

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

KUHL H

*Die unterschätzte Bedeutung der Gestagene bei der
Hormonsubstitution*

Journal für Menopause 2003; 10 (3) (Ausgabe für Österreich)
6-12

Journal für Menopause 2003; 10 (3) (Ausgabe für Schweiz), 10-17

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



Die unterschätzte Bedeutung der Gestagene bei der Hormonsubstitution*

H. Kuhl

Auch wenn die WHI-Studie die größte multizentrische randomisierte Untersuchung über Nutzen und Risiken der Hormonsubstitution darstellt, ist ihre Bedeutung für die Praxis wegen des hohen Durchschnittsalters und der zahlreichen Risikofaktoren des Untersuchungskollektivs sowie wegen der vielen Unzulänglichkeiten bei der Durchführung der Studie begrenzt. Ebenso lassen sich die unter der Behandlung mit der Kombination von 0,625 mg konjugierten Estrogenen und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (CEE/MPA) beobachteten Ergebnisse nicht auf andere Präparate übertragen. Darüber hinaus läßt gerade die Weiterführung jenes Teils der WHI-Studie, der sich mit der Anwendung reiner Estrogene befaßt, den Schluß zu, daß man zwischen den Wirkungen der Estrogene und dem Einfluß der Gestagene differenzieren muß. Die Erhöhung des Mammakarzinomrisikos um etwa 30 %, die seit der Reanalyse von 1997 bekannt ist, beruht auf dem proliferativen Effekt, der primär von der Gestagenkomponente ausgeht, während Estrogene nur einen geringen Einfluß auf die Mitoserate haben. Ob es Unterschiede zwischen den Gestagenen gibt, ist nicht geklärt, doch hat sich die Hypothese, der kontinuierliche Einfluß des MPA habe einen protektiven Effekt, ins Gegenteil verkehrt. Die HER-Studie hat gezeigt, daß die Hormonsubstitution nicht zur sekundären Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen geeignet ist. Die Frage, ob eine primäre Prävention möglich ist, bleibt trotz der WHI-Ergebnisse offen. In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde nämlich gezeigt, daß bei postmenopausalen Frauen mit Hypercholesterinämie die alleinige Therapie mit 1 mg Estradiol die Atherosklerose ebenso effektiv verhindert wie Statine. Aus Modellversuchen mit Rhesusaffen ist bekannt, daß MPA den günstigen Effekt von CEE gegenüber der Atherosklerose antagonisiert, während Levonorgestrel oder Norethisteron keinen ungünstigen Effekt haben. Ebenso kann MPA den vasodilatatorischen Effekt der Estrogene beeinträchtigen. Möglicherweise beruhen die ungünstigen Wirkungen des MPA auf die Arterienwand auf seiner glukokortikoiden Partialwirkung, durch die z. B. der Thrombinrezeptor hochreguliert wird. Er spielt bei der Entstehung von Atherosklerose, Herzinfarkt und Thrombosen eine zentrale Rolle. Auch 3-Keto-Desogestrel und Gestoden haben diesen Effekt, nicht aber Norethisteron, Levonorgestrel und Norgestimat. Allerdings sind randomisierte, klinische Untersuchungen mit unterschiedlichen Präparaten notwendig, um die für die Hormonsubstitution am besten geeigneten Gestagene zu erkennen.

Schlüsselwörter: Hormonsubstitution, Gestagene, WHI-Studie, Brustkrebs, kardiovaskuläre Erkrankung

The Underestimated Importance of Progestins in Hormone Replacement Therapy. Even though the WHI study was the largest multicentric randomised investigation on risks and benefits of hormone replacement therapy (HRT), its relevance for the practice is limited because of high age and numerous risk factors of the participants and the many shortcomings in the performance of the study. Moreover, the results observed under treatment with the combination of 0.625 mg conjugated estrogens and 2.5 mg medroxyprogesterone acetate (CEE/MPA) cannot be transferred to other preparations. From the continuation of the WHI study-arm which used estrogens only, we can conclude that we have to distinguish between the effects of estrogens and the influence of progestins. The increase in breast cancer risk by about 30 %, known since the reanalysis in 1997, is primarily due to the proliferative effect of the progestin component, whereas estrogens have only a weak influence on the mitosis rate. It is not clarified whether there are differences between the progestins, but the hypothesis of a protective effect of MPA has changed into the opposite. The HER study has shown that HRT is not suitable for secondary prevention of cardiovascular disease. Whether or not primary prevention is possible, an open question despite the results of the WHI study is still remaining. A randomised double-blind study showed that in postmenopausal women with hypercholesterolemia the monotherapy with 1 mg estradiol was as effective as statins in the prevention of atherosclerosis. In experiments with rhesus monkeys MPA was observed to antagonize the beneficial effect of CEE on atherosclerosis, while levonorgestrel and norethisterone had no unfavourable effect. MPA was also shown to impair the vasodilatory action of estrogens. The unfavourable effects of MPA on the arterial wall are possibly due to its glucocorticoid side effect which, e.g., causes an up-regulation of the thrombin receptor. The latter plays a central role in the development of atherosclerosis, myocardial infarction and thrombosis. Gestodene and 3-keto-desogestrel exert a similar effect, whereas norethisterone, levonorgestrel and norgestimate did not. However, randomised clinical studies with various preparations are necessary to identify those progestins which are most suitable for HRT. **J Menopause 2003; 10 (3): 6–12.**

