

Hormonersatztherapie *

eine Risiko-Nutzen-Analyse

Thomas Rabe

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
e.V. (DGGEF)

in Vertretung der Präsidenten der Fachgesellschaften:

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.
Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF)

Unter Mitarbeit von

Dr. med. A. Schneeweiß (Heidelberg), PD Dr. med. Dr. rer. nat. A.O. Mück (Tübingen), Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Benno Runnebaum (Heidelberg), Prof. Dr. med. C. Lauritzen (Ulm), Prof. Dr. med. Franz Geisthövel (Freiburg), Prof. Dr. med. Olaf Ortmann (Lübeck)

Die folgende Risiko-Nutzen-Analyse beruht im Wesentlichen auf den Aussagen eines Konsensuspapers der oben genannten Fachgesellschaften (Frauenarzt, 2001), das in einigen Punkten aktualisiert wurde.

Allgemeine Vorbemerkungen

Bedeutung der Hormonersatztherapie bei der Frau

Anfang des Jahrhunderts betrug die Lebenserwartung der Frau knapp 50 Jahre; sie überlebte die Geburt ihres letzten Kindes um knapp 4 Jahre. Mittlerweile beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung in den westlichen Industrieländern aber auch in Japan mehr als 80 Jahre. Fast 30 Jahre ihres Lebens verbringt die Frau nach der Menopause in einem Zustand des Östrogenmangels mit allen seinen Folgen. Der Anteil der Bevölkerung über 65 Jahre in Europa betrug 1959 8%, stieg im Jahre 2000 auf 15 % und wird bis zum Jahr 2025 auf 20% steigen.

*) Die o.g. Fachgesellschaften behalten es sich vor, nach weiterer interner Diskussion, im Rahmen eines breit angelegten Konsensusverfahrens auch mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, sowie der Deutschen Krebsgesellschaft, die Stellungnahme dem aktuellen Stand des Wissens anzupassen.

knapp 2% aller Frauen HRT anwenden, greifen in Deutschland in der frühen Menopause 35-40% der Frauen zu HRT, zwischen 60 und 65 Jahren beträgt die Rate der HRT-Nutzerinnen nur noch 10 - 15%. Dies liegt z.T. an der Grundeinstellung zu HRT und an der Überzeugung, HRT sei nur für die Phase des klimakterischen Wechsels geboten, um den Übergang und die Beschwerden des Östrogenmangels zu überwinden, bis sich der Körper darauf eingestellt habe. Tatsächlich lassen die direkt verspürten Anzeichen des Östrogenmangels auch nach 1 bis 2 Jahren ohne HRT bei einem Großteil der Frauen deutlich nach.

Indikationen und Kontraindikationen

Indikationen für eine Hormonersatztherapie lassen sich nach **Kurzzeit- und Langzeitwirkungen** einteilen. Zu der Kurzzeittherapie zählt die Behandlung der durch den akuten Östrogenmangel hervorgerufenen psychovegetativen Beschwerden, wie Schlafstörungen, Hitzewallungen, depressive Verstimmung, Konzentrationsstörungen, gestörte Tagesrhythmik. Als Langzeitziele einer HRT wird die Prävention von Folgeerkrankungen genannt: Der Erhalt der Knochenmasse mit einer Verringerung des relativen Frakturrisikos.

Kontraindikationen für eine HRT sind bestehende thromboembolische Erkrankungen und hormonabhängige maligne Erkrankungen, wie Mammakarzinom oder das Endometriumkarzinom (HRT nach beiden Erkrankungen nur unter sorgfältiger Risiko/Nutzenanalyse möglich); als relative Kontraindikation gelten Zustand nach Thromboembolie, Herzinfarkt und Schlaganfall.

Epidemiologische Begriffsbestimmungen

Begriff der Prävention

Unter **Prävention** versteht man die Vermeidung einer Erkrankung; dies bezieht sich im Wesentlichen auf die so genannte Primärprävention.

Häufig werden in Stellungnahmen und Diskussionen die Begriffe **Primärprävention** (Schutzwirkung ohne bereits eingetretene Erkrankung) und **Sekundärprävention** (Schutzwirkung nach eingetretener Erkrankung) verwechselt.

Krankheitsrisiko

Bei der Bewertung des **Krankheitsrisikos** durch eine Behandlung muss zwischen

- dem **Lebenszeitrisiko** = Risiko einer Erkrankung während des gesamten Lebens und
- dem **aktuellen Risiko** = Erkrankungswahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Lebenszeitpunkt

unterschieden werden.

Diagnosewahrscheinlichkeit

Viele Studien erlauben nur eine Aussage über die

- **Diagnosewahrscheinlichkeit** einer Erkrankung
- und keine Aussage darüber, inwieweit diese Erkrankungen durch eine Behandlung (z.B. HRT) aufgetreten bzw. ohne die Behandlung vermeidbar gewesen wäre.

Statistik

Die meisten **epidemiologischen Daten** zur Erkrankung und bestimmten Hormontherapien beruhen auf **Fall-Kontrollstudien**, bei denen zu einem Kollektiv, das eine Erkrankung bekommen hat, ein Kontrollkollektiv ausgewählt wird. Dieses Studiendesign ist mit zahlreichen Fehlern behaftet, da sich Fallgruppe und Kontrollgruppe nur in dem untersuchten Parameter, z.B. Hormontherapie ja oder nein, unterscheiden dürfen. Bei Erkrankungen, die auf mehreren Risikofaktoren beruhen, muss auch die Kontrollgruppe so ausgewählt werden, dass sie alle bekannten Risikofaktoren berücksichtigt. Dies ist häufig nicht der Fall bzw. auch nicht möglich, wenn noch nicht alle Risikofaktoren bekannt sind.

Bei prospektiv geplanten randomisierten **Kohortenstudien** wird dies vermieden, da die zufällige Verteilung der unterschiedlichen Patientengruppen hinsichtlich der Anwendung einer Behandlungsmethode (z.B. Hormonersatztherapie) gewährleistet, dass Risikofaktoren in beiden Gruppen gleichermaßen verteilt sind. Zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellung sind die Auswahlbedingungen für diese Studie und ein möglicher Selektions-Bias durch die Bereitwilligkeit der Patienten, an einer solchen Studie teilzunehmen nicht zu unterschätzen.

Onkologie

Gibt es Hinweise zum Zusammenhang zwischen Steroidhormonen und Krebs?

Seit der Einführung oraler hormonaler Kontrazeptiva und der Hormonersatztherapie vor mehr als 40 Jahren, hat man sich intensiv mit ernsthaften Nebenwirkungen dieser Therapieformen, insbesondere auch mit dem Zusammenhang zwischen Steroidhormonen und Krebs, beschäftigt.

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass durch die Einnahme von **Diethylstilbestrol** zur Vermeidung habitueller Aborte bei Gabe in der Frühschwangerschaft, die Töchter der so behandelten Mütter im Alter von 16 Jahren an **primären Vaginalkarzinomen** erkrankten. Die Behandlung von **Beagle-Hunden** mit z.B. **Megestrolacetat** führte im Gesäuge der Hunde zum Auftreten von Tumoren, die jedoch aufgrund des unterschiedlichen Steroidstoffwechsels der Hunde zu erklären

waren; diese Untersuchungen sind nicht auf den Menschen übertragbar.

Bei der **karzinogenen Wirkung** von Steroidhormonen muss zwischen deren **chemischer Struktur, der Dosierung, dem Anwendungsschema** und der **Krebsart** bei Tier und Mensch differenziert werden.

Weiterhin besteht je nach Krebsart ein unterschiedliches **Zeitintervall** zwischen der Exposition in Bezug auf eine **Noxe** und dem Auftreten von Tumoren. Es wird angenommen, dass die **Latenzzeit** für das Mammakarzinom, das Prostata- und das Kolonkarzinom zwischen 5 und 15 Jahren variiert.

