

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

BITZER J

*Kongreßbericht: IMS in Buenos Aires und EMAS in Istanbul -
Kritische Standortbestimmung und neue Ausblicke*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2006; 16 (4) (Ausgabe
für Österreich), 24-29*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2006; 16 (4) (Ausgabe
für Schweiz), 34-41*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

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

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

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



J. Bitzer

IMS IN BUENOS AIRES UND EMAS IN ISTANBUL – KRITISCHE STANDORT- BESTIMMUNG UND NEUE AUSBLICKE

Die WHI und Million Women Study (MWS) haben zu erheblichen Verunsicherungen bei Patientinnen und Ärzten darüber geführt, welche Bedeutung hormonale (Ersatz-) Therapien für die medizinische Betreuung von Frauen um und nach der Menopause haben und welcher präventive Nutzen bzw. welche gesundheitlichen Risiken mittel- und langfristig mit diesen Therapien verbunden sind. Auf zwei großen Kongressen wurde daher versucht, eine Standortbestimmung zu diesen Fragen zu machen und einerseits die bisherigen Studien und Meinungen einer kritischen Analyse zu unterziehen, sowie andererseits neue Ergebnisse vorzustellen und Fragen anzuregen.

Im Rahmen des 11. Weltkongresses der Internationalen Menopause-Gesellschaft fand ein Satellitensymposium der Firma Besins Int. statt, in dem erörtert wurde, welche der zahlreichen Studien zur Hormonersatztherapie (HT) bei menopausalen Frauen eine evidenzbasierte Grundlage für die tägliche Praxis bilden könnten. Einen weiteren Schwerpunkt des Symposiums bildete die Frage, inwiefern sich die in der HT eingesetzten Präparate und ihre Dosierungen im Hinblick auf Wirkung, bzw. Nebenwirkung und Risiko unterscheiden.

HT UND DIE WHI STUDIE: KRITISCHE BETRACHTUNGEN UND VERGLEICHE

Zunächst befaßte sich **Prof. Simon** aus Philadelphia (USA) mit der WHI- (Women's health initiative) Studie und den dazu zahlreich geführten Diskussionen: Prof. Simon stellte zunächst klar, daß sowohl Metaanalysen als auch Kohortenstudien keine signifikante Risikoerhöhung für Brustkrebs nach einer HT ergeben hätten. So zeigten Bush et al. in einer Metaanalyse, in der 40 verschiedene Studien aus den Jahren 1975–2000 zur Korrelation einer HT und Entwicklung von Brustkrebs eingeschlossen wurden, daß keine eindeutige Risikoerhöhung vorläge [1]. Diese Ergebnisse stehen, so Prof. Simon, im Einklang mit der Nurses Health Study (NHS), in der insgesamt ein positiver Effekt auf die Gesundheit von Patientinnen unter einer HT beobachtet wurde [2]. Im Gegensatz dazu zeigte jedoch die WHI-Studie einen negativen Effekt der HT auf die Gesundheit der Patientinnen.

Es ist allgemein bekannt, daß die WHI-Studie die Zielsetzung gehabt hatte, die präventive Wirkung der HT auf kardiovaskuläre Erkrankungen zu untersuchen. Hierzu sei jedoch das Patientinnenkollektiv nicht geeignet gewesen, da der Anteil an Frauen über 60–69 Jahre ca. 45 % betrug und der zwischen 70 und 79 Jahren ca. 21 %. Im Vergleich dazu betrug das Alter der Patientinnen in der NHS bei Studieneintritt 30–55 Jahre [2]. Prof. Simon kritisierte, daß der BMI der Patientinnen der WHI-Studie zudem sehr hoch gewesen sei (25–29 kg/m²; bzw. > 30 kg/m²) und ein großer Anteil der Patientinnen geraucht habe (38 %), bzw. zum Zeitpunkt der Studie rauchte. Es beständen gehäuft Begleiterkrankungen, wie Diabetes (4,4 %) und Hypertonie (36 %).

Außerdem sei zu bedenken, daß 40,5 % der Ärzte in dem HT-Kollektiv „unblinded“ war, gegenüber 6,8 % in der Placebogruppe. 42 % der Patientinnen aus der HT-Gruppe, bzw. 38 % in der Placebogruppe brachen die Teilnahme an der Untersuchung vor 5,2 Jahren ab.

Zudem beständen Mängel in der statistischen Auswertung: Es wurden zum Beispiel zunächst keine statistischen Korrekturen bei Mehrfachtests durchgeführt. Bei der statistischen Auswertung fokussierte man sich zunächst nur auf die Gesamtkonfidenzintervalle, ohne daß mit der notwendigen Korrektur bei Mehrfach-Outcomes eine Angleichung vorgenommen wurde. Wird diese Korrektur vorgenommen, so zeigen die angepaßten Konfidenzintervalle im Bereich der Herz-Kreislaufkrankungen keine eindeutige Signifikanz, bis auf die thromboembolischen Erkrankungen. Dies trifft auch auf die Brustkrebserkrankungen zu. Ein weiteres Problem ist der vorzeitige Abbruch der Studie; dies bedeutet immer einen möglichen Verlust von relevanten Befunden, da das Studiendesign aus statistischer Sicht auf fünf Jahre angelegt war.