Key words: hormone replacement therapy, progestins, WHI-study, breast cancer, cardiovascular disease

Die öffentliche Diskussion über die Risiken der Hormonsubstitution, die vor einiger Zeit im Zusammenhang mit dem – seit langem bekannten – gering erhöhten Mammakarzinomrisiko angeheizt wurde, hat durch die Veröffentlichung der WHI-Studie [1] einen gewaltigen Schub erhalten. Viele Patientinnen reagierten mit Panik, was die betreuenden Ärztinnen/Ärzte zu spüren bekamen. Man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, daß dies gewollt (weil vorhersehbar) war und daß es hierbei nicht so sehr um die Gesundheit der Frau oder um eine sachgerechte Beurteilung der Ergebnisse ging, sondern daß handfeste Interessen im Spiel waren und sind. Wie anders wäre die zunehmende Polemik und der häufig von wenig Sachkenntnis geprägte Umgang mit den wissenschaftlichen Daten zu erklären. Die Wirkungen der Sexualsteroiden auf den Organismus und die zugrundeliegenden Mechanismen sind vielfältig, kompliziert, zum Teil unbekannt, und es gibt eine kaum zu überschauende Literatur. Vermutlich gibt es kein Medikament, das intensiver untersucht wurde als die Estrogene.

Den Wissenschaftlern, die auf der Basis der gesamten vorliegenden Erkenntnisse eine sachliche Diskussion anstreben und Kritik an der undifferenzierten Interpretation der WHI-Resultate üben, wird das Kainsmal der „Industrienähe“ aufgedrückt. Mit Diffamierungen vermeidet man eine intensivere wissenschaftliche Auseinandersetzung und entgeht der Gefahr, mangelnde Sachkenntnis zu offenbaren. Heutzutage fordert der Staat sogar eine Zusammenarbeit zwischen Universität und Industrie, und die Entwicklung neuer Medikamente wird im wesentlichen von der Pharmaindustrie in Zusammenarbeit mit der Ärzteschaft getragen. Sufficiente Hinweise auf wissenschaftliche Stellungnahmen vergangener Jahre (wobei wesentliche Passagen unterschlagen werden), die nun angeblich als falsche Elaborate entlarvt seien, unterstellen, daß man z. B. 1996 hätte wissen müssen, was man 2002 in einer großen und sehr kostenaufwendigen Untersuchung gefunden hat.

Jede wissenschaftliche Bestandsaufnahme, welche die Grundlage von medizinischen Empfehlungen darstellt,

Aus der Universitäts-Frauenklinik, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/M., Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Herbert Kuhl, Universitäts-Frauenklinik, Experimentelle Endokrinologie, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, D-60590 Frankfurt/M.; E-Mail: H.Kuhl@em.uni-frankfurt.de

* Mit freundlicher Genehmigung aus: Frauenarzt 2003; 44 (2): 138 ff.

muß nach bestem Wissen und Gewissen, aber auf dem jeweils aktuellen Kenntnisstand beruhen. Als Beispiel sei eine Stellungnahme der Kommission „Hormontoxikologie“ der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie genannt, die 1996 im „Ärzteblatt“ veröffentlicht wurde [2]. In den Schlußfolgerungen ist zu lesen: „Aus den bisher vorliegenden experimentellen, tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen ergibt sich folgendes vorläufiges Bild: Estrogene schützen aller Wahrscheinlichkeit nach vor der Entstehung von estrogenmangelbedingten kardiovaskulären Erkrankungen. Auch bei bestehenden Herz-/Kreislauf-Erkrankungen haben sie einen günstigen Effekt und verbessern die Überlebensrate erheblich...“ Weiter unten folgt: „Es fehlen bisher randomisierte prospektive Doppelblindstudien über die langfristigen Auswirkungen einer Substitution mit Estrogenen und Gestagenen auf das Risiko von Herz-/Kreislauf-Erkrankungen sowie auf den Verlauf bestehender kardiovaskulärer Erkrankungen und die Überlebensrate.“ Weiter unten folgt: „Es fehlen systematische Untersuchungen über die direkten Wirkungen der verschiedenen Estrogene und Gestagene auf die Gefäßwand... Es fehlen systematische experimentelle/tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkungen der verschiedenen Estrogene und Gestagene bei bestehenden Gefäßläsionen.“ Bis zur Veröffentlichung der HERS-Studie im Jahr 1998, welche die sekundäre Prävention des Herzinfarkts mit der kontinuierlichen Behandlung mit 0,625 mg konjugierten Estrogenen + 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (CEE/MPA) in einer randomisierten Doppelblindstudie untersuchte, war man sich weltweit über einen wahrscheinlich günstigen Effekt der Estrogene einig. Sonst wären die extrem aufwendigen HERS- und WHI-Studien sowie einige andere Untersuchungen nie initiiert worden. Der amerikanische Hersteller des Präparats war sich relativ sicher, daß mit dem Beweis

einer günstigen Wirkung die Indikation „kardiovaskuläre Prävention“ offiziell zugelassen werden würde.