Die **Hormonstimulation von Tumoren** nach Entstehung (sog. Promotionswirkung der Hormone) kann entweder genomisch über spezifische Steroidrezeptoren (Östrogen- oder Gestagenrezeptoren) bzw. extragenomisch, z.B. über die Beeinflussung der hepatischen Synthese von Wachstumshormonen und deren Bindungsproteine erfolgen.

Auf **molekularer Ebene** besteht ein Einfluss auf den Zellzyklus, die Repairmechanismen und die Einleitung der Apoptosevorgänge.

Mammakarzinom

Inzidenz

Von insgesamt 600 700 neu diagnostizierten Krebsfällen und bzw. 270 600 Todesfällen in den USA im Jahr 2000 entfallen 178 700 bzw. 43 500 auf das Mammakarzinom (Russo, 2002, pers. Mitteilung). In **Deutschland** beträgt die geschätzte Zahl von Neuerkrankungen (1998) 46 295 (unter 60 Jahre: 18 877) und die Anzahl der Sterbefälle (1999) 17 616 (unter 60 Jahre: 4 830)(Statisches Bundesamt, 2002; www.destatis.de).

Pathogenese des Mammakarzinoms und Östrogene

Nach Russo beruht die eine mögliche tumorauslösende Wirkung von Östrogenen und seiner Metabolite im Bereich des Brustepithels auf 3 Wirkungen (Russo, Menopause Kongress Berlin, 2002, pers. Mitteilung), die im Folgenden der Vollständigkeit halber aufgezählt, aber nicht im Einzelnen diskutiert werden können.*

- **Metabolische Aktivierung: Aromatase** im Unterhautfettgewebe ist in der Postmenopause die wichtigste Östrogenquelle; Expression nimmt mit Alter zu; örtliche Aromataseaktivität im

*) Die Autoren behalten es sich vor die folgenden Aussagen noch einmal zu überarbeiten.

Brustfettgewebe steht in Zusammenhang mit Brustkrebs. Tumoraromatase in der Brust am stärksten exprimiert im Bereich des Tumorsitzes (Simpson, Menopause Kongress Berlin 2002, pers. Mitteilung). **Östrogenrezeptoren** kommen nicht an der Tumor-, sondern an der proliferierenden Stromazelle vor (Russo, Berlin, 2002, pers. Mitteilung). **Östrogenstoffwechsel:** Hydroxylierung von Östrogenen zu mehrfach hydroxylierten Metaboliten und anschließend weiterer Umbau zu Sulfaten, Glukuroniden, Fettsäureestern; Hydroxylierung von Östrogenen zu Catecholestrogenen (COMT) und O-methylierten Catecholestrogenen; Umbau durch Sulfatasen, Glukuronidasen oder Fettsäureester

- **Genotoxische Wirkung**
- **Störung der mitotischen Spindelbildung** mit nachfolgenden numerischen chromosomalen Veränderungen (Beeinflussung des CENP-F Kinetochore Proteins) (**Russo, 2002, pers. Mitteilung**)

Weiterhin spielen folgende Faktoren bzw. Wirkung bei der Onkogenese des Mammakarzinoms eine Rolle: **Plasminogen Aktivator Inhibitor (PAI), Matrixmetalloproteasen und Angiogenesefaktoren. Zusätzlich wahrscheinlich das metabolische Syndrom (Hyperinsulinämie, relative Insulinresistenz) eine wichtige pathogenetische Rolle (Lauritzen, 2002, pers. Mitteilung).**

Neben der sog. genomischen Wirkung über die Östrogenrezeptoren spielt die **nicht-genomische Estrogenwirkung** (z.B. über Aktivierung der intrazellulären Signalübertragung u.a. MAPK) eine immer größere Rolle.

Molekularbiologische Untersuchungen mit Zellkulturen können zwar richtungsweisend sein für den Einfluss bestimmter Substanzen im Hinblick auf die Krebsentstehung, sind aber nur dann klinisch relevant, wenn auch durch epidemiologische Studien ein Zusammenhang gezeigt wurde. Das gleiche trifft auch für tierexperimentelle Untersuchungen zu.

Treten unter der Hormonersatztherapie zusätzliche Mammatumoren auf, die ohne Einsatz der HRT vermeidbar gewesen wären?

Die entscheidende Frage hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen der Hormonersatztherapie und dem Auftreten von Mammakarzinomen ist:

- Werden durch eine Hormonersatztherapie neue Brusttumoren induziert?
- Wachsen aufgrund der Hormonersatztherapie bei gleicher Häufigkeit der Mammakarzinome (pro Lebenszeit der Patientin) diese rascher oder werden die Tumoren aufgrund eines besseren Screenings früher diagnostiziert?

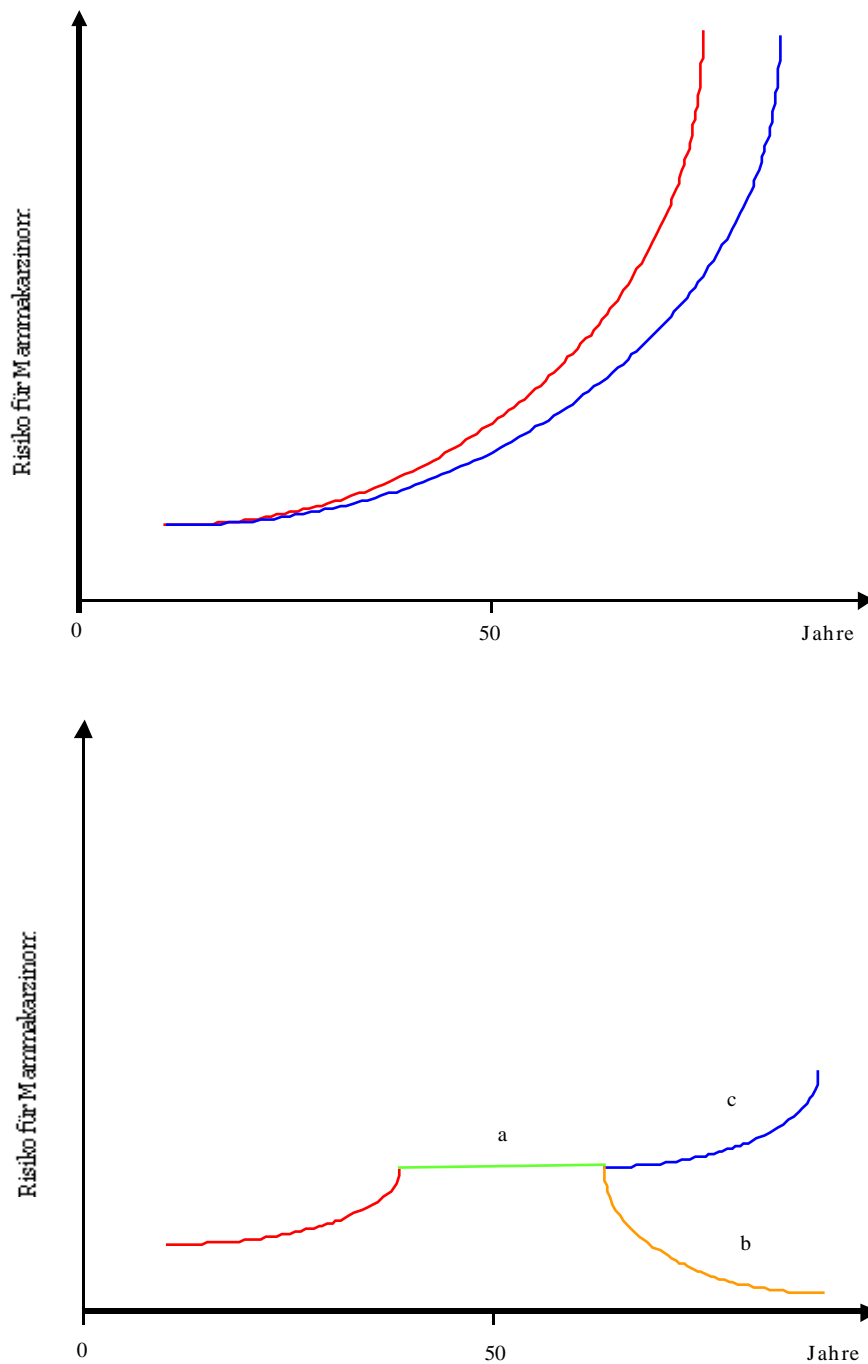


Abb. 1: Oben: Vorverlegung der Diagnosestellung des invasiven Mammakarzinoms unter HRT (Annahme, dass nach Entstehung eines Tumors dieser kontinuierlich exponentiell wächst)(Hypothese)