Prof. Simon kritisierte zudem heftig die überzogene Darstellung und Interpretation der Daten und stellte hierzu die absoluten Risiken den in den Schlagzeilen veröffentlichten relativen Risiken gegenüber: So seien auf 10.000 Frauen pro Jahr 8 zusätzliche Fälle an koronarer Herzkrankung, bzw. 6 zusätzliche Schlaganfälle beobachtet worden; in den Schlagzeilen wird daraus eine (relative) Risikoerhöhung von 29 %, bzw. 41 %. Dem absoluten Risiko für eine Brustkrebserkrankung aufgrund einer HT mit 8 zusätzlichen Fällen auf 10.000 Frauen

pro Jahr stände die Schlagzeile mit einer Risikoerhöhung von 26 % gegenüber. Die 18 zusätzlichen Fälle thromboembolischer Ereignisse auf 10.000 Patientinnen pro Jahr wurden in den Schlagzeilen mit einer Erhöhung des Risikos um 100 % übersetzt.

Von besonderer Bedeutung ist dabei, daß keine erhöhte Mortalität zwischen HT- und Kontrollgruppe festzustellen war, dieser Befund aber kaum Beachtung fand. Dieser Tatsache steht z. B. gegenüber, daß in den USA jährlich 16.500 Patienten an den Folgen gastrointestinaler Blutungen durch nichtsteroidale, antiinflammatorische Substanzen (NSAIDs), vielfach als OTC-Präparate erhältlich, sterben [3].

Simon gab außerdem zu bedenken, daß gängige, in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen vielfach verwendete Substanzen, Nebenwirkungen zeigen: So führe die Einnahme der „Beta-Blocker“ pro 10.000 Patienten in 60 Fällen zu depressiven Symptomen, in 180 Fällen zu chronischer Müdigkeit und in 50 Fällen zu sexueller Dysfunktion [4].

Prof. Simon appellierte, die Nachuntersuchungen zur WHI Studie zu beachten: So sei die kardiovaskuläre Morbidität von Frauen zwischen 50–55 Jahren unter einer HT in der WHI nicht erhöht gewesen. Diese Beobachtung stehe im Einklang mit der Vermutung, daß die Östrogen-therapie zur Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen geeignet sei, sofern die Therapie zum richtigen Zeitpunkt begonnen wird (siehe hierzu [5]). Weiterhin sei für die Frauen, die vor Eintritt in die Studie keine Hormone eingenommen hatten, kein erhöhtes Brustkrebsrisiko festgestellt worden.

Die Gewichtung der Risiken einer HT sei nach Meinung von Prof. Simon außerdem falsch: Osteoporotische Frakturen, denen durch eine HT vorgebeugt werden könnte, seien 3 x häufiger als Herzinfarkte, 6 x häufiger als Schlaganfälle und 8 x häufiger als Brustkrebs. Die Darmkrebsmortalität sei größer als die Brustkrebsmortalität, so daß die in der WHI-Studie beobachtete Reduzierung des Darmkrebsrisikos mehr Beachtung finden müsse.

Prof. Simon schloß seinen Vortrag mit dem provokanten Vergleich ab, daß die Mortalität in den USA durch Verkehrsunfälle von Frauen im Alter zwischen 55–63 Jahren 1,175 auf 10.000 Frauen betrage. Demgegenüber stände die Beobachtung, daß keine Erhöhung der Mortalität von Frauen im Alter von 63 Jahren nach 5,2 Jahren HT festgestellt wurde.

HT UND KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN: DER WEG IST DAS ZIEL

Im zweiten Vortrag wurden von **Prof. Scarabin** aus Villejuif (F) die unterschiedliche Assoziation oraler und transdermaler Applikation von Östrogenen mit dem Risiko venöser-thromboembolischer Ereignisse (VTEs) erörtert.

Prof. Scarabin beobachtete bereits 1996 erstmals einen Zusammenhang zwischen der oralen Östrogenapplikation und spezifischen Faktoren der Blutgerinnung und Fibrinolyse (wie z. B. dem „prothrombin activation peptide“ 1 + 2 und der Anti-thrombinaktivität) bei postmenopausalen Frauen und vermutete, daß die orale, jedoch nicht die transdermale Östrogen-therapie zu einem erhöhten Risiko venöser-thrombotischer Ereignisse (VTEs) führen würde [6]. Oger et al. faßten in einer späteren Metaanalyse die Ergebnisse zur Assoziation von oraler Östrogen-therapie und Risiko von VTEs zusammen: Sie fanden sowohl in Observationsstudien, als auch in klinischen Interventionsstudien ein RR von 2,3 bzw. 1,7, in beiden Fällen statistisch signifikant [7].