Zum Zweck der Prüfung einer Indikation waren die HERS- und die WHI-Studie zwingend notwendig. Mit der Realität der klinischen Praxis haben die beiden randomisierten doppelblinden Untersuchungen jedoch nichts gemein. Für die Praxis wird eine individualisierte, auf der gemeinsamen Entscheidung von Patientin und Arzt beruhende Therapieentscheidung gefordert. Dies erklärt die günstigen Auswirkungen der Hormonsubstitution hinsichtlich der primären und sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, die in der langjährigen prospektiven Nurses' Health Study gefunden wurden [3, 4]. In der Kohortenstudie zur primären Prävention mit über 70.000 postmenopausalen Frauen wurde unter der Behandlung mit 0,3–0,625 mg konjugierten Estrogenen eine Reduktion der Herzinfarktrate um 40 % gefunden, während das Schlaganfallrisiko um etwa 40 % anstieg [3]. In der Kohortenstudie zur sekundären Prävention eines Herzinfarkts mit etwa 2500 postmenopausalen Frauen fand die Nurses' Health Study im ersten Behandlungsjahr eine leichte, aber nicht signifikante Zunahme, bei längerer Therapie jedoch eine signifikante Senkung der Ereignisse um über 60 % [4].

Die Schwächen der WHI-Studie

Es ist unbestritten, daß die Ergebnisse einer gut konzipierten und durchgeführten randomisierten Interventionsstudie größere Aussagekraft haben als nichtrandomisierte Untersuchungen. Weist die Interventionsstudie jedoch Schwächen auf oder geht sie von einem falschen Ansatz aus, ist ihre Aussagekraft geschwächt und möglicherweise geringer als die einer guten Observationsstudie. Es ist wissenschaftlich nicht gerechtfertigt, das gesamte Erkenntnismaterial, das aus vielen Kohorten- und Fall-Kontroll-Stu-

dien, zahlreichen Primaten- und anderen Tierexperimenten sowie *in vitro* gewonnen wurde, zu negieren. Viele wichtige Fragestellungen lassen sich aus ethischen Gründen nicht mit randomisierten Interventionsstudien untersuchen, und bei seltenen Erkrankungen ist man auf Fall-Kontroll-Studien angewiesen.

So wichtig die WHI-Studie auch ist – ihre mit der CEE/MPA-Kombination gewonnenen Ergebnisse sind keinesfalls dazu geeignet, die Frage über den Einfluß der Estrogene bzw. der Wirkung anderer Präparate zu beantworten. Gibt es schon bei den Estrogenen erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Wirkungsstärke, Dosis und Applikationsweise, so ist bei den vielen Gestagenen, die in einigen Geweben einen synergistischen, in den meisten Organen einen antagonistischen Effekt gegenüber der Estrogenwirkung zeigen, ein weites Spektrum unterschiedlicher Partialwirkungen (estrogen, antiestrogen, androgen, antiandrogen, glukokortikoid, antimineralokortikoid) gegeben. Dies macht sich vor allem in den Gefäßen, einem metabolisch und endokrin hochaktiven Organ, bemerkbar.

Deshalb ist eine Übertragung der Ergebnisse der WHI-Studie auf alle anderen Estrogen-Gestagen-Kombinationen nicht gerechtfertigt, zumal sie – wie alle epidemiologischen Untersuchungen – erhebliche Schwächen aufweist:

Bereits der Titel „... in gesunden postmenopausalen Frauen“ ist mißverständlich, denn 282 Frauen (1,7 %) hatten bereits bei Studienbeginn einen Herzinfarkt, 133 Frauen (0,8 %) einen Schlaganfall, 149 Frauen (0,9 %) eine thromboembolische Erkrankung, 216 Frauen (1,3 %) eine Bypassoperation bzw. Angioplastie, 465 Frauen (2,8 %) eine Angina pectoris, 731 Frauen (4,4 %) einen Diabetes mellitus, 2109 Frauen (12,7 %) eine Hypercholesterinämie und 5979 Frauen (36 %) einen Bluthochdruck. Dazu kommt, daß 34 % Adipositas (BMI > 30 kg/m²) und weitere 35 % Übergewicht (BMI 25–29 kg/m²) hatten und die Hälfte rauchte oder geraucht hatten.

Um die primäre Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zu untersuchen, rekrutierte man Frauen, von denen 66 % bei Studienbeginn zwischen 60 und 79 Jahre und bei Behandlungsende zwischen 65 und 84 Jahre alt waren. Es ist bekannt, daß die protektiven Effekte der Estrogene von einem einigermaßen intakten Endothel abhängig sind und daß mit fortschreitender Atherosklerose und zunehmendem Alter der Effekt der Estrogene abnimmt [5–7]. Da mit zunehmendem Alter die Inzidenz einer ausgeprägten Atherosklerose ansteigt [8], kann man bei vielen Frauen nicht mehr von einer primären Prävention sprechen. Aus dem gleichen Grund kann die Senkung der Frakturrate in der WHI-Studie nicht nur als Prävention, sondern auch als Therapie bezeichnet werden, da mit einiger Sicherheit ein Teil der älteren Frauen bereits eine Osteoporose aufwies [9].

Etwa 40 % der an der WHI-Studie beteiligten Frauen beendeten in beiden Gruppen vorzeitig die Behandlung. Dieser Anteil war höher als bei der Studienplanung kalkuliert. Auch wenn dies der durchschnittlichen Compliance normaler Patientinnen entspricht, wird die Aussagekraft der Studie geschwächt. Angaben über die Gründe der vorzeitigen Dropouts fehlen; die hohe Entblinderungsrate von 40 %, vor allem wegen Blutungsstörungen, deutet die Hauptursache an. 10,7 % der Frauen in der Placebo-Gruppe wurden im Verlauf der Studie auf eigenes Verlangen mit einem Hormonpräparat behandelt, und 6,2 % der Frauen in der Hormongruppe erhielten auf Wunsch ein anderes Hormonpräparat.

