

Hormonsubstitution höchstens bis 55?

Eine Stellungnahme zur aktuellen «Zeitpunkt-Hypothese» des Anwendungsbeginns

Experimentelle und Beobachtungsstudien sprechen dafür, dass eine Hormonersatztherapie (HRT), bei Frauen um die Menopause herum begonnen, einer Atherosklerose vorbeugt. Ein späterer Beginn, wenn bereits Gefäßläsionen bestehen, kann eher schaden, so die Folgerungen aus der WHI, HERS und weiteren Studien. Zwei neue HRT-Studien untersuchen gegenwärtig die «Zeitpunkt-Hypothese». Frau Priv.-Doz. Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Universitätsklinik Köln, gibt Auskunft zu den Hintergründen.

INTERVIEW MIT IOANNA GOUNI-BERTHOLD



Priv.-Doz. Dr. Ioanna Gouni-Berthold, Medizinische Klinik II und Poliklinik für Innere Medizin der Universität zu Köln

Gynäkologie: *Frau Dr. Gouni-Berthold, seit den eklatanten Ergebnissen der WHI-Studie mit vermehrten Herzinfarkt- und Brustkrebsfällen in der Verumgruppe und den heissen öffentlichen Diskussionen in der Folgezeit ist es um die HRT ruhiger geworden. In der Schweiz wird heute eine postmenopausale Hormonsubstitution im Einzelfall bei starken klimakterischen Symptomen und hohem Osteoporoserisiko noch empfohlen, nicht aber zur kardiovaskulären Prävention. Was ist zurzeit die Fragestellung in Bezug auf die Gefässprotektion?*

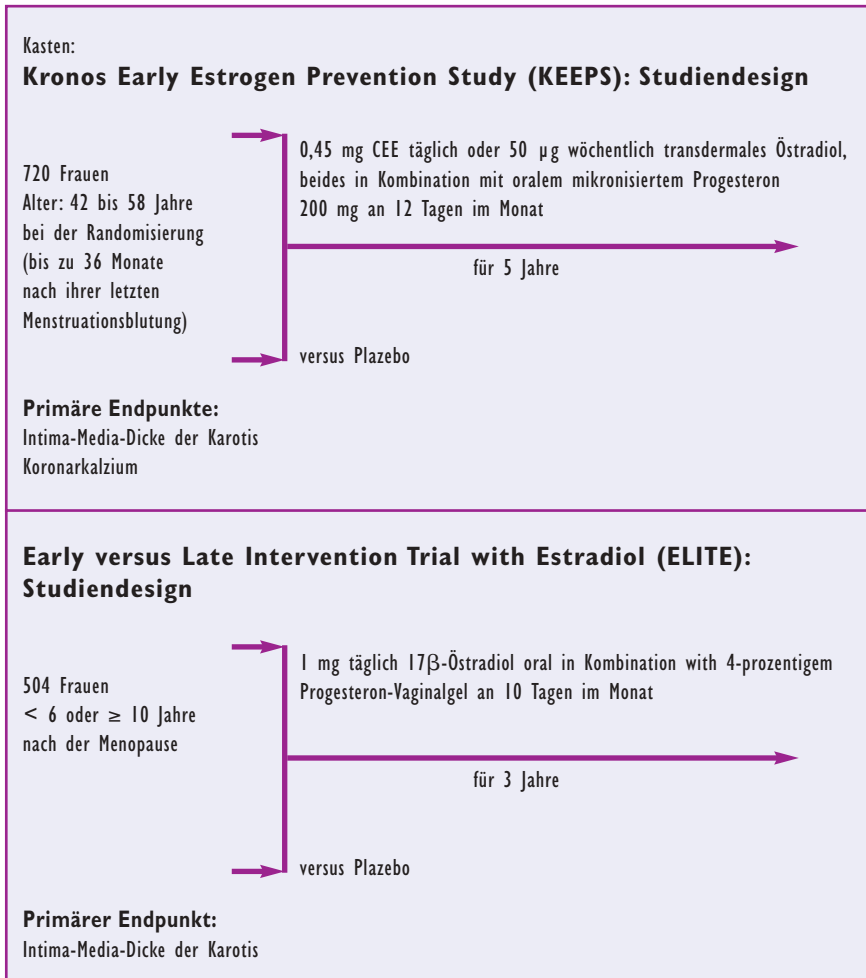
Priv.-Doz. Dr. Ioanna Gouni-Berthold: Es stimmt, dass nach gegenwärtigem Wissensstand die HRT offiziell bei schweren klimakterischen Beschwerden – und für die kürzest mögliche Dauer – indiziert ist, und nicht zur Krankheitsprävention. Das Problem ist aber, dass die Ergebnisse der WHI-Studie nicht auf alle Frauen und auf alle Östrogen- und Progesteronpräparate extrapoliert werden können. Beispielsweise war das Durchschnittsalter der Frauen in der WHI-Studie 63 Jahre. In den Beobachtungsstudien, welche in der ganz überwiegenden Mehrheit kardioprotektive Wirkungen gezeigt haben, waren die Teilnehmerinnen wesentlich jünger (in der Nurses Health Study, welche eine 40-prozentige Reduktion des KHK-Risikos unter der HRT ergab, lag das Durchschnittsalter bei 57 Jahren). Die WHI-Studie war statistisch nicht aussagekräftig genug, um einen signifikanten Effekt bei den jüngeren postmenopausalen Frauen zu zeigen, da sie