Unten: Tumorentwicklung unter Annahme einer "Ruhephase"; das okkulte Mammakarzinom könnte bis Lebensende in der Ruhephase verbleiben (a); oder einer Regression unterliegen (b)(vgl. möglicher Effekt durch z.B. Raloxifen) oder durch HRT zum Wachstum stimuliert werden (c) (Hypothese)

- Würden okkulte ruhende Mammakarzinome möglicherweise ohne Hormone über längere Zeit in ihrer Entwicklung stehen bleiben und kämen evtl. während der zu erwartenden Lebensdauer der Patientin überhaupt nicht zum Tragen, da sich hieraus kein klinisch invasives Mammakarzinom entwickelt oder werden diese ruhenden Tumoren durch HRT in ihrem Wachstum stimuliert (Abb. 1)?

Bei der Analytik der epidemiologischen Daten geht es hierbei um folgende wesentliche Fragen :

- Kann anhand der Studie das so genannte **Lifetime-Risiko** (Gesamttumorinzidenz pro Lebenszeit der Patienten) oder nur
- das **aktuelle Erkrankungsrisiko** bewertet werden?

Die meisten der vorliegenden epidemiologischen Studien sowie die **Re-Analyse** von Beral Oxford spricht von dem Risiko "**having breast cancer diagnosed**", d.h. von der Diagnosewahrscheinlichkeit der Erkennung einer Brustkrebserkrankung. Bei der Übersetzung ins Deutsche wird hierbei aus der ursprünglich eher positiven Aussage der möglichen Früherkennung des Mammakarzinoms eine Risikoerhöhung, ja sogar das Auftreten zusätzlicher Brusttumoren postuliert.

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der Einnahme einer Hormonersatztherapie und dem Auftreten von Mammakarzinomen in den unterschiedlichen Fall- und Kontrollstudien muss diese unterschiedliche Bewertung des Risikos,

- **das Risiko einer Brustkrebsdiagnose bzw.**
 - **das zusätzliche Risiko, ein Mammakarzinom zu bekommen**
- näher analysiert werden.

Hierzu müssen alle in der Beral'schen Re-Analyse publizierten Daten hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit überprüft werden. Weitere epidemiologische Daten, die seit der Re-Analyse hinzugekommen sind, müssen ebenfalls mit in die Bewertung einbezogen werden. Eine gute Übersicht über die bis 1999 publizierten Studien findet sich in der WHO-Monographie (IRCR).

Wurden bei den in der Beral'schen Re-Analyse publizierten Studien alle bekannten Risikofaktoren berücksichtigt ?

- Für das Auftreten von Mammakarzinomen gibt es ca. 30 in der Literatur beschriebene, z.T. untereinander abhängige Risikofaktoren. Die Aussagefähigkeit einer Fall-Kontrollstudie hängt von der Berücksichtigung möglichst aller bekannten Risikofaktoren ab. Dementsprechend muss der Wert der einzelnen Fall-Kontrollstudien nochmals diskutiert werden.
- In diesem Zusammenhang sei auf einen Bericht der Weltgesundheitsorganisation (IACR-Report, Vol. 72) hingewiesen, in dem ebenfalls eine Studienzusammenstellung erfolgte.

Sind die älteren Studien über HRT und Brustkrebsrisiko auf die heutige Situation übertragbar?

- Jetzt schon bleibt festzustellen, dass die meisten von Frau Beral zitierten Studien älteren Datums sind und sich hauptsächlich auf die **USA** beziehen. Hier wurden zu dem Studienzeitpunkt überwiegend **konjugierte equine Östrogene (90%)** in einer **höheren Dosierung** (z.B. 1,2 mg CEE) ohne gleichzeitigen Gestagenzusatz, auch bei nichthysterektomierten Frauen, eingesetzt.
- In **Europa** wird vorzugsweise mit **Östradiol** und **Östradiolester** substituiert.
- Weiterhin bestehen Unterschiede hinsichtlich des Anwendungsweges (oral versus transdermal); bei ca. 75% (37 von 49 Studien) der von Beral reanalysierten Studien gibt es keine Angaben über die Zusammensetzung der Hormonpräparate; z.T. handelt es sich obendrein um OC- und nicht um HRT-Studien.

Welcher Studientyp wäre aussagefähig, um die HRT-Wirkung hinsichtlich Brustkrebs zu untersuchen?

Aufgrund der Erkenntnisse der letzten Jahre über neue wichtige Risikofaktoren hinsichtlich der Brustkrebsentstehung scheint es so zu sein, dass die älteren Fall- und Kontrollstudien, die diese Risikofaktoren nicht berücksichtigt haben, im Hinblick auf die Beantwortung der Frage "Macht HRT Brustkrebs?" nicht aussagekräftig sind.

Daher stellt sich die Frage, ob eine neue Fall-Kontrollstudie zum jetzigen Stand der Kenntnis hinsichtlich der Risikofaktoren sinnvoll ist.

Aussagekräftig sind nur **randomisierte Placebo-kontrollierte Vergleichsstudien**, wie z.B. bei der **Women's Health Initiative Study (USA)**, **One Million Women's Study (UK)** und die **WISDOM Studie (Tab. 1)**. Aber auch diese Studien zeigen Schwächen. So nimmt man an, dass die Auswahl der Teilnehmerinnen an der WHI-Studie in den USA nicht den amerikanischen Bevölkerungsquerschnitt repräsentiert; für eine Aussage über die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen sei das Eintrittsalter der Studienteilnehmerinnen zu hoch (50-59 Jahre: 33,4%; 60-69 Jahre: 45,3%; 70-79 Jahre: 21,3%), so dass möglicherweise bei vorgeschädigten Gefäßen, die Primärprävention nicht mehr zum Tragen kommt (Clarkson, Menopause-Weltkongress, 2002, pers. Mitteilung).

Women's Health Initiative Studie (Zusammenfassung) (www.nhbi.nih.gov/whi/overback.html)

Die WHI-Studie besteht aus einer klinischen Studie und einer Beobachtungsstudie. Durch die klinische Studie und die Beobachtungsstudie sollten Antworten auf seit längerem bestehende Fragen hinsichtlich der Vorteile und Risiken einer Hormonersatztherapie, sowie der Einfluss nach veränderter Diät und einer Calcium-/Vitamin D-Therapie im Hinblick auf eine Krankheitsprävention untersucht werden. An dieser Studie nehmen über 40 Zentren in den USA teil. Beide Studien schließen eine 5-Jahres-Rekrutierungsphase ein, die im September 1993 begann und am 31. Juli 1998 endete. Für die klinische Studie beträgt die geplante Follow-up-Periode 9 Jahre und 2 Jahre für die Datenanalyse.

Klinische Studien:

An den randomisierten kontrollierten klinischen Studien der WHI nehmen über 68.000 postmenopausale Frauen zwischen 50 und 79 Jahren teil.