Da nicht ein, sondern eine Reihe von Parametern untersucht wurde, wurde vor Studienbeginn eine Korrektur

bei der Signifikanzberechnung (Adjustierung) festgelegt, um Zufallsbefunde, die mit der Zahl der untersuchten Parameter wahrscheinlicher werden, auszuschließen. Mit dieser Adjustierung waren lediglich die Erhöhung des Thromboserisikos und die Senkung der Frakturrate signifikant. Um bei den anderen Zielparametern ein signifikantes Ergebnis zu bekommen, wurde die nichtadjustierte Berechnung verwendet. Offensichtlich war ein Teil der teilnehmenden Frauen irgendwann vor Beginn der Studie mit Hormonen substituiert worden. Deren Anteil wurde nur bei den Ergebnissen zum Mammakarzinomrisiko, nicht aber bei denen zum kardiovaskulären und Frakturrisiko angegeben. Ein früherer Hormoneinfluß kann nicht nur das Wachstum von Brusttumoren beeinflussen, sondern auch den Zustand der Arterien und der Knochen.

Die Bedeutung der Gestagene

Bei der WHI-Studie handelt es sich um eine an insgesamt 40 Zentren durchgeführte randomisierte Doppelblindstudie mit einer geplanten Dauer von 8,5 Jahren. Es gab drei Studienarme: eine Gruppe mit 8506 Frauen, die kontinuierlich mit der CEE/MPA-Kombination, und eine Gruppe von 8102 Frauen, die mit Placebo behandelt worden waren. Dieser Vergleich wurde vorzeitig nach durchschnittlich 5,2 Jahren abgebrochen, weil nach Bewertung der Untersucher die Risiken gegenüber dem Nutzen überwogen [1]. Daneben gab es eine dritte Gruppe von 10.739 hysterektomierten Frauen, die entweder mit 0,625 mg CEE oder mit Placebo behandelt worden waren. Da bei diesen Frauen offensichtlich die Nebenwirkungen den Nutzen nicht überwogen, wird dieser Teil der WHI-Studie fortgesetzt.

Das Zwischenergebnis über ein offensichtlich günstigeres Abschneiden der alleinigen Estrogentherapie gegenüber der Behandlung mit CEE/MPA ist für diejenigen, die mit der Materie vertraut sind, keine Überraschung. Es gibt seit Jahren zahlreiche experimentelle, klinische und epidemiologische Hinweise darauf, daß Gestagene die Wirkung der Estrogene in den verschiedenen Organen und Geweben in unterschiedlicher Weise modifizieren können. Diese Daten sowie die Ergebnisse der WHI-Studie lassen den Schluß zu, daß die Rolle der Gestagene – sowohl bei der hormonalen Kontrazeption als auch bei der Hormonsubstitution – bisher unterschätzt wurde. Es wird die Aufgabe der Forschung in den kommenden Jahren sein, vor allem den lokalen Einfluß der Gestagene z. B. im Brustdrüsenepithel oder in der Gefäßwand zu untersuchen.

Mammakarzinom

Die fragliche bzw. geringe Zunahme des Brustkrebsrisikos unter der oralen Kontrazeption und Hormonsubstitution wurde bisher meist einem mutagenen/karzinogenen Effekt der Estrogene zugeschrieben, auch wenn dies äußerst zweifelhaft ist [10]. Der Mechanismus, über den Hormonsubstitutionspräparate das relative Risiko des Mammakarzinoms bei der Frau erhöhen, dürfte vielmehr mit deren proliferativem Effekt zusammenhängen. Ein mutagener Effekt wäre dosisabhängig, doch fehlt hierfür ein epidemiologischer Beleg. *In vitro* wurde gezeigt, daß bestimmte Estrogen-Metabolite unter Beteiligung von freien Radikalen nur in niedrigen Konzentrationen (bis 30 pg/ml) die DNS schädigen können, während höhere Konzentrationen („Radikalfänger“) protektiv wirken [11].

Eine Zunahme der Brustkrebsfälle nach wenigen Jahren läßt sich am besten damit erklären, daß das Wachstum

bereits vorhandener okkulten Tumoren unter der Hormonsubstitution gefördert wird, da die Latenzzeit von 10–15 Jahren zwischen der Mutation einer Zelle und der Entdeckung des Brusttumors sehr lang ist. Da hierbei überwiegend solche Tumorzellen wachsen, die noch hormonsensitiv – und damit weniger entdifferenziert – sind, werden die Tumoren in einem weniger aggressiven Stadium entdeckt, sind noch nicht metastasiert und haben eine günstigere Prognose. In der Reanalyse von 1997 wurde eine Zunahme der Brustkrebsinzidenz erst nach 5jähriger Hormonsubstitution gefunden, die sich jedoch innerhalb weniger Jahre nach dem Absetzen normalisierte [12]. Dies spricht gegen eine Induktion des Mammakarzinoms und für einen proliferativen Effekt der Hormone.