nur 2029 Frauen in der 50- bis 54-jährigen und 3493 in der 55- bis 59-jährigen Gruppe einschloss. Das ist jedoch genau die Zielgruppe, die im Alltag nach der Hormonsubstitution verlangt.

Zur Klärung der Wirkung der in der frühen Postmenopause gegebenen HRT sind aktuell zwei Studien in den USA begonnen worden, nämlich KEEPS und ELITE (vgl. Kasten), welche 2010 respektive 2009 abgeschlossen werden. Bis dahin wird die HRT nach individuellen Kriterien verordnet, basierend auf dem Alter der Frau, der Schwere ihrer klimakterischen Beschwerden und den bestehenden Risikofaktoren – sowie natürlich, nachdem die Patientin über die gegenwärtig bekannten Pros und Kontras der Behandlung informiert worden ist.

Welche Studien und welche Ergebnisse im Besonderen unterstützen die Hypothese, dass ein früher Beginn einer Hormonsubstitution gefässprotektiv wirkt?

Gouni-Berthold: Zunächst haben Tierstudien mit dieser Fragestellung eindruckliche Ergebnisse gebracht. Zum Beispiel zeigte Clarkson (Int. J. Fertil., 2002), dass eine Koronaratherosklerose bei Affen um etwa 70 Prozent reduziert wird (verglichen mit unbehandelten Kontrollen), wenn die Östrogensubstitution mit Beginn der Menopause einsetzt. Andererseits: Wenn die HRT erst zwei Jahre später begonnen wird (was sechs Menschenjahren entspricht), entsteht keine günstige antiatherosklerotische Wirkung. In einer neueren Studie von Akhrass et al. (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003) wurde zudem die Wechselbeziehung von HRT und Koronaratherosklerose bewertet, indem bei 2213 Frauen der Kalziumwert der Koronararterien bestimmt wurde. Das Durchschnittsalter der HRT-Anwenderinnen betrug 59 Jahre und die Einnahmedauer neun Jahre; somit hatte also



Hormon-Konzentrationen durch HRT in der frühen Postmenopause können die endotheliale Dysfunktion, welche vorliegt, bevor sich fortgeschrittene atherosklerotische Läsionen entwickelt haben, verbessern oder umkehren. Bei fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsionen besteht jedoch im Vergleich zu Anfangs-

... und kehrt sich ins Gegenteil um, wenn die Hormontherapie mehrere Jahre nach der Menopause begonnen wird. »»

stadien eine unterschiedliche zelluläre Biologie, bei der ein anderes Substrat entsteht. Bei Beginn einer HRT-Einnahme erst in der fortgeschrittenen Postmenopause ist dieses sehr empfindlich für entzündliche und hämostatische Prozesse.