Die geplanten Rekrutierungszahlen für die klinischen Studien betragen:

Hormonersatztherapie:	27.500 Frauen;
Calcium-Vitamin D:	45.000 Frauen;
Diätumstellung:	48.000 Frauen.

Hormonersatztherapie: Die Studie mit Hormonersatztherapie sollte die Wirkung der Hormonersatztherapie hinsichtlich der Prävention koronarer Herzerkrankungen und osteoporotischer Frakturen untersuchen.

Die **Diätumstellungs-Studie** sollte den Einfluss einer Diät mit niedrigem Fett zur Prävention von Brust- und Kolonkarzinom und koronare Herzerkrankung untersuchen.

Die **Calcium-/Vitamin D-Studie** sollte die Wirkung von Calcium und Vitamin D hinsichtlich der Prävention osteoporotischer Frakturen und Kolonkarzinom analysieren. Die Teilnahme an dieser Studie ist möglich nach Teilnahme an der HRT- oder an der Diätumstellungs-Studie oder an beiden Studien über mindestens 2 Jahre.

	Million Women Study	Women's Health Initiative Study (WHI)	WISDOM Studie
Studientyp	Prospektive Kohorte	Randomisierte Kohorten Studie	Randomisierte Kohorten Studie
Studien- teilnehmer	1.000.000	siehe unten	36.200 England 22.000 Australien 2.000
Land	UK	US	UK, Neuseeland Australien, Europa
Alter	50-64 bei Rekrutierung	50-79 bei Rekrutierung	50-69 bei Rekrutierung
Studienzeit- raum	1996-	1992-2007	2000-2014 mit Follow-up (2000-2024)
Finanzielle Unterstützung	Imperial Cancer research Fund, MRC, NHS Breast Screening Programme	NIH	MRC
Behandlung	Alle Hormone auf UK Markt, Statistische Power nach Prävalenz der Anwendung der einzelnen Präparate	Hysterektomierte Frauen (Zielgruppe 45%): Konju- gierte equine Estrogene 0.625 mg oder Placebo 1:1 Randomisierung	Hysterektomierte Frauen: Keine derzeitige HRT: konjugierte equine Östrogene (CEE) oder Placebo Unter HRT: ERT versus CEE & MPA
		Nichthysterektomierte Patientinnen: (Zielgruppe 55%): CEE 0,625 mg & kontinuierlich 2,5 mg MPA oder Placebo; 1:1 Randomisierung (n=16608)	Nichthysterektomierte Patientinnen: 0,625 mg CEE & kontinuierlich 2,5 mg MPA oder Placebo; 1:1 Randomisierung
	Fettarme Ernährung mit Calcium und Vitamin D Ergänzung	Fettarme Ernährung mit Calcium und Vitamin D Ergänzung	Nichthysterektomierte Patientinnen: 0,625 mg CEE & kontinuierlich 2,5 mg MPA oder Placebo; 1:1 Randomisierung
Studienziele	Inzidenz von neu entdeckten Mammakarzinomen	Ernährungsumstellung bei 48 000 Frauen	
	Ursachen spezifische Mortalität	HRT Gruppen mit 27.500 Frauen	
		Fettarme Ernährung Calcium und Vitamin D bei 35 952 Frauen	

	HRT	Calcium/Vitamin D	Dietary Modification (DM)
Fallzahl	27500	45000	48000
Behandlung	Nicht-Hysterektomierte Patientinnen 0,625 mg CEE & 2,5 mg MPA versus Placebo	Calciumcarbonat (1000mg/Tag) & Vitamin D (400 IU/Tag) (50% versus Placebo (50%))	Ernährungsumstellung (40% Frauen randomisiert versus Kontrollgruppe (60% Frauen randomisiert))
	Hysterektomierte Patientinnen 0,625 mg CEE versus Placebo		
Anmerkung		Studienaufnahme nach 1 Jahr in eine oder beide der HRT oder Gruppe mit Ernährungsumstellung	
Primäres Studienziel	Koronare Herzerkrankung	Hüftfrakturen	Brustkrebs Kolonkarzinom
Sekundäres Studienziel	Hüft- oder andere Frakturen	Kolonkarzinom Frakturrate	Koronare Herzerkrankung
Mögliche Nebenwirkungen	Brustkrebs	Nierensteine	Mangelernährung (keine bekannt)

Tab. 1 & 2: Women's Health Initiative Studie: Studienaufbau und Studienziele
 (www.nhbi.nih.gov/whi/overback.html) (Anm.: CEE = konjugierte equine Östrogene)

Das National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) des National Institute of Health (NIH) hat auf Grund eines erhöhten Risikos für invasive Mamma-Karzinome und kardiovaskuläre Ereignisse einen Studienarm der größten Studie der Welt (Women's Health Initiative Study) gestoppt, die randomisiert Risiken und Nutzen der kombinierten Östrogen- und Gestagentherapie bei gesunden amerikanischen Frauen untersuchen sollte. Die anderen beiden Studienarme (Klinische Studien mit Östrogen-Monotherapie (konj. Estrogene = 0,625 mg versus Placebo bei hysterektomierten Frauen und Studie mit einer Ernährungsumstellung (fettarmen Diät) sowie Vitamin D und Calcium laufen zurzeit noch.

Die große Multicenter-Studie (ein Bestandteil der Women's Health Initiative Study) fand einen Anstieg von koronaren Herzerkrankungen, Schlaganfällen und Lungenembolien der Studienteilnehmer, die mit Östrogenen und Gestagenen behandelt wurden (0,625 mg konjugierte equine Östrogene und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat)(MPA) im Vergleich zum Placebo. In der gleichen Studie wurde eine geringere Inzidenz der Hüftfrakturen und der Kolonkarzinome gefunden. Man stuft das mögliche Risiko durch HRT höher ein als einen möglichen Benefit. Die Studie sollte ursprünglich bis 2007 fortgesetzt werden, wurde jetzt jedoch nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 5,2 Jahren gestoppt.

Die Ergebnisse der Zwischenanalyse der WHI-Studie wurden am 17.07.2002 in "The Journal of the American Medical Association" (JAMA, Artikel verfügbar unter www.jama.com) veröffentlicht.

Im Einzelnen ergab die Studie im Vergleich zu Placebo, eine 41%ige Zunahme von Schlaganfällen (1,41; 1,07-1,85), eine 29%ige Zunahme von Herzattacken, eine Verdoppelung venöser Thromboembolien (2,11; 1,58-2,82), eine 22%ige Zunahme von kardiovaskulären Erkrankungen (insgesamt) (1,22; 1,09-1,36), Gesamtkrebsrate 1,03 (0,90-1,17), eine 26%ige Zunahme von Mammakarzinomen (1,26; 1,00-1,59), eine 37%ige Abnahme von Kolonkarzinomen (0,63; 0,43-0,92), eine 17%ige Abnahme des Endometriumkarzinoms (0,83; 0,47-1,47); eine Reduktion von Hüftfrakturen um ein Drittel (0,66; 0,45-0,98), eine 24%ige Reduktion der Gesamtfrakturen (0,76; 0,69-0,85) und keinen Unterschied in der Gesamtmortalität (0,98; 0,82-1,18).

Insgesamt wird von den Autoren das absolute Risiko gering eingestuft. Pro 10.000 Frauen pro Jahr wurden in 7 Fällen koronare Herzerkrankungen, in 8 Fällen Hirnschlag und in 8 Fällen pulmonale Embolien diagnostiziert, aber weniger Fälle von Kolonkarzinomen (6 Fälle) und Hüftfrakturen (5 Fälle).

Die Autoren geben an, dass die Studienergebnisse nur für die untersuchten Medikamentenkombination (0,625 mg konjugierte Östrogene und 2,5 mg MPA) gelten und nicht für andere Kombinationen mit den gleichen Substanzen, für andere Präparate und auch nicht für die transdermale Anwendung von

Hormonen.