In der WHI-Studie nahm die Brustkrebsinzidenz unter der CEE/MPA-Behandlung nach dem vierten Behandlungsjahr um < 1 Fall pro 1000 Frauen jährlich zu, während in dem noch laufenden Studienarm mit alleiniger CEE-Therapie offensichtlich noch keine Zunahme erkennbar war. Dieser Unterschied bestätigt die Annahme, daß hier der proliferative Effekt der Hormone zum Tragen kommt. Es ist schon lange bekannt, daß in der Lutealphase (unter Estradiol/Progesteron-Einfluß) die Proliferationsrate des normalen Brustdrüsenepithels höher ist als in der ersten Zyklushälfte (Einfluß des Estradiols) [13]. Auch bei rezeptorpositiven Mammakarzinomen wurde in der Lutealphase eine höhere Mitoserate festgestellt als in der Follikelphase [14]. Bei postmenopausalen Frauen nimmt die niedrige Mitoserate des Brustdrüsenepithels unter der alleinigen Behandlung mit CEE nur geringfügig zu, steigt aber unter der kontinuierlichen Gabe von CEE/MPA stark an [15]. Das gleiche Ergebnis wurde bei Untersuchungen mit Rheosaffen gefunden [16].

Es gibt bisher keine Vergleichsuntersuchungen dieser Art mit verschiedenen Hormonsubstitutionspräparaten. Es ist zwar anzunehmen, daß alle Estrogen/Gestagen-Kombinationen die Proliferation des Brustdrüsenepithels fördern, doch ist nicht auszuschließen, daß es Unterschiede gibt. Im Primatenversuch wurde gezeigt, daß Testosteron bei einem Serumspiegel von 1,3 ng/ml den proliferativen Effekt eines Estradiolspiegels von 1150 pg/ml auf das Brustdrüsenepithel um 40 % reduziert [17]. Möglicherweise haben Gestagene mit starker androgener Partialwirkung einen geringeren Proliferationseffekt. Beispielsweise hat der gestagen wirksame Metabolit des Tibolons, das Delta-4-Isomer (= 7 α -Methyl-Norethisteron) eine androgene Potenz wie Testosteron [18], so daß es möglicherweise die proliferative Wirkung auf das Brustdrüsenepithel des ebenfalls aus Tibolon entstehenden 7 α -Methyl-Ethinylestradiols [19] auf das Brustdrüsenepithel reduziert. Das 7 α -Methyl-Ethinylestradiol ist ähnlich wirksam wie das Pillen-Estrogen Ethinylestradiol [20].

Zur Abklärung möglicher Unterschiede wäre die Entwicklung eines standardisierten klinischen Tests zur Wirkung der Präparate auf bestimmte Proliferationsmarker im Brustdrüsenepithel postmenopausaler Frauen notwendig. *In-vitro*-Untersuchungen mit Mammakarzinomzelllinien sind dazu ungeeignet, da *in vivo* das Wachstum der Epithelzellen wie auch der Tumorzellen entscheidend von den verschiedenen Stromazellen beeinflusst wird, welche ebenfalls hormonabhängig sind. Die vorliegenden klinisch-experimentellen und epidemiologischen Befunde einschließlich der WHI-Studie haben die seit langem kursierende Spekulation über einen protektiven Effekt der kontinuierlichen Estrogen/Gestagen-Therapie weitgehend beendet [21]. Sie lassen vielmehr den Schluß zu, daß die Gestagene eine weitaus größere Bedeutung für die Entwicklung des Mammakarzinoms haben als bisher ange-

nommen und daß den Estrogenen dabei eher eine permissive Rolle zukommt. Ein karzinogener Effekt der Estrogene bzw. ihrer Metabolite ist mit den Daten kaum vereinbar.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Bis zur Veröffentlichung der Ergebnisse der HERS-Studie 1998 [22] war ein präventiver Effekt der Estrogene hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen allgemein akzeptiert. Nahezu alle vorliegenden Fall-Kontroll- und Kohortenstudien fanden einen günstigen Effekt nicht nur bei gesunden postmenopausalen Frauen, sondern auch bei Patientinnen nach Herzinfarkt; dazu kamen zahlreiche klinisch-experimentelle und experimentelle Untersuchungen, die einen günstigen Effekt der Estrogene bei allen Entwicklungsschritten des Herzinfarkts nachweisen konnten [23]. Dazu zählen ihre endothelabhängigen und -unabhängigen vasodilatatorischen Wirkungen, ihre antioxidativen Wirkungen, die Hemmung der Synthese von Adhäsionsmolekülen sowie der Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen usw. [23, 24]. Demgegenüber traten die Gestagene häufig als Antagonisten in Erscheinung und wirkten zum Teil vasokonstriktorisch [23, 24].

Die HERS-Studie und nachfolgende weitere Untersuchungen haben gezeigt, daß die kontinuierliche Estrogen/Gestagen-Therapie nicht zur sekundären Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen geeignet ist, zumal wirksame nichthormonale Medikamente zur Verfügung stehen [25]. In der HERS-Studie war vor allem in den ersten vier Monaten der Behandlung mit CEE/MPA die Reinfarktrate mehr als verdoppelt und insgesamt über 4 Jahre signifikant erhöht [22]. In der randomisierten PHASE-Studie, in der bei Frauen mit ischämischen Koronarerkrankungen die sekundäre Prävention durch eine transdermale Therapie (80 µg Estradiol mit oder ohne 120 µg Norethisteron an 14 Tagen) untersucht wurde, beobachtete man eine leichte, aber nichtsignifikante Zunahme der Ereignisse in den ersten beiden Jahren [26]. Auch in der WHISP-Studie, einer kleinen Pilotstudie mit geringer statistischer Aussagekraft, wurde bei Frauen, die kurz zuvor einen Herzinfarkt erlitten hatten, kein ungünstiger Effekt einer kontinuierlichen oralen Behandlung mit 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat – auch nicht in den ersten drei Monaten – festgestellt [27].