Zum Risikoprofil: Welchen Frauen würde eine früh einsetzende HRT deutlich nützen, in welchen Situationen wäre von der HRT eher abzuraten?

Gouni-Berthold: Die aktuellen Daten zeigen, dass Frauen mit bereits bestehender KHK nicht von einer HRT profitieren, sondern im Gegenteil Schaden erleiden. Dagegen könnte die HRT Frauen, deren Menopause höchstens sechs Jahre zurückliegt und die sonst gesund sind, gesundheitlichen Nutzen bringen.

Ab welchem Zeitpunkt sollte der «Zeitpunkt-Hypothese» nach mit der Hormongabe begonnen werden? Wie lange wäre die optimale Einnahmedauer?

Gouni-Berthold: Nach der «Zeitpunkt-Hypothese» sollte die HRT so früh wie möglich, am besten sofort nach der Menopause, beginnen. Die optimale Anwendungsdauer kann aufgrund der derzeit vorliegenden Daten nicht sicher festgelegt werden. Nach etwa vier Einnahmejahren stieg in der WHI-Studie das Brustkrebsrisiko (im Östrogen-plus-Progesteron-Studienarm, aber nicht im «Estrogen-only-Arm»). Die Behandlungsdauer wird festgelegt, wenn wir die Ergebnisse der KEEPS- und ELITE-Studie haben (dort wird 5 bzw. 3 Jahre lang behandelt). Bis dahin wird empfohlen, die

die Therapie kurz nach der Menopause begonnen. Die HRT-Anwendung bei den jüngeren postmenopausalen Frauen war signifikant mit der Verringerung der Koronararterienverkalkung assoziiert, was auf den Schutz vor koronarer Atherosklerose durch die HRT schließen lässt. Schliesslich die WHI-Studie: Nachdem die KHK-Risikofaktoren unter HRT respek-

im Alter von unter zehn Jahren seit der Menopause brachte eine Hazard Ratio (HR) für kardiale Ereignisse von 0,89; 10 bis 19 Jahre danach eine HR von 1,22 und mehr als 20 Jahre nach der Menopause eine HR von 1,71. Ein ähnlicher Trend wurde im Östrogen-only-Arm der WHI-Studie festgestellt. Dort war das relative KHK-Risiko tendenziell aber geringer (Alter: 50 bis 59 Jahre: HR 0,56; 60 bis 69 Jahre: HR 0,92 und 70 bis 79 Jahre: HR 1,04). Wahrscheinlich geht die potenziell günstige Gefässwirkung der HRT bei den jüngeren postmenopausalen Frauen in den späteren Jahren verloren und kehrt sich ins Gegenteil um, wenn die Hormontherapie mehrere Jahre nach der Menopause begonnen wird.

«Wahrscheinlich geht die potenziell günstige Gefässwirkung der HRT bei den jüngeren postmenopausalen Frauen in den späteren Jahren verloren ...

tive Plazebo im Hinblick auf den Einnahmezeitpunkt analysiert worden waren, zeigte sich, dass kardiale Ereignisse mit steigendem Alter nach der Menopause tendenziell zunahmten. Eine Anwendung

Worin besteht die «Zeitpunkt-Hypothese» im Detail?

Gouni-Berthold: Sie geht davon aus, dass die HRT unterschiedliche Gefässwirkungen in frühen und in späten Phasen der Atherosklerose hat. Physiologische

Hormonsubstitution nur so lang wie nötig zu verschreiben.

Wie sind die beiden jetzt begonnenen Studien, die «Kronos Early Estrogen Prevention Study» (KEEPS) und das «Early versus Late Intervention Trial with Estradiol» (ELITE) konzipiert?

Gouni-Berthold: Die KEEPS-Studie ist eine multizentrische, fünf Jahre laufende klinische Studie, welche die Präventivwirkung von 0,45 mg konjugiertem equinem Östrogen (CEE) oder 50 µg wöchentlich transdermal appliziertem Östradiol (beide kombiniert mit zyklisch appliziertem oralem, mikronisiertem Progesteron) versus Plazebo untersucht bezüglich des Fortschreitens der Intima-Media-Dicke der Karotis (carotid intimal media thickness, IMT) und der Akkumulation von Koronarkalzium. Studienteilnehmerinnen sind Frauen zwischen 42 und 58 Jahren, welche in den letzten 36 Monaten ihre letzte Menstruation hatten. Insgesamt sollen 720 Frauen eingeschlossen werden, voraussichtliches Studienende ist 2010.