Es ist bemerkenswert, dass die Risikozunahme für Mammakarzinome erst nach einer Latenzzeit von 3 Jahren beobachtet wurde; erst nach 5 Jahren wird der vorher festgelegte Grenzwert überschritten. Weiterhin fällt auf, dass die Erstanwenderinnen von HRT (74%) kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs haben (1,06; 0,81-1,32). Bei den restlichen 26% Frauen, die zuvor HRT eingenommen haben, lag ein höheres Brustkrebsrisiko vor (< 5 Jahre zuvor: 2,13 (1,15-3,94); für Frauen mit 5-10 Jahren vorher 4,61 (1,01-21,02) und für Frauen mit > 10 Jahren zurückliegender HRT-Anwendung 1,81 (0,6 - 5,43). Es fand sich kein Zusammenhang zwischen Östrogen-Gestagen-Anwendung und Rasse, Familienanamnese, Parität, Alter bei erster Geburt und Body-Mass-Index.

Eine de novo Tumorinduktion innerhalb der Anwendungsdauer der Hormonersatztherapie von durchschnittlich 5,2 Jahren ist unwahrscheinlich; eine Stimulation bereits präexistenter Tumoren möglich; das erhöhte Risiko bei früherer HRT-Einnahme könnte eher mit der geringen Zahl von Patientinnen in Zusammenhang gebracht werden. Eine weitere Erklärung wäre die insgesamt längere Hormonstimulation präexistenter Brusttumoren.

Bestätigt hat sich in dieser Studie die protektive Wirkung der getesteten Hormonkombination auf das Kolonkarzinom und auf die Frakturrate.

Fehlermöglichkeiten bei der Studien: Unklar bei dieser Studie ist auch die hohe Drop-out Rate von 42 % in der HRT und 38 % in der Placebo-Gruppe, die sich jedoch nicht in den Gesamtzahlen der Auswertung (Intention to treat: 8506 Estrogen/Gestagen und 8102 Placebo) widerspiegelt. Weiterhin wurden 40 % (3444) der HRT und 6 % der Placebo-Gruppe (548) wegen Blutungsstörungen entblindet. Die Auswirkung der Entblindung auf die Diagnostik kardiovaskulärer Ereignisse bzw. auch die Mammakarzinomdiagnose ist unklar. Insgesamt fällt auf, dass das Zahlenwerk wenig sorgfältig bearbeitet wurde; z.B. die Gesamtsumme der Östrogen/Gestagen Anwenderinnen und auch der Placeboanwenderinnen. Einschränkungen der Aussagefähigkeit hinsichtlich einer kardiovaskulären Primärprävention siehe Abschnitt: kardiovaskuläres Risiko).

Da man davon ausgehen kann, dass auch in den nächsten Jahren noch **weitere Risikofaktoren**, die an der Entstehung des Brustkrebs beteiligt sind, gefunden werden, sind **alle Fall-Kontrollstudien wenig aussagekräftig**.

Validität eines Risikofaktors für die Entstehung des Mammakarzinoms

Weiterhin spielt eine Rolle, **wie sicher der Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Mammakarzinoms und dem jeweiligen Risikofaktor ist**. Hierfür sind ebenfalls epidemiologische Studien erforderlich.

Auch für die Erkennung eines Risikofaktors bedarf es einer sorgfältigen epidemiologischen Analyse der vorhandenen Daten und es ist genauso wichtig wie die nachfolgende Bewertung des Zusammenhangs, z.B. einer Hormontherapie und dem Auftreten von Brustkrebs.

Screening-Untersuchungen zur Früherkennung des Brustkrebsrisikos bzw. Bewertung des Brustkrebsrisikos.

Die Stufe III Leitlinie zur Früherkennung von Brustkrebs wurde kürzlich im Frauenarzt veröffentlicht und ist eine wertvolle Hilfe bei der Planung von Screening-Untersuchungen (Schulz et al., 2002).

Ein genetisches Screening wird nur in speziellen Fällen von der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik empfohlen. Ein generelles Screening wird von der Bundesärztekammer nicht unterstützt (Bartram, 2002, pers. Mitteilung).

Endometriumkarzinom

Inzidenz

Von insgesamt 600 700 neu diagnostizierten Krebsfällen und bzw. 270 600 Todesfällen in den **USA** im Jahr 2000 entfallen 36 100 bzw. 6 300 auf das Endometriumkarzinom (Russo, 2002, pers. Mitteilung). In **Deutschland** beträgt die geschätzte Zahl von Neuerkrankungen (1998) 10 138 (unter 60 Jahre: 2 302) und die Anzahl der Sterbefälle (1999) 2 824 (unter 60 Jahre: 301) (Statisches Bundesamt, 2002; www.destatis.de).

Verursacht die Hormonersatztherapie bei der Frau zusätzliche Endometriumkarzinome, die ohne Einsatz der HRT vermeidbar gewesen wären?