Als primäre Prävention wird in der Kardiologie nicht die Vermeidung der Atherosklerose, sondern die des Herzinfarkts betrachtet. Für die primäre Prävention durch Estrogene ist jedoch entscheidend, daß noch ein einigermaßen intaktes Endothel vorhanden ist. Es wurde gezeigt, daß der protektive Effekt der Estrogene bei postmenopausalen Frauen mit fortschreitender Atherosklerose abnimmt [5]. So bewirkte die Therapie mit 1 mg Estradiol und sequentiell Zusatz von 25 µg Gestoden bei postmenopausalen Frauen mit bestehender Atherosklerose keine Abschwächung der Progression [28].

Die Frage, die sich nach der WHI-Studie stellt, betrifft die primäre Prävention. In einer placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie konnte nachgewiesen werden, daß eine zweijährige Therapie mit 1 mg Estradiol – ohne Gestagenzusatz und unter vaginalsonographischer Kontrolle des Endometriums – bei postmenopausalen Frauen mit Hypercholesterinämie die Progression der Atherosklerose in gleichem Maße wie Statine verringern kann. Die gleichzeitige Gabe des Estrogens mit dem Statin hatte keinen zusätzlichen Effekt [29]. In einer früheren randomisierten, placebokontrollierten Studie mit Lovastatin verhinderte die Estrogensubstitution ebenfalls die Atheroskleroseprogression, wie das Statin, allerdings gab

es keine näheren Informationen über die Art der Hormonsubstitution [30].

Entscheidend ist die Frage, inwieweit die verschiedenen Gestagene den protektiven Effekt der Estrogene beeinträchtigen können. Dazu gibt es keine systematischen klinischen Untersuchungen. Es gibt jedoch zahlreiche Untersuchungen mit ovariectomierten Rhesusaffen, die ein geeignetes Modell für die Untersuchung der Atheroskloseeentwicklung darstellen. Im Primatenversuch lassen sich die Auswirkungen der Sexualsteroiden (mit Äquivalenten der Humandosierungen behandelt) auf die Entwicklung der Atherosklerose, aber auch auf die vasomotorischen Reaktionen der geschädigten Arterien untersuchen.

Bei diesen Untersuchungen wurde festgestellt, daß 2,5 mg MPA den günstigen Effekt von 0,625 mg CEE aufheben [31]. Wurde die Dosis des MPA geteilt, d. h., wurde zweimal am Tag jeweils 1,25 mg MPA gegeben, so war ein antagonistischer Effekt auf die Estrogenwirkung nur bei einem Teil der Tiere zu beobachten [32]. Kombinationen von Ethinylestradiol mit Norgestrel bzw. Levonorgestrel oder Ethinylestradiol mit Ethynodioldiacetat (welches als Norethisteron wirksam wird) wirkten bei den ovariectomierten Rhesusaffen trotz eines ungünstigen Einflusses auf den Fettstoffwechsel protektiv gegenüber der Entwicklung der Atherosklerose [33, 34]. Auch Estradiol schützte in diesem Modell vor der Entwicklung der Atherosklerose, wobei die zyklische Zugabe von Progesteron keinen ungünstigen Effekt hatte [35]. Tibolon hatte weder einen günstigen noch einen ungünstigen Einfluß auf die Atherosklerose bei den Rhesusaffen [32].

Untersuchungen mit Rhesusaffen hinsichtlich der Wirkung der Sexualsteroiden auf die Reaktivität atherosklerotischer Koronararterien ergaben, daß 0,625 mg CEE eine Vasodilatation verursachen und damit vor Vasospasmen schützen. Die zusätzliche zyklische Gabe von 10 mg MPA oder der kontinuierliche Zusatz von 2,5 mg MPA antagonisierte den Estrogeneffekt [36]. Auch Estradiol oder Ethinylestradiol verhinderten in physiologischen Serumkonzentrationen den endothelabhängigen Effekt von Vasokonstriktoren auf atherosklerotische Koronararterien [37, 38]. Im Gegensatz zu Progesteron und Norgestrelacetat hob MPA den protektiven Estrogeneffekt auf und löste koronare Vasospasmen aus [37–39]. Die Behandlung mit Tibolon hatte keinen Einfluß auf die durch Vasokonstriktoren verursachte Verengung der Koronararterien [38]. Eine durch Dobutamin induzierte myokardiale Ischämie wurde sowohl durch CEE als auch durch Tibolon deutlich vermindert, während MPA den günstigen Estrogeneffekt aufhob [38].

Ein anderes Modell zur Untersuchung des Einflusses von Sexualsteroiden auf die Atherogenese stellen die mit Cholesterin gefütterten ovariectomierten Kaninchen dar. Es wurde gezeigt, daß die Behandlung mit Estradiol die Entwicklung der Atherosklerose hemmt, während der Zusatz von Norethisteronacetat oder Levonorgestrel den Estrogeneffekt nicht beeinträchtigt [40]. Die alleinige Behandlung der Tiere mit Norethisteronacetat oder Levonorgestrel hatte keinen Effekt auf die Bildung der Plaques [40]. Im Gegensatz dazu hob Cyproteronacetat den protektiven Effekt von Estradiolvalerat auf [41]. Auch bei Kaninchen mit bestehender Atherosklerose hatte Estradiol einen günstigen Effekt, der durch die zusätzliche Applikation von Norethisteronacetat sogar noch verstärkt wurde [42].