Die ELITE-Studie ist ebenso eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie. Gesamthaft werden 504 Frauen entsprechend ihrer Jahre nach der Menopause randomisiert (≤ 6 oder ≥ 10 Jahre). Sie erhalten entweder 1 mg täglich orales 17β-Östradiol oder Plazebo. Bei intaktem Uterus wird zudem ein 4-prozentiges Progesteron-Vaginalgel (oder ein Plazebogel) an den letzten zehn Tagen jedes Monats appliziert. Die Therapie-wirkung auf die IMT wird nach durchschnittlich drei Jahren (Spanne von 2 bis 5 Jahren) untersucht. Sekundärer Endpunkt ist die Wirkung auf die neurokognitive Funktion. Studienende wird 2009 sein.

Gibt es Hinweise, dass eine bestimmte Östrogen-Progesteron-Kombination oder auch Applikationsform vorteilhafter wirkt bezüglich der Gefäßprotektion als andere?

Gouni-Berthold: Konjugierte equine Östrogene (welche in der WHI-Studie eingesetzt wurden), werden aus dem Urin schwangerer Pferde extrahiert und enthalten zehn Östrogene, von denen einige gar nicht von menschlichen Ovarien produziert werden. Daher erscheint es

sinnvoll (anders als in der WHI-Studie), ein bioidentisches Hormon, nämlich Östradiol, einzusetzen. Was das Progesteron betrifft: Das in der WHI-Studie in der Kombination angewandte Medroxyprogesteronacetat (MPA) hat andere biologische Funktionen als das natürliche Progesteron. Beispielsweise reduziert dieses in menschlichen Gefäßendothelzellen die Expression adhäsiver Moleküle, was MPA nicht tut.

«**Transdermal
verabreichtes Östrogen
kann sicherer als orales
sein ...**

Die orale Östrogengabe führt zudem zu einer unphysiologisch hohen Anflutung von Östrogenen in die Leber. Transdermal appliziertes Östradiol dagegen weist diesen First-Pass-Effekt nicht auf. Damit

... und bioidentische
Hormone wie Östradiol und
Progesteron physiologischer
als CEE und MPA.»»

wird die erhöhte Produktion verschiedener Proteine wie CRP und Protein S, welche für die Gefäße schädliche Wirkungen haben können, in der Leber vermieden.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass transdermal verabreichtes Östrogen sicherer als orales sein kann und dass bioidentische Hormone wie Östradiol und Progesteron physiologischer sind als CEE und MPA.

Unter welchen Konditionen sollte die Östrogen- (Progesteron-)Gabe abgesetzt werden?

Gouni-Berthold: Wir sollten nicht vergessen, dass gegenwärtig die «Zeitpunkt-Hypothese» eine interessante These ist, dass aber kein Beweis für ihre Richtigkeit vorliegt. Nach heutigem Wissensstand sollten eben nur Frauen mit schweren klimakterischen Symptomen eine HRT in der am niedrigsten wirksamen Dosis und nur so lange wie nötig er-

halten. Das Absetzen sollte vorzugsweise sehr allmählich erfolgen, um eine erneute Symptomatik zu vermeiden. Frauen, die nie klimakterische Beschwerden hatten, können die HRT auch abrupt absetzen.

Frau Dr. Gouni-Berthold, herzlichen Dank für das Gespräch! ■

*Korrespondenzadresse:
Priv.-Doz. Dr. Ioanna Gouni-Berthold
Medizinische Klinik II und Poliklinik
für Innere Medizin
der Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Strasse 9
D-50924 Köln
E-Mail: i.berthold@uni-bonn.de*

*Das Interview führte
und übersetzte aus dem Englischen
Bärbel Hirrlé.*

Interessenkonflikte: keine