Disease rates for women on estrogen plus progestin or placebo

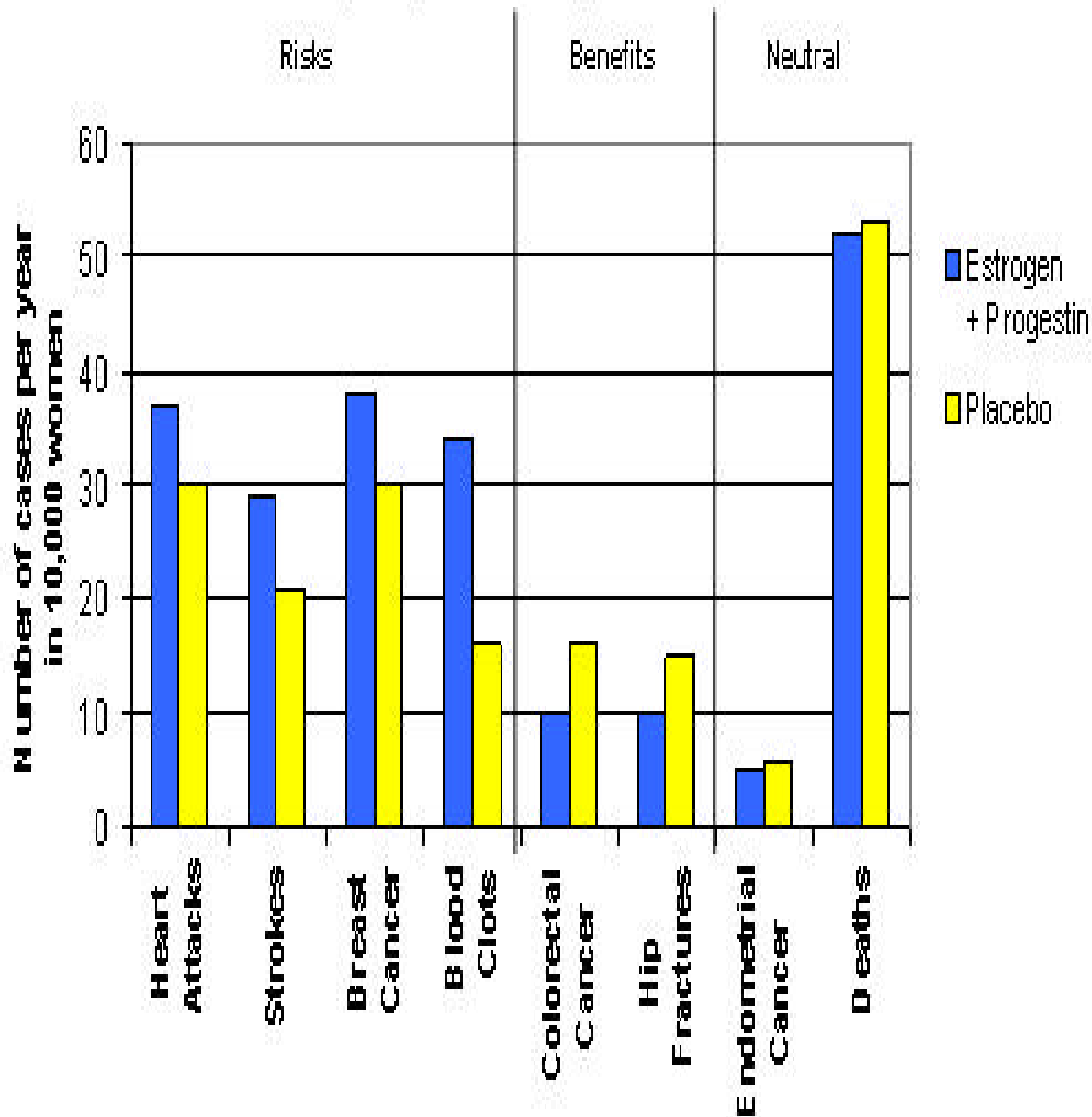


Abb. 2: Women`s Health Initiative Studie: Ergebnisse der Östrogen/Gestagen-versus Placebo-Studie bei nichthysterektomierten Frauen (JAMA, 17. Juli 2002)

Therapiestandard

Bei nicht hysterektomierten Patientinnen ist es seit mehr als 10 Jahren bekannt und als Standardtherapie akzeptiert, dass **bei Östrogensubstitution zusätzlich Gestagene** in ausreichender Dauer (10-14 Tage pro Therapiezyklus) und Dosierung während eines 28-tägigen Therapiezyklus gegeben werden müssen, um eine Abbruchblutung bei **sequentieller Therapie** zu induzieren. Als Alternative kommt eine **Kombinationstherapie**, d.h. die gleichzeitige Gabe von Östrogenen und Gestagenen in Betracht, mit dem Ziel einer Atrophisierung des Endometriums mit hieraus resultierender Amenorrhoe. Bei beiden Therapieschemata ist das Risiko, an einem Endometriumkarzinom unter HRT zu erkranken, genauso hoch wie bei den nicht behandelten Kontrollen. Eine Risikoreduktion des Endometriumkarzinomrisikos durch HRT (wie dies durch die Einnahme oraler hormonaler Kontrazeptiva möglich ist; hierbei Risikoreduktion um 30 bis 50 % mit Persistenz der Schutzwirkung auch nach Absetzen der OC) kann für die HRT nicht gezeigt werden.

Abweichungen von diesem Schema, d.h. eine **reine Östrogentherapie** ist durch eine regelmäßige Ultraschallkontrolle möglich, wobei die Endometriumdicke und die Endometriumstruktur im Hinblick auf eine mögliche Proliferation und im Hinblick auf die Früherkennung eines Endometriumkarzinoms bewertet werden können; in diesen Fällen wird das Gestagen alle 3-6 Monate verordnet. Diese Behandlungsmethode kommt in Betracht, wenn bei der Patientin eine Unverträglichkeit von Gestagenen vorliegt (z.B. gestagenbetonte Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, depressive Verstimmungen, gastrointestinale Störungen, Ödeme, Wasserretention).

Eine Ausnahmestellung im Hinblick auf das Endometrium nimmt Tibolon ein, das zusammen mit seinen Metaboliten eine östrogene, gestagene und androgene Partialwirkung besitzt und keine Wirkung am Endometrium zeigt; ebenso keine Wirkung auf das Endometrium haben Raloxifen und die Bisphosphonate.

Endometriumkarzinomrisiko bei reiner Östrogentherapie

Bei einer reinen Östrogen-Monotherapie liegt das Risiko für ein Endometriumkarzinom zwischen RR 5 und RR 20. Eine reine Östrogentherapie bei nichthysterektomierten Patientinnen ist kontraindiziert. Auch bei einer Östrogentherapie mit Intervallgabe von Gestagenen wurde eine erhöhte Rate an Endometriumkarzinomen beobachtet. Es gibt weiterhin Hinweise dafür, dass eine langfristige sequentielle HRT das Endometriumkarzinomrisiko erhöht, während eine längerfristige kombinierte kontinuierliche HRT das Risiko senken kann.

Es gilt zu beachten, dass auch Östriol in einer Tagesdosis von 6 mg keine Endometriumproliferation hervorruft (Lauritzen, 2002, pers. Mitteilung); bei höherer Dosierung ist eine Wirkung auf das Endometrium möglich.

Kolonkarzinom

Inzidenz

Von insgesamt 600 700 neu diagnostizierten Krebsfällen und 270 600 Todesfällen in den USA im Jahr 2000 entfallen 67 000 bzw. 28 600 auf kolorektale Karzinome (Russo, 2002, pers. Mitteilung). In Deutschland beträgt die geschätzte Zahl von Neuerkrankungen an Dickdarm und Mastdarmkrebs (1998) 19 215 bzw. 10 712 (unter 60 Jahre: 2 568 bzw. 2 218) und die Anzahl der Sterbefälle (1999) 11 600 bzw 4 333 (unter 60 Jahre: 939 bzw. 468)(Statisches Bundesamt, 2002; www.destatis.de).

Kolonkarzinom und HRT

Über 10 epidemiologische Studien haben eine Risikoreduktion für das Kolonkarzinom von 30 bis 50% gezeigt. Auch diese Studien haben möglicherweise die gleichen Schwächen bei der Auswahl der Kontrollgruppe wie die Studien zum Mammakarzinom und zum kardiovaskulären Risiko. Die WHI-Studie zeigte jetzt zum ersten Mal im Rahmen einer randomisierten Studie eine Risikoabnahme für das Kolonkarzinom um 37% (0,63; 0,43-0,92).

Kardiovaskuläres Risiko

Inzidenz

In den USA sterben pro Jahr 373 575 Frauen (1999) an kardiovaskulären Erkrankungen und 102 881 an Schlaganfällen im Vergleich zu 264 006 Krebstodesfällen (U.S. Bureau of the Census; The Commonwealth Fund Survey of Women`s health, 1998; National Center for Health Statistics). In Deutschland starben im Jahr 2000 233 600 von insgesamt 449 815 Frauen an Kreislauferkrankungen; weiterhin starben 33 000 Frauen am Myokardinfarkt (www.destatis.de).

Wie sicher ist die kardiovaskuläre Prävention durch die Hormonersatztherapie belegt ?

Was versteht man unter kardiovaskulärem Risiko?

Das kardiovaskuläre Risiko setzt sich summarisch aus dem Auftreten unterschiedlicher Krankheitsbilder zusammen, die das Herz- und Kreislaufsystem betreffen, d.h. u.a. **koronare Herzerkrankung mit Angina pectoris und Herzinfarkt, zerebrovaskuläre Insulte, Thrombose und Thromboembolien.**

Von welchen Risikofaktoren hängen kardiovaskuläre Erkrankungen ab?

Das kardiovaskuläre Risiko hängt von zahlreichen Risikofaktoren ab (am wichtigsten **Blutdruck, Alter, Body-mass-Index, Bewegung und Sport, familiäres Risiko, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Rauchen** etc.).

Wie auch bei den onkologischen Studien sind die Fall-Kontrollstudien nur aussagefähig, wenn alle derzeit bekannten Risikofaktoren zur Auswahl der Kontrollgruppe berücksichtigt wurden. Letzlich kommen jedoch nur randomisierte placebo-kontrollierte Kohortenstudien für eine Stellungnahme in Frage.

Gibt es Hinweise für eine Schutzwirkung von Östrogenen am kardiovaskulären System beim Mensch und Tier?

In den letzten 30 Jahren konnte durch tierexperimentelle Untersuchungen und Studien am Menschen gezeigt werden, dass Östrogene zahlreiche positive Wirkungen auf Surrogatparameter des kardiovaskulären Systems haben, die in Zusammenhang mit dem kardiovaskulären Risiko stehen.

Beim **Menschen** konnte unter anderem eine günstige Wirkung von Östrogenen gezeigt werden auf

- **Koronarperfusion**
- **Lipidstoffwechsel** (Abnahme von Cholesterin, Abnahme von LDL-Cholesterin und zum Teil

Anstieg von HDL-Cholesterin)

- **Blutdrucksenkung**

Epidemiologische Studien zum Thema HRT und kardiovaskuläres Risiko

- Insgesamt haben sich ca. 30 z.T. sehr umfangreiche epidemiologische Fall- und Kohortenstudien mit dem Thema HRT und kardiovaskuläres Risiko beschäftigt. Diese Studien ergaben eine Risikoreduktion um 30 bis 50%, was die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen durch HRT betrifft.

Leider sind diese Studien in ihrer Aussagefähigkeit eingeschränkt, da bei den onkologischen Studien alle bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren für die Auswahl der Kontrollen berücksichtigt werden müssen.

- Bei der prospektiven, placebokontrollierten und randomisierten **Women's Health Initiative Study (WHI)**, zeigte sich allerdings bereits nach dem ersten Beobachtungsjahr ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Die Ergebnisse dieser Studie wurden für 2005 erwartet. Diese Studie wurde vorzeitig beendet mit folgenden Einzelergebnissen für das kardiovaskuläre Risiko: 29%ige Zunahme von Herzattacken, eine Verdoppelung venöser Thromboembolien (2,11; 1,58-2,82), eine 22%ige Zunahme von kardiovaskulären Erkrankungen (insgesamt) (1,22; 1,09-1,36). Allerdings werden sich die Studienergebnisse nur auf die untersuchten Präparate, d.h. **konjugierte equine Östrogene (0,625 mg)** sowie **Medroxyprogesteronacetat (2,5 mg)** beziehen und letztlich auch nur für die amerikanische Bevölkerung gültig sein. Diese Daten sind nicht auf andere Präparate zu übertragen, ebenso nur mit Einschränkungen auf andere Länder. Leider hat auch diese Studie Schwächen. So repräsentieren die Teilnehmerinnen an der WHI Studie in den USA nicht den amerikanischen Bevölkerungsquerschnitt; für eine Aussage über die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist das Eintrittsalter der Studienteilnehmerinnen zu hoch, so dass möglicherweise bei vorgeschädigten Gefäßen die Primärprävention nicht mehr zum Tragen kommt (Clarkson, Menopause-Weltkongress, 2002, pers. Mitteilung). Hinzu kommt, dass der Anteil von Patientinnen mit kardiovaskulären Risikofaktoren in dieser Studie relativ hoch ist (z.B. 50% Raucherinnen, 36% Hypertonie) (vgl. initiale Risikoerhöhung für KHK bei HERS-Studie). Weiterhin könnte ein Fehler bei der Auswahl der Studienteilnehmerinnen aufgetreten sein. Insgesamt wurden über 370 000 Frauen in die Screeningphase mit einbezogen und nur 18845 Frauen für die Studie ausgewählt; Gründe für diese niedrige Rekrutierungsrate (5%) werden nicht beschrieben.

Da das Risiko der kardiovaskulären Mortalität bei Frauen in der Postmenopause um den Faktor 10

größer ist als die Mortalität aufgrund onkologischer Erkrankungen, ist eine sorgfältige Bewertung einer möglichen präventiven Wirkung der Östrogene (Gestagene) hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos unbedingt erforderlich.

Die amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA) hat nur die Behandlung klimakterischer Beschwerden und die Osteoporoseprophylaxe als Indikation für eine Östrogen-Gestagentherapie zugelassen; die kardiovaskuläre Prävention war nie eine von der FDA zugelassene Indikation für HRT in den USA (Speroff, 2002, pers. Mitteilung).

Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen

Studien zur **Sekundärprävention** kardiovaskulärer Erkrankungen, wie dies bei der HERS sowie HERS-II-Studie bzw. ERA-Studie der Fall ist, zeigten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko während der ersten Einnahmejahre; z.T. schwerwiegende Schwächen bei der Studienplanung machen die Interpretation schwierig. Höchstwahrscheinlich reagieren vorgeschädigte Gefäße nicht mehr auf Östrogene und so können diese keine vaskuläre Schutzwirkung entfalten (Clarkson, Menopause-Weltkongress, 2002, pers. Mitteilung). HRT ist kein Therapeutikum bei bereits eingetretenen kardiovaskulären Erkrankungen.

Nach kardiovaskulären Ereignissen wird in den USA folgendes differenziertes Vorgehen empfohlen (www. american college of cardiology.org oder com):

- bei vorheriger HRT-Therapie Fortsetzung der Behandlung, evtl. in Kombination mit Statinen (?)
- bei Patienten, die ohne vorherige HRT-Einnahme ein kardiovaskuläres Ereignis bekommen haben, Therapie mit z.B. Statinen und evtl. im Intervall HRT.
- Auch die differenzierte Betrachtung der verschiedenen Gestagene und Östrogene sowie deren Dosierung und die Therapieschemata im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko werden zurzeit diskutiert.

Ist das Risiko für Thrombose und Thromboembolien unter HRT erhöht?

Unter nahezu allen Hormonersatztherapien ist das Thromboserisiko um den Faktor 2-3 erhöht; die epidemiologische Datenlage ist schlecht, so dass eine Differenzierung nicht vorgenommen werden kann. Bei der amerikanischen WHI-Studie wurde vor Einschluss der Studienteilnehmerinnen das familiäre Thrombose/Thromboseembolierisiko nicht berücksichtigt.

Vor der HRT-Verordnung sollte nach dem **familiären kardiovaskulären Risiko** der Eltern unter 45 Jahren (d.h. Thrombosen, Thromboembolien, Herzinfarkt und zerebrovaskuläre Insulte) gefragt werden; weiterhin nach dem Auftreten von Thrombosen unter früherer Einnahme der Pille und

während oder nach der Schwangerschaft. Bei erhöhtem Risiko in der Familien- oder Eigenanamnese sollte eine Gerinnungsdiagnostik (APC-Resistenz, Faktor-V-Leiden, Protein C, Protein S, Antithrombin III, Prothrombin und zusätzlich Homocystein) erfolgen. Die **Schwangerschaft** stellt einen erheblichen Belastungstest für das Gerinnungssystem dar. Wer diesbezüglich keine Probleme gehabt hat, sollte auch unter HRT keine Probleme bekommen. Wichtig in diesem Zusammenhang ist jedoch eine **Risikoaufklärung** über die Situation mit erhöhtem Thromboserisiko, z.B. Langzeitimmobilisierung; Langstreckenflüge oder -fahrten.

Osteoporose

Inzidenz

In Deutschland sind 4 - 6 Millionen Patienten an einer Osteoporose erkrankt (Pfeifer et al., 2001). Insgesamt wird jede 3 postmenopausale Frau wird an einer Osteoporose bedingten Fraktur erkranken. Die Gesamtkosten für medizinische Betreuung, Rehabilitationsmaßnahmen und Pflege betragen ca. 2 bis 2,5 Milliarden Euro.

Prävention der Osteoporose und Schutz vor Frakturen durch HRT

Die günstige Wirkung von HRT auf zahlreiche Surrogatparameter einschl. Knochendichte war bereits früher schon durch umfangreiche, wenn auch nicht randomisierte Studien gezeigt worden.

Die Östrogen-Ersatztherapie hat sich in der "Danish Osteoporosis Prevention Study (prospektive kontrollierte vergleichende Kohortenstudie; n=2016) (Mosekilde et al., 2000) (und finnischen, randomisierten Vergleichstudie über 5 Jahre (HRT versus Vitamin D) (n=13100) (Komulainen et al., 1998) (RCT-Studie) äußerst wirkungsvoll die Prophylaxe der Osteoporose und die Abnahme des Frakturrisikos durch HRT gezeigt. Auch die WHI-Studie hat gezeigt, daß unter der dort eingesetzten HRT die Frakturrate abnimmt: Reduktion von Hüftfrakturen um ein Drittel (0,66; 0,45-0,98), eine 24%ige Reduktion der Gesamtknochenbrüche (0,76; 0,69-0,85). Aus der WHI Studie ist zu sehen, dass diese Risikoreduktion auch bei älteren Frauen und innerhalb eines kurzen Einnahmeintervall von 5 Jahren eintritt.

Von den zur HRT eingesetzten Gestagenen haben nur das Medroxyprogesteronacetat und das Norethisteronacetat eine zusätzliche günstige Wirkung am Knochen.

Weiterhin wird zur Osteoporoseprophylaxe eine zusätzliche Behandlung mit **Kalzium** und **Vitamin D** sowie die **Vermeidung bestimmter Lifestyle- und Risikofaktoren** (z.B. Rauchen, Untergewicht,

Fehlernährung, Bewegungsarmut, Alkohol) empfohlen. Hinsichtlich des Frakturrisikos ist eine Vermeidung der Sturzgefahr im häuslichen Umfeld notwendig. Welchen Einfluss eine Veränderung des Lebensstils durch HRT (z.B. Sport) im Hinblick auf eine erhöhte Frakturexposition hat, kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht bewertet werden.

Bedeutung von Screening-Untersuchungen

Die Bewertung der Knochendichte (Mineralgehalt) mit der DEXA-Methode hat sich als Standard etabliert. Eine Aussage über den architektonischen Aufbau des Knochens ist nur mit Hilfe des Computertomographiegeräts Densiscan und mit Hilfe der Ultraschallmethode möglich (Lauritzen, 2002, pers. Mitteilung). Mit dieser Methode kann die Elastizität des Knochens und die Frakturrisiko nicht eindeutig vorausgesagt werden. Die Knochendichtemessung per Ultraschall ist eine einfache nicht invasive Screeningmethode, wenn es um die Frage geht, ob Frauen ohne sonstige Beschwerden eine HRT anwenden sollten.

Biochemische und molekularbiologische (SNPs) Marker sind zurzeit noch nicht in der Lage, bessere Aussagen über das mögliche Osteoporoserisiko zu machen. Auch die Familienanamnese ist nur grob orientierend aussagefähig, da durch Lebensumstände bei den Eltern (z.B. Kriegsgeneration; keine oralen hormonalen Kontrazeptiva etc.) andere Voraussetzungen vorlagen als bei der heutigen Generation.

Alzheimersche Demenz

Wie sicher und verlässlich sind die Daten zur HRT-Schutzwirkung im Hinblick auf Entstehung des Morbus Alzheimer?

An der Alzheimerschen Demenz erkrankten 1 Million Deutsche - mehr Frauen als Männer. Mit zunehmendem Alter nimmt die Inzidenz der Alzheimerschen Erkrankung zu. Das individuelle Risiko in der durchschnittlichen Bevölkerung, während des Lebens an Alzheimer zu erkranken, beträgt bis 5 %.

Die zurzeit vorliegenden epidemiologischen Daten zur Primärprävention des Morbus Alzheimer reichen noch nicht aus, um eine endgültige Stellungnahme abzugeben, was die Schutzwirkung durch unterschiedliche HRT-Schemata anbelangt.

Eine intellektuelle Beschäftigung und Training des Gedächtnisses scheint sich als wirkungsvolle Prophylaxe der Alzheimer'schen Erkrankung herauszustellen.

Von pharmakologischer Seite gewinnt der Einsatz von Statinen auch bei der Prävention des Morbus Alzheimers eine immer größere Bedeutung.

Screening-Untersuchungen: genetische Laborteste sind leider noch nicht ausreichend validiert. So ist der Alzheimer vom early onset eine mono-, der Alzheimer vom late-onset eine polygenetische Erkrankung. Inwieweit durch **Genchip-Technologie** bestimmte Risikokonstellationen in naher Zukunft erkannt werden können, kann nicht abschließend beurteilt werden.

Urogenitalbeschwerden

Mit dem Eintritt der Wechseljahre nimmt die Häufigkeit an urogenitalen Beschwerden deutlich zu; hiervon sind ca. 40 - 60 % aller Frauen betroffen.

Die positive Wirkung von Östrogenen hinsichtlich der Prävention (primär) oder Rückbildung (sekundär) einer Stress- und Urgeinkontinenz wurde durch neueste Studien in Frage gestellt; eine lokale Wirkung von Estrogenen bei Urogenitalatrophie scheint sinnvoll zu sein.

Hormonersatztherapie: abschließende Risiko-Nutzen-Analyse

Die günstige Wirkung der Östrogen-Gestagentherapie hinsichtlich der Behandlung klimakterischer Beschwerden (u.a. psychovegetative Beschwerden, wie Hitzewallungen, Schlafstörungen, Schweißausbrüche, depressive Verstimmungen) ist unbestritten. Diese Beschwerden bestehen überwiegend in der menopausalen Übergangsphase, die bei der einzelnen Patientin unterschiedlich lange andauern kann. Daher ist eine Hormonbehandlung wegen dieser Beschwerdesymptomatik hinsichtlich der Behandlungsdauer in regelmäßigen Abständen zu überdenken.

Die prophylaktische Wirkung der Langzeit-Östrogenbehandlung als Osteoporoseprävention und zur Abnahme des Frakturrisikos ist belegt (dänische, finnische und WHI-Studie), auch wenn weitere randomisierte Studien wünschenswert wären. Die protektive Wirkung kann auch bei Einnahmebeginn im höheren Lebensalter nachgewiesen werden (WHI-Studie). Die alternativen Therapieansätze, wie z.B. Biphosphonate bzw. SERMs sind wirksam aber noch sehr teuer - ihre Langzeitnebenwirkungen noch unzureichend untersucht. Diese Substanzen wirken nicht gegen psychovegetative Beschwerden. Im Rahmen der Osteoporose-Prävention müssen sog. Lebensstiländerungen überdacht werden, um Risikofaktoren zu vermeiden (z.B. Ernährung mit Kalziummangel, Untergewicht, Rauchen, übermäßiger Alkoholgenuß sowie allgemeine Umfeldrisiken hinsichtlich der Frakturgefahr etc.). Zum Schutz vor Frakturen ist eine Langzeittherapie mit Hormonen notwendig.

Mammakarzinome werden höchstwahrscheinlich unter HRT früher (günstigeres Tumorstadium) diagnostiziert und sind daher in einem Frühstadium besser therapierbar. Inwieweit sich das auf die Gesamtlebenserwartung in Jahren für die Patientin auswirkt, muss vor dem Hintergrund der Krebsangst bei den Brustkrebspatienten näher differenziert werden. Von der ersten Mutation bis zum Auftreten von klinisch nachweisbaren Tumoren vergehen im Durchschnitt 10 Jahre. Insofern ist eine de novo Induktion von neuen Mammakarzinomen bei Kurzzeit-HRT (z.B. 2-5 Jahre) äußerst unwahrscheinlich. Über das Langzeitrisiko im Hinblick auf eine Induktion von neuen Mammaneoplasien (z.B. Ca in situ) durch HRT kann keine Aussage gemacht werden. Ebenso kann die Frage nicht beantwortet werden, ob okkulte Mammakarzinome, die sonst nicht klinisch apparent geworden wären, durch HRT zum Wachstum stimuliert werden können.

Aufgrund der epidemiologischen Daten ist durch die zurzeit zur Verfügung stