthalten.

Durch die Verabreichung von geringeren Oestrogendosen (z. B. 0,3–0,625 mg konjugierte equine Oestrogene oder 1 mg Oestradiol *per os*) können die unangenehmen Nebenwirkungen bei annähernd gleichbleibender Wirkung auf Kreislauf und Knochen wesent-

lich reduziert werden [16, 17]. In den vorliegenden Daten zum Mammakarzinomrisiko wie auch zu denen des thromboembolischen Risikos wurde ebenfalls eine Dosisabhängigkeit von Oestrogen nachgewiesen, was auch hier für eine Reduktion der bisher üblichen Oestrogendosis sprechen dürfte.

Der Einsatz von niedrig dosiertem, möglichst natürlichem Oestrogen in Kombination mit einem möglichst stoffwechsellinerten Gestagen verspricht eine nebenwirkungsärmere HRT bei gleichbleibendem Benefit bezüglich kardiovaskulärem Risiko. Insbesondere die fixe, kontinuierliche Kombination wird infolge Wegfalls der Abbruchblutungen zu einer Erhöhung der Langzeit-Compliance führen.

AUSBLICK

Neuartige Hormonsubstitutionstherapien werden besser akzeptiert, da sie das kardiovaskuläre Risiko senken und die Osteoporose verhindern können, ohne dass Endometriumproliferationen auftreten und das Brustkrebsrisiko steigt. Wie diese Substanzen auf die Blutgefäße wirken, ist jedoch noch wenig erforscht. Da selektive Oestrogenrezeptormodulatoren (SERMs) je nach Gewebe als Oestrogenagonist oder -antagonist wirken, könnten sie möglicherweise an verschiedenen Stellen in der Blutgefäßwand unterschiedliche Wirkungen haben. Es bleibt abzuwarten, ob in der Zukunft neue Substanzen, die „massgeschneidert“ sind, die gleichen positiven Effekte auf das Herz-Kreislauf-System hervorrufen wie

Oestrogene und damit auch eine neue Behandlungsoption für Frauen und auch für Männer bieten. Eine moderne, vernünftig dosierte HRT wird jedoch auch in Zukunft einen bedeutenden Stellenwert im Konzept einer individualisierten HRT besitzen.

Literatur:

1. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447–52.
2. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L, Wang CH, Heiss G. Trends in incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998; 339: 861–6.
3. Malacrida R, Genoni M, Maggioni AP, Spataro V, Parish S, Palmer A, Collins R, Moccetti T. A comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men. The Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 8–14.
4. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998; 19: 55–72.
5. Hänggi W, Lippuner K, Riesen W, Jaeger P, Birkhäuser MH. Long-term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomized study. *Brit J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 708–17.
6. Foster RH, Balfour JA. Estradiol and dydrogesterone. A review of their combined use as hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Drugs Aging* 1997; 11: 309–32.
7. Johannes CB, Crawford SL, Posner JG, McKinlay SM. Longitudinal patterns and correlates of hormone replacement therapy use in middle-aged women. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 439–52.
8. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary



Priv.-Doz. Dr. med. Willy Hänggi

Studium der Humanmedizin in Basel 1972–1979. Promotion 1983 an der Universität Basel. Facharztanerkennung für Gynäkologie und Geburtshilfe FMH 1986. Seit 1987 erster Oberarzt und seit 1997 Leitender Arzt für Gynäkologie an

der Universitäts-Frauenklinik am Inselspital Bern. Habilitation mit dem Thema gynäkologische Endokrinologie 1996 an der Universität Bern.

Klinische und wissenschaftliche Interessen: operative Gynäkologie und Endokrinologie der Menopause.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Willy Hänggi
3011 Bern, Kramgasse 54
E-mail: willyhaenggi@bluewin.ch

heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–13.

9. Fung MM, Barrett-Connor E, Bettencourt RR. Hormone replacement therapy and stroke risk in older women. *J Womens Health* 1999; 8: 359–64.

10. Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, Casez JP, Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17beta-estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 806–12.

11. Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, Bacal C, Lingle DD, Metter E. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997; 48: 1517–21.

12. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106: 574–82.

13. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.

14. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Perez-Gutthann S. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population-based study in southern Europe. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 387–90.

15. Birkhäuser MH, Haenggi W. Benefits of different routes of administration. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994; 39 (Suppl 1): 11–9.

16. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P. Low-dosage micronized 17-beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 479–88.

17. Stevenson JC. Variuous actions of oestrogens on the vascular system. *Maturitas* 1998; 30: 5–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)