Die den unterschiedlichen Wirkungen der Gestagene auf die Atherosklerose und Arterienfunktion zugrundeliegenden Mechanismen sind nicht geklärt. Bei diesen Vorgängen spielen viele komplexe und sich überlagernde physiologische Vorgänge eine Rolle. Die zahlreichen *In-*

vitro-Untersuchungen mit vaskulären Gewebeproben, Endothel- und glatten Muskelzellen können nur Einzelaspekte liefern, deren klinische Aussagekraft begrenzt ist. Zudem spielen speziesspezifische Effekte und die Untersuchungsbedingungen eine wesentliche Rolle, so daß die Resultate der *In-vitro*-Untersuchungen häufig widersprüchlich sind [24].

Bei *In-vitro*-Untersuchungen mit glatten Muskelzellen der Aorta von Ratte und Mensch zeigten sich jedoch eindeutige Unterschiede zwischen den verschiedenen Gestagenen hinsichtlich ihrer direkten Wirkung auf die Funktion der Arterienwand. Gestagene mit einer gewissen Bindungsaffinität zum Glukokortikoidrezeptor wie MPA, Gestoden oder 3-Ketodesogestrel stimulierten bereits in sehr niedrigen Konzentrationen die Expression des Thrombinrezeptors und infolgedessen die thrombininduzierte Synthese des Tissue-factors. Dagegen hatten Norethisteron, Levonorgestrel und Norgestimat, die nicht am Glukokortikoidrezeptor binden, keinen Effekt [43]. Die durch Thrombin ausgelöste Aktivierung des Thrombinrezeptors, der auf der Oberfläche von Endothel- und glatten Muskelzellen, Thrombozyten und Makrophagen lokalisiert ist, spielt eine zentrale Rolle bei der Atherosklerose, dem Herzinfarkt und bei Thrombosen. Deshalb könnte bei disponierten Patientinnen mit Gefäßschäden eine durch den leichten glukokortikoiden Effekt des MPA in der Gefäßwand ausgelöste Hochregulierung des Thrombinrezeptors und der extrinsischen Gerinnungsaktivität an den in der HERS- und WHI-Studie aufgetretenen kardiovaskulären Ereignissen beteiligt gewesen sein. Möglicherweise wäre dies mit Gestagenen ohne Affinität zum Glukokortikoidrezeptor in diesem Ausmaß nicht beobachtet worden.

Fazit

Die Rolle der Gestagene bei der Entstehung unerwünschter Nebenwirkungen, die unter der Behandlung mit oralen Kontrazeptiva oder Hormonsubstitutionspräparaten auftreten, ist bisher weitgehend unterschätzt worden, da man für die meisten Komplikationen der Estrogenkomponente eine kausale Rolle zuschrieb. Die bisher vorliegenden experimentellen, tierexperimentellen, klinischen und epidemiologischen Erkenntnisse, insbesondere die Ergebnisse der WHI-Studie, lassen den Schluß zu, daß Gestagene bei der Entwicklung des Mammakarzinoms aufgrund ihres ausgeprägten proliferativen Effekts wesentlich zum Wachstum eines okkulten Brusttumors beitragen können, wobei den Estrogenen eher eine permissive Rolle zukommt. Es ist bisher nicht geklärt, ob es dabei Unterschiede zwischen den Gestagenen gibt. Hinsichtlich der kardiovaskulären und vaskulären Komplikationen treten Gestagene in vielen Bereichen als Antagonisten der Estrogene in Erscheinung und können deren günstigen Effekt auf die Arterien beeinträchtigen oder aufheben. Dabei ist mit Unterschieden zwischen den verschiedenen Gestagenen zu rechnen; allerdings fehlen dazu weitergehende systematische Untersuchungen.

Literatur

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 321–33.
2. Kuhl H. Kardiovaskuläre Protektion durch Estrogen/Gestagen-Substitution. *Deutsches Ärzteblatt* 1996; 93: A1116–A1110.
3. Grodstein F, Manson JAE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933–41.
4. Grodstein F, Manson JAE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1–8.