Prof. Scarabin faßte anschließend die Ergebnisse der im Jahre 2003 publizierten ESTHER-Studie (Estrogen and Thromboembolism Risk) zusammen, die den Zusammenhang zwischen der Art der Östrogenapplikation und dem VTE-Risiko untersuchte [8]: Es sei für Patientinnen mit einer oralen Östrogenapplikation ein Odds Ratio von 3,5 im Vergleich zur Kontrollgruppe festzustellen, so Prof. Scarabin. Dieses erhöhte Risiko stehe somit im Einklang mit den vorangegangenen Studien. Im Gegensatz dazu sei jedoch bei der transdermalen Applikation keine signifikante Risikoerhöhung gegenüber der Kontrollgruppe zu beobachten (Odds Ratio 0,9). Weiterhin sei zu beobachten, daß das Risiko für VTEs im ersten Anwendungsjahr von Östrogenen am höchsten sei und sich nach Absetzen wieder normalisiere. Scarabin warnte jedoch, daß eine Kombination aus transdermale Östrogen mit dem Testosteron-derivat Norethindron zu einem erhöhten VTE-Risiko von 3,2 führe. Außerdem würden einige genetische Prädispositionen, wie ein Faktor-V-Leiden, das Risiko für VTEs unter Östrogenbehandlung, ebenso wie ein Übergewicht der Patientin, erhöhen.

Im Anschluß faßte **Frau Prof. Modena** aus Mailand (I) die Risiken einer HT für das kardiovaskuläre, arterielle System zusammen. Im Rahmen ihres Vortrages konzentrierte sie sich auf Parameter des Lipid- und Cholesterinstoffwechsels, die durch verschiedene Hormonersatzpräparate beeinflusst werden.

Prof. Modena führte zunächst aus, daß die prospektive, randomisierte PEPI-Studie (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial) einen positiven Effekt bestimmter HT-Kombinationen auf Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen (u. a. HDL-Cholesterin (HDL-C), LDL-Cholesterin (LDL-C), Triglyzeride, systolischer Blutdruck, Insulin und Fibrinogen) postmenopausaler Frauen gezeigt hätte [9]. Entgegen den Erwartungen konnten jedoch nachfolgende Studien diesen Effekt nicht bestätigen, sondern beschrieben einen ungünstigen Effekt von Hormonbehandlungen auf kardiovaskuläre Ereignisse (HERS/WHI/WEST), vor allem im ersten Anwendungsjahr.

Laut Prof. Modena führe die transdermale Applikation von Östrogenen jedoch nicht zu einer prokoagulatorischen Aktivierung, da kein First-Pass-Effekt des Östrogens vorliege. Außerdem sei keine erhöhte Synthese von Angiotensinogen und VLDL festzustellen. Weiterhin vermutet Prof. Modena, daß durch eine kombinierte kalziumantagonistische und vasodilatatorische Wirkung transdermal applizierten Östrogens eine Minderung von Linksherzhypertrophien erreicht werden könne. Von besonderer Bedeutung sei, daß unter transdermaler Östrogen-therapie eine signifikante Reduktion des C-reaktiven Proteins, einem Marker kardiovaskulärer Risiken, zu beobachten ist. Prof. Modena forderte in Hinblick auf die derzeit geführten Diskussionen über den Nutzen einer HT in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, die kardioprotektive Wirkung von transdermale Östrogen in einer prospektiven, randomisierten Studie systematisch zu untersuchen.

HT UND BRUSTKREBS: DIE E3N-STUDIE

Mit Spannung wurde der Vortrag von **Dr. Clavel-Chapelon**, Villejuif (F), erwartet: Sie präsentierte erste Ergebnisse aus einem Follow-up ihrer im Juni 2005 publizierten

E3N-EPIC-Studie (Étude épidémiologique de femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale) [10]. Die E3N-EPIC-Studie ist eine in Frankreich seit 1990 durchgeführte, prospektive Kohortenstudie und erhebt u. a. Daten zur Hormonersatztherapie von 98997 Frauen der Jahrgänge 1925 bis 1950.

In ihrem Vortrag faßte Dr. Clavel-Chapelon zunächst noch einmal die zwischen den Jahren 1990 und 1997 erhaltenen, bereits publizierten Daten zusammen. Diese wurden an einem Patientinnenkollektiv aus 29.420 Frauen, die in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 5,8 Jahren eine HT erhielten, bzw. an 25.128 Frauen ohne eine HT, erhoben. Folgende signifikante Unterschiede bestanden zwischen den HT-Anwenderinnen und Nichtanwenderinnen: HT-Anwenderinnen hatten im Vergleich zu Nichtanwenderinnen signifikant häufiger eine frühe Menarche und frühe Menopause, mindestens eine Schwangerschaft gehabt, vorangegangene benigne Mammaerkrankungen, kein familiäres Risiko für Mammakarzinome, früher orale Kontrazeptiva eingenommen, prämenopausal ein orales Gestagen verwendet, weniger Gewicht und eine höhere Schulbildung.

Dr. Clavel-Chapelon erklärte, daß für das gesamte Studienkollektiv der HT-Anwenderinnen ein relatives Brustkrebsrisiko von RR = 1,2 beobachtet wurde, das unabhängig von der Einnahmedauer war. Nach Differenzierung zwischen oraler und transdermaler Östrogen-therapie, bzw. zwischen synthetischen und natürlichen Gestagenen wurde jedoch festgestellt, daß das Risiko eines Mammakarzinoms bei einer Kombination aus transdermale Östrogen mit natürlichem, mikronisiertem Progesteron signifikant niedriger ist (RR = 0,9) als bei der Kombination aus transdermale Östrogen mit einem synthetischen Gestagen (RR = 1,4 bzw. 1,5 ($p < 0,001$)).

Im Anschluß stellte Dr. Clavel-Chapelon nun die Daten aus dem Beobachtungszeitraum von 1990 bis 2002 vor. Das Studienkollektiv sei auf 69.647 Frauen angestiegen, der mittlere Beobachtungszeitraum beträgt nun 7,7 Jahre, bei einer mittleren HT-Einnahmedauer von jetzt 5,5 Jahren. Dr. Clavel-Chapelon legte dar, daß das relative Risiko zur Entstehung eines Mammakarzinoms bei HT-Anwenderinnen im Vergleich zu der ersten Analyse auf RR = 1,4 angestiegen sei, mit einem nichtsignifikanten Trend zur Zu-

nahme bei längerer Einnahme. Interessant sei, daß diese Zunahme ausschließlich rezeptorpositive und lobuläre Karzinome betrifft.

Die Einnahme von Östrogenen alleine resultiert in einem relativen Brustkrebsrisiko von $RR = 1,4$, während die Kombination mit natürlichem Progesteron zu einem RR von $1,0$ führt. Im Gegensatz dazu steigt jedoch das relative Risiko bei Kombinationen aus Östrogenen mit Retroprogesteron ($RR = 1,3$) bzw. synthetischen Gestagenen ($RR = 1,8$). Bezüglich der Art des Östrogenapplikation bedeutet dies, daß weiterhin kein erhöhtes Risiko zur Entstehung eines Mammakarzinoms bei einer Kombination von transdermalen Östrogenen mit natürlichem Progesteron zu beobachten ist ($RR = 1,1$).

Dr. Clavel-Chapelon strich heraus, daß ihren Untersuchungen zufolge eine HT zwar das Risiko für bestimmte Brustkrebsarten erhöhe, dies jedoch nicht für alle Formen der HT zu beobachten sei. Das Risiko sei sowohl abhängig von der Applikationsart des Östrogens und von der Form des eingesetzten Gestagens, wie auch von der Dauer der HT. Dr. Clavel-Chapelon kam zu dem Schluß, daß die Kombination von transdermalen Östrogenen mit mikronisiertem Progesteron bezüglich des Brustkrebsrisikos vorteilhafter sei, als eine Kombination mit synthetischen Gestagenen.

Diese Themen wurden beim EMAS-Kongreß in Istanbul vertieft. Dabei zeigten sich zwei Schwerpunkte:

KARDIOVASKULÄRE PROTEKTION DER HRT UND DAS „WINDOW OF OPPORTUNITY“

Verschiedene Vorträge nahmen zu den neuen Publikationen über die kardiovaskulären Wirkungen der HT Stellung. Zunächst interpretierte **Prof. Skouby** aus Dänemark die Publikation von Hsia et al. zum Thema „Conjugated equine estrogens and coronary heart disease“ [11]. Es handelt sich in dieser Arbeit um eine weitere Auswertung der WHI-Daten. Dabei wurden die kardiovaskulären Ereignisse bei 10.739 hysterektomierten Frauen analysiert, welche in zwei Gruppen randomisiert aufgeteilt wurden (Gruppe 1 = 5310

Frauen erhielten 0,625 mg konjugierte Östrogene; Gruppe 2 = 5.429 Frauen erhielten Placebo). Die Frauen waren zwischen 50 und 79 Jahren alt, mittleres Alter 63,3 Jahre. Zu Beginn der Untersuchung fanden sich in diesem Kollektiv folgende kardiovaskuläre Befunde: 30,1 % hatten eine behandelte Hypertonie, 10,3 % eine unbehandelte Hypertonie, 7,7 % hatten einen Diabetes, 15,2 % eine Hypercholesterinämie, 10,5 % waren Raucherinnen. Vorangegangene Herzinfarkte wurden von 3,1 % angegeben und koronare Revaskularisationen bei 2,2 % der Patientinnen.

In der behandelten Gruppe fanden sich 201 und in der Placebogruppe 217 koronare Ereignisse. Das bedeutet eine Hazard ratio von 0,95 mit einem nominalen 95 %-Konfidenzintervall von 0,79–1,16. Bei den Frauen von 50–59 Jahren war für Herzinfarkt und koronare Todesfälle die Hazard Ratio 0,63 mit einem nominalen Konfidenzintervall von 0,36–1,08. Es ergibt sich also im Trend eine günstige, protektive Wirkung, die aber nicht statistisch signifikant belegt ist.

Prof. Rosenberg wies darauf hin, daß diese statistisch noch nicht signifikante beobachtete Reduktion des koronaren Risikos um 30 % bei einer längeren Beobachtungszeit mit großer Wahrscheinlichkeit signifikant geworden wäre (aus statistischer Sicht bräuchte man bei einer Power von 80 % eine Studie mit 15.251 Frauen gleichmäßig auf CEE und Placebo verteilt mit einer hohen Compliance).

Jedoch ergab sich eine eventuell interessante Subgruppe: Frauen unter CEE mit erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP) bei Studienbeginn hatten ein höheres kardiovaskuläres Risiko als Frauen mit normalem CRP. Sonst zeigten sich allerdings keine zusätzlichen Risikomarker, bzw. Unterschiede (Lipoproteine, Faktor VIII C, Fibrinogen).

Die zweite neuere Studie ist die von Grodstein et al. im Journal of Womens Health publizierte Arbeit „Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation, 2006“, die ebenfalls in verschiedenen Vorträgen kommentiert wurde [12]. Die Nurses' Health Study wurde 1976 begonnen und schloß 121.700 amerikanische Krankenschwestern ein, die halbjährig einen Fragebogen auszufüllen hatten, mit denen Daten zur Lebensführung, Menopause, Hormonthe-

rapie, Medikamenten etc. und zu aufgetretenen Erkrankungen und gesundheitlichen Problemen erhoben wurden. Godstein et al. analysierten die von 1976 bis zum 1. Juni 2000 eingegangenen Fragebögen bezüglich nichttödlichem Herzinfarkt und tödlichem Herzinfarkt. Die zugehörigen Krankenakten wurden ebenfalls untersucht und man beschränkte sich nicht auf den Totenschein bei der Sicherung der Diagnose eines koronar bedingten Todesfalles.

In einer ersten Analyse wurden die Daten von denjenigen Frauen, die ohne eine vorhergehend bekannte Herzerkrankung einen Herzinfarkt in der Zeit zwischen 1976 und 2000 erlitten hatten, ausgewertet. 795 erkrankte Frauen, einem Beobachtungszeitraum von 429.032 Jahren entsprechend, hatten nie Hormone verwendet; 225 erkrankte Frauen, einem Beobachtungszeitraum von 206.383 Jahren entsprechend, hatten Östrogen allein und 112 (Beobachtungszeitraum 118.735 Jahre) hatten Östrogen kombiniert mit Gestagen eingenommen. Diese erste Analyse ergab bei statistischer Berücksichtigung bekannter Risikofaktoren ein relatives Risiko von $RR = 0,71$ [KI 0,61–0,83] für Östrogen allein und $RR = 0,68$ [KI 0,55–0,83] für Östrogen/Gestagen-Kombination. Selbst bei Einschluß von Frauen mit vorbestehender koronarer Erkrankung fand sich eine Minderung des relativen Risikos.

Von besonderer Bedeutung war der Befund, daß Frauen, welche die HT zeitlich nahe an der Menopause begannen, den deutlichsten Nutzen davon trugen: $RR = 0,66$ (95 % KI 0,54–0,80) für Östrogen allein und $RR = 0,72$ (95 % KI 0,56–0,92) für Östrogen/Gestagen-Kombination. Selbst bei Frauen, welche eher der Altersgruppe in der WHI entsprachen, wurden bei einem Beginn der HT innerhalb 10 Jahren nach der Menopause keine erhöhten Herzinfarktrisiken gefunden. Bei Frauen über 60 Jahren fanden die Autoren ein RR von 1,07 (95 % KI von 0,65–1,38) bei Östrogen allein und einen möglichen, statistisch aber nicht signifikanten, protektiven Effekt bei kombinierter HT ($RR = 0,65$ [95 % KI 0,31–1,38]).

Prof. Rosenberg kommentierte diese Ergebnisse folgendermaßen: Insgesamt wurde also in der NHS auch bei den Frauen in der Altersgruppe der WHI keine signifikante kardiovaskuläre Risikoerhöhung gefunden. Dieses im Gegensatz zur WHI stehende Ergebnis könnte damit zusam-

menhängen, daß in der WHI 87% der Frauen mit koronaren Ereignissen erst mindestens 10 Jahre nach der Menopause mit CEE begonnen hatten, während in der NHS die meisten Frauen die CEE-Einnahme frühzeitig nach der Menopause begannen. Dies steht im Einklang mit dem wichtigen Befund, daß man, ähnlich wie bei der Auswertung der WHI-Daten, in der NHS eine 30%-ige Risikoreduktion für koronare Ereignisse bei den Frauen fand, bei denen die Östrogengabe oder Östrogen/Gestagen-Kombination im Alter zwischen 50 und 60 Jahren begonnen worden war.

Aus den Studien von Hsia et al. und Grodstein et al. kann man demzufolge entnehmen, daß es zunehmend Hinweise darauf gibt, daß für Frauen in der Altersgruppe von 50–60 Jahren die HT einen protektiven Effekt bezüglich koronarer Erkrankungen ausüben kann.

Einen weiteren Versuch der Differenzierung von Nutzen und Risiken der HT zur Prävention koronarer Erkrankungen stellt die dänische Kohortenstudie dar, die von **Ellen Lokkegaard** vorgestellt wurde. Es handelt sich um eine nationale Kohorte von 693.710 Frauen im Alter von 51–69 Jahren, die von 1995 bis 2001 beobachtet wurden und bei denen keine Herz- oder Krebserkrankungen bekannt waren. In Dänemark werden die HT-Verschreibungen täglich registriert. Gleichzeitig besteht ein nationales Melderegister für alle aufgetretenen Herzerkrankungen mit den dazugehörigen Informationen zu Risiken etc. Mit Hilfe einer Poisson Regressionsanalyse ließen sich die auf verschiedenen HT-Formen bezogenen relativen Risiken berechnen. Dabei ergaben sich andere Ergebnisse, als in den WHI- und NHS-Studien. Sie fanden ein relatives Risiko bei HT-Anwenderinnen versus Nichtanwenderinnen für Herzinfarkt in der Altersgruppe von 51–54 Jahren von $RR = 1,25$ ($1,02$ – $1,52$), die korrespondierenden RR-Werte für 55–59, 60–64, 65–69 Jahre alte Frauen waren $RR = 0,90$ ($0,77$ – $1,06$), $RR = 1,02$ ($0,89$ – $1,18$), $RR = 0,87$ ($0,75$ – $1,01$). Das höchste Risiko fand sich bei der kontinuierlich kombinierten Therapie in allen Altersgruppen, während die zyklische Einnahme kein erhöhtes Risiko erbrachte. Keine Korrelation fand sich mit dem Gestagentyp oder der Östrogendosis, wobei tendenziell ein geringeres Risiko bei transdermaler Gabe beobachtet wurde.

HRT UND MAMMAKARZINOM

Die zweite große Themengruppe galt auch auf diesem Kongreß dem Zusammenhang von HRT und Mammakarzinom. Dazu gab es einige Beiträge aus der Grundlagenforschung bezüglich der möglichen kanzerogenen Wirkung von Östrogenen (M. De Bortoli, P. Pujol, A. O. Mueck). Aus der Epidemiologie ist bekannt, daß es einen Zusammenhang zwischen Östrogenexposition und dem Auftreten des Mammakarzinoms gibt. Frühe Menarche, späte Menopause sowie Adipositas in der Postmenopause (Östrogenproduktion im Fettgewebe) erhöhen signifikant das Mammakarzinomrisiko. Die beidseitige Ovariectomie vor dem 40. Lebensjahr reduziert das Mammakarzinomrisiko um 80%. Frauen ohne funktionierende Ovarien haben ein ähnlich niedriges Mammakarzinomrisiko wie Männer.

Welche möglichen Wirkungen der Östrogene könnten diese erhöhten Risiken erklären? **Prof. Mueck** wies darauf hin, daß man zwischen verschiedenen Wirkungsmechanismen unterscheiden muß. Zum einen induzieren Östrogene über den Östrogenrezeptor im Zellkern Mitosen in östrogenabhängigen Zellen. Durch die Zunahme von Mitosen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, daß spontane Replikationsfehler auftreten. Gleichzeitig sind die Möglichkeiten der DNA-Reparatur bei rasch proliferierenden Zellen reduziert. Über diesen Mechanismus können Östrogene als Tumorpromotoren wirken.

Östrogene können aber auch in Zellen, die keine Östrogenrezeptoren exprimieren, maligne Tumoren induzieren. Dabei handelt es sich aber um Wirkungen, die nicht von den Östrogenen selbst, sondern von deren Metaboliten ausgehen. Es konnte gezeigt werden, daß die durch aromatische Ortho-Hydroxylierung entstehenden Katecholöstrogene zu Chinonen weitermetabolisiert werden, welche direkt mit der DNA interagieren können. Dabei werden stabile DNA-Addukte mit geringer mutagener Potenz ausgebildet, sogenannte depurierende Addukte mit Einzelstrangbrüchen, Punktmutationen etc. Diese Östrogenmetaboliten haben also eine schwache genotoxische Potenz in der Zelle. Exprimieren diese Zellen gleichzeitig Östrogenrezeptoren, so kann die mitogene Wirkung der Östrogene die mutagene Wirkung der Metaboliten ver-

stärken und damit werden Östrogene zu potentiellen Karzinogenen. Die Enzyme, welche in der Leber Östrogene zu Katecholöstrogenen metabolisieren, sind neben dem Cytochrom P450 3A vor allem auch das CYP 1B1.

Die Evolution hat nun protektive Mechanismen entwickelt, um dieser schwachen mutagenen bzw. kanzerogenen Potenz der Östrogene entgegenzuwirken. Einerseits werden die Katecholöstrogene in der Leber sehr schnell abgebaut. Andererseits bestehen gewissermaßen „Entgiftungsreaktionen“. Dazu gehört die Aktivität der Katechol-O-Methyltransferase (COMT) welche durch Methyletherbildung aus den „schlechten“ Katecholöstrogenen „gute“ Hydroxyöstradiolmethylether macht, die potente Angiogeneseinhibitoren sind und damit das Wachstum von Tumoren hemmen.

Mit anderen Worten: Die Balance zwischen Katecholöstrogenen und Hydroxyöstradiolmethylether bildenden Prozessen aus Östrogenen hat eine wichtigen Einfluß darauf, ob Östrogene karzinogen oder protektiv wirken. In diesem Zusammenhang könnten Polymorphismen der Schlüsselenzyme CYP 1B1 auf der einen und COMT auf der anderen Seite eine wichtige Rolle bezüglich der Risiken einer Östrogentherapie spielen.

Wenn die Wirkung der Östrogene auf Bildung und Progression eines Mammakarzinoms vor allem von der individuellen Metabolisierung abhängig zu sein scheint, so stellt sich bezüglich der Gestagene aktuell die folgende zentrale Frage: Welche Rolle spielt das natürliche Progesteron auf der einen Seite und die synthetischen Gestagene auf der anderen Seite in der Entstehung des Brustkrebs, bzw. in einer möglichen Protektion?

Zur Differenzierung finden im wesentlichen drei experimentelle Ansatzpunkte Anwendung, die in verschiedenen Vorträgen dargelegt wurden (A. Gompel, H. Franke, C. Campagnoli): Ein erster Erklärungsansatz ist der Einfluß der Gestagene auf die in Brusttumoren aktiven Enzyme der Östradiolsynthese und des Östradiolabbaus. Verschiedene Enzymsysteme regulieren im wesentlichen das lokale Östradiolangebot: Einmal die Aromatase, welche aus androgenen Vorstufen Östradiol bildet, zum anderen die 17-beta-Hydroxydehydrogenase, die schwach wirksames Östron zum stark wirksamen Östradiol reduziert. Östradiol seinerseits

unterliegt der Inaktivierung durch eine Sulfotransferase, welche in einem enzymatischen Gleichgewicht mit der Sulfatase steht, die das inaktivierte Östradiolsulfat wieder in aktives Östradiol rückverwandelt. Verschiedene Gestagene unterscheiden sich in ihrer Wirkung auf die 17-beta-Dehydroxydehydrogenase, die Sulfatase und die Sulfotransferase. Progesteron-ähnliche Gestagene wie Nemegestrol, Dydrogesteron, Promegeston, Medrogeston, Tibolon und Metabolite sowie das natürliche Progesteron haben eine günstige Wirkung auf die die lokale Östradiol-konzentration regulierenden Enzyme: Sie hemmen die Sulfatase und Dehydrogenaseaktivität und steigern die Sulfotransferaseaktivität, wodurch eine lokale antiöstrogene Wirkung erzielt wird.

Ein zweiter Ansatzpunkt der Differenzierung zwischen den verschiedenen gestagenen Substanzen sind die metabolischen Wirkungen. Aus Studien ist bekannt, daß ein metabolischer Schlüsselfaktor für die Risikoerhöhung des Mammakarzinoms die Erhöhung der Insulinresistenz ist. Insulinresistenz, Hyperinsulinämie und erhöhte Blutglukose stellen Risikofaktoren für Brustkrebs dar. Der Mechanismus geht möglicherweise über IGF-1, welches einen proliferativen und antiapoptischen Effekt hat. Niedrige SHBG-Konzentrationen (Sexual Hormon Binding Globuline) stellen einen Risikofaktor für Brustkrebs dar. Insulin und IGF-1 mindern die SHBG-Konzentration und erhöhen damit das freiwerdende Testosteron, welches ev. durch die Aromatase in Östradiol umgewandelt werden kann. Auch hier zeigen sich unterschiedliche Effekte bei den verschiedenen Gestagenen: Gestagene mit androgener Potenz, vor allem Nortestosteronabkömmlinge und etwas weniger MPA, antagonisieren die östrogenbedingte Reduktion des zirkulierenden IGF-1, während Gestagene ohne androgene Partialwirkung und somit auch natürliches Progesteron diesen Effekt nicht aufweisen.

Ein dritter Forschungsansatz für diese Fragen liegt in der gleichzeitigen Untersuchung der proliferativen und der apoptischen Wirkung von Gestagenen in Geweben, die gleichzeitig einer Östrogenexposition ausgesetzt sind. Hier zeigen Untersuchungen von Franke und Mueck, daß MPA und NETA sowie Dienogest die Proliferation von Brustdrüsenzellen stimulieren, während die Apoptose durch Dydrogesteron, Tibolon und natürliches Progesteron gesteigert wird.

Diese Forschungsergebnisse aus der Grundlagenforschung und der experimentellen Labormedizin müssen durch klinisch-epidemiologische Untersuchungen vertieft werden. Ein erster Schritt in diese Richtung wird durch die oben erwähnte E3N-Studie in Frankreich gemacht. Diese Ergebnisse, zusammen mit der Grundlagenforschung, legen es nahe, in weiteren Studien die Hypothese zu überprüfen, daß eine transdermale Östrogengabe kombiniert mit einem natürlichen Progesteron für viele Patientinnen eine vorteilhafte Form der HT darstellt.

Erst unter den Bedingungen des realen Lebens unserer Patientinnen, in denen die verschiedenen Wirkebenen aufeinander treffen, nämlich angeborene Enzymmuster des Östrogenmetabolismus, mitogene und apoptosestimulierende Wirkungen der Metaboliten, indirekte Stoffwechselwirkungen von Gestagenen etc., können wir Fortschritte im Hinblick auf risikomindernde Strategien einer wirksamen Hormonersatztherapie oder Hormontherapie für symptomatische menopausale Patientinnen machen. Dann könnte es uns auch gelingen, den präventiven Aufgaben einer Menopausenmedizin, die auch zum „better aging“ beizutragen hat, gerecht zu werden.

ZUSAMMENFASSUNG

In beiden Kongressen ging es in zahlreichen Vorträgen darum, die Risiken und Nutzen der Hormontherapie um und nach der Menopause zu diskutieren. Dabei zeigten sich zwei Schwerpunkte:

Die detaillierte und kritische Auswertung der beiden großen Studien WHI und Million Women Study zeigt, daß die globale Verurteilung der HT als herzscheidend unbegründet und medizinisch falsch ist. Bei Frauen mit einer Indikation zur HT ohne bestehende kardiovaskuläre Erkrankung darf also davon ausgegangen werden, daß die Behandlung keine Risiken für das Herz-Kreislaufsystem mit sich bringt. Es gibt Hinweise dafür, daß ein frühzeitiger Beginn sogar einen protektiven Effekt haben könnte. Einige Studien legen die Hypothese nahe, daß die transdermale Östrogengabe dabei ein günstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil haben könnte. Diese Hinweise und Hypothesen

müssen jedoch in weiteren Untersuchungen bestätigt werden.

Die leichte Erhöhung des absoluten Brustkrebsrisikos unter kombinierter Östrogen/Gestagenherapie, wie sie in zahlreichen Studien gefunden wird, bedarf weiterhin der genauen Analyse bezüglich der möglichen Bias und Confounders, bzw. der zugrundeliegenden Mechanismen. Drei Befunde sind dabei von besonderer Bedeutung: Zum einen zeigt die Mehrzahl der Studien keine Erhöhung der Brustkrebsmortalität unter HT bzw. einen Rückgang des Risikos nach Absetzen der HT; zum zweiten deutet die Analyse des ET-Armes der WHI darauf hin, daß eine Östrogenbehandlung alleine zu keiner Risikoerhöhung führen würde, bzw. teilweise einen protektiven Effekt ausüben könnte. Zum dritten zeigen einige Studien, daß die unter HT sich entwickelnden Brustkrebskrankungen höhere Differenzierungsgrade und damit eine bessere Prognose haben. Das bedeutet letztlich, daß sich hinter diesen epidemiologischen Zahlen ein klinisch relevantes Problem versteckt: Die auf Brustkrebs bezogene Risikosteigerung, Risikominderung oder Risikoneutralität der HT hängt ab von Merkmalen der Patientin, dem Zeitpunkt des Anwendungsbeginnes und der Anwendungsdauer. Wenn es uns in der Zukunft gelingt, diese 3 Parameter genauer zu definieren, können wir dieses Risiko der Hormontherapie besser einschätzen.

Das dritte Thema bezieht sich auf die Art der HT selbst. Welche Dosierung, welche Applikationsweise und welche Art der Gestagene, bzw. der Gestagenverabreichung, bietet den höchsten Sicherheitsgrad? Nach dem jetzigen Stand sieht es so aus, als ob die transdermale Östrogengabe kombiniert mit einem niedrig dosierten lokalen Gestagen oder einem oralen mikronisierten Progesteron die beste Nutzen/Risiko-Balance mit sich bringen würde. Zwei Einschränkungen müssen dazu gemacht werden: Einerseits bedarf es für eine definitive Aussage weiterer, insbesondere prospektiver, wenn möglich randomisierter, vergleichender Studien, die bis heute fehlen und auch wohl in der Zukunft schwierig durchzuführen sein werden. Andererseits spielen die genannten Unterschiede in der Form der HT für die große Zahl von „low risk“-Frauen (das ist die große Mehrheit) wohl keine entscheidende Rolle.

Literatur:

1. Bush TL et al. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 498–508.
2. Grodstein F et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933–41.
3. Singh et al. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective – 1997. *Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System. J Rheumatol* 1998; 51 (suppl): 8–16.
4. Ko DT et al. Beta-Blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 351–7.
5. Nabel EG et al. Coronary heart disease in women – an ounce of prevention. *N Engl J Med* 2000; 343: 572–4.
6. Scarabin PY et al. Effects of oral and transdermal estrogen/ progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal woman. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1998; 17: 3071–8.
7. Oger E et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1671–6.
8. Scarabin PY et al. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–32.
9. The 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.
10. Fournier A et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448–54.
11. Hsia J et al. Conjugated equine estrogens and peripheral arterial disease risk: the Women's Health Initiative. *Am Heart J* 2006; 152: 170–6.
12. Grodstein et al. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since Menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 15: 35–44.

Korrespondenzadresse:

*Prof. Dr. med. Johannes Bitzer
Universitätsspital Basel, Frauenklinik
Abteilungsleiter Gyn. Sozialmedizin und
Psychosomatik
CH-4031 Basel, Spitalstraße 21
E-mail: JBitzer@uhbs.ch*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)