5. Herrington DM, Espeland MA, Crouse JR, Robertson J, Riley WA, McBurnie MA, Burke GL. Estrogen replacement and brachial artery flow-mediated vasodilatation in older women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1955–61.
6. Clarkson TB. The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? *Int J Fertil* 2002; 47: 61–8.
7. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522–9.
8. Roger VL, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, Belau PG, Kottke TE, Frye RL, Bailey KR, Jacobsen SJ. Time trends in the prevalence of atherosclerosis: a population-based autopsy study. *Am J Med* 2001; 110: 267–73.
9. Kleerekoper M. Lessons from the skeleton: was the Women's Health Initiative (WHI) a primary prevention trial? *Osteoporosis Int* 2002; 13: 685–7.
10. Kuhl H. Sind Estrogene Karzinogene? *J Menopause* 2002; 9 (2): 19–28.
11. Liehr JG. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocr Rev* 2000; 21: 40–54.
12. 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.
13. Anderson TJ, Ferguson DJP, Raab GM. Cell turnover in the "resting" human breast: influence of parity, contraceptive pill, age and laterality. *Br J Cancer* 1982; 46: 376–82.
14. Menard S, Casalini P, Agresti R, Pilotti S, Balsari A. Proliferation of breast carcinoma during menstrual phases. *Lancet* 1998; 352: 148–9.
15. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4559–65.
16. Cline JM, Soderqvist G, von Scoultz E, Skoog L, von Scoultz B. Effects of hormone replacement therapy on the mammary gland of surgically postmenopausal cynomolgus macaques. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 93–100.
17. Zhou J, Ng S, Adesanya-Famuyiwa O, Anderson K, Bondy CA. Testosterone inhibits estrogen-induced mammary epithelial proliferation and suppresses estrogen receptor expression. *FASEB J* 2000; 14: 1725–30.
18. Schoonen WGEJ, Deckers GH, de Gooijer ME, de Ries R, Kloosterboer HJ. Hormonal properties of norethisterone, 7alpha-methyl-norethisterone and their derivatives. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2000; 74: 213–22.
19. Wiegatz I, Sanger N, Kuhl H. Formation of 7alpha-methyl-ethinyl estradiol during treatment with tibolone. *Menopause* 2002; 9: 293–5.
20. Bodine PVN, Harris HA, Lyttle CR, Komm BS. Estrogenic effects of 7alpha-methyl-17alpha-ethynylestradiol: a newly discovered tibolone metabolite. *Steroids* 2002; 67: 681–6.
21. Kuhl H. Hormonsubstitution und Mammakarzinomrisiko: Haben Gestagene einen protektiven Effekt? *Frauenarzt* 1998; 39: 938–41.
22. 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 heart disease in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 605–52.
23. Kuhl H. Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution. 2. Aufl. UNI-MED Verlag, Bremen, 2001; 117–37.
24. Kuhl H. Gefaeffekte von Gestagenen–Biochemie versus Epidemiologie. *Zbl Gynakologie* 1999; 121: 67–78.
25. Humphrey LL, Chan BKS, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137: 273–84.
26. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT Atherosclerosis Study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1056–62.
27. Collins P, Flather M, Lees B, Mister R, Prouder AJ, Stevenson JC. The women's hormone intervention secondary prevention (WHISP) pilot study. Session "Late Breaking News", 10th World Congress on the Menopause. Berlin 10.–14. Juni 2002.
28. Angerer P, Stork S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis. A randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 262–8.
29. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939–53.
30. Espeland MA, Applegate W, Furberg CD, Lefkowitz D, Rice L, Hunnigake D. Estrogen replacement therapy and progression of intimal-medial thickness in the carotid arteries of postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 1011–9.
31. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 217–21.
32. Clarkson TB, Anthony MS, Wagner JD. A comparison of tibolone and conjugated equine estrogens. Effects on coronary artery atherosclerosis and bone density of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5396–404.
33. Clarkson TB, Shively CA, Morgan TM, Koritnik DR, Adams MR, Kaplan JR. Oral contraceptives and coronary artery atherosclerosis of cynomolgus monkeys. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 217–22.
34. Wagner JD, Adams MR, Schwenke DC, Clarkson TB. Oral contraceptive treatment decreases arterial low density lipoprotein degradation in female cynomolgus monkeys. *Circulation Res* 1993; 72: 1300–7.
35. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, Koritnik DR, Parks JS, Wolfe MS, Clarkson TB. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 1051–7.
36. Williams JK, Honore EK, Washburn SA, Clarkson TB. Effects of hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic coronary arteries in cynomolgus monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1757–61.
37. Miyagawa K, Rosch J, Stanczyk F, Hermsmeyer K. Medroxyprogesterone interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. *Nature Med* 1997; 3: 324–7.
38. Williams JK, Adams MR, Herrington DM, Clarkson TB. Short-term administration of estrogen and vascular responses of atherosclerotic coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 452–7.
39. Williams JK, Cline JM, Honore EK, Delansorne R, Paris J. Coadministration of norgestrel acetate does not diminish the beneficial effects of estradiol on coronary artery dilator response in nonhuman primates (macaca fascicularis). *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1288–94.
40. Haarbo J, Leth-Espensen P, Stender S, Christiansen C. Estrogen monotherapy and combined estrogen-progesterone replacement therapy attenuate aortic accumulation of cholesterol in ovariectomized cholesterol-fed rabbits. *J Clin Invest* 1991; 87: 1274–9.
41. Sanjuan A, Castelo-Branco C, Vicente JJ et al. Cyproterone acetate could counteract the benefits of estradiol valerate in oophorectomized cholesterol-fed rabbits. *Menopause* 2002; 9: 282–7.
42. Alexandersen P, Haarbo J, Sandholdt I, Shalmi M, Lawaetz H, Christiansen C. Norethindrone acetate enhances the antiatherogenic effect of 17β-estradiol. A secondary prevention study of aortic atherosclerosis in ovariectomized cholesterol-fed rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 902–7.
43. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression. Role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104: 2826–31.



Prof. Dr. Herbert Kuhl

Geboren 1940 in Aschaffenburg. Von 1961 bis 1967 Studium der Chemie und Biochemie an der Universität Frankfurt. 1972 Promotion im Fachbereich Biochemie und Pharmazie ebendort. 1977 Habilitation im Fachbereich Humanmedizin der Universität Frankfurt für das Fach Experimentelle Endokrinologie. Seit 1981 Universitätsprofessor an der Universitäts-Frauenklinik in Frankfurt. Prof. Kuhl veröffentlichte bisher zahlreiche Original- und Übersichtsarbeiten und mehrere wissenschaftliche Bücher. Er ist Mitglied vieler in- und ausländischer Gesellschaften und Träger verschiedener wissenschaftlicher Auszeichnungen.

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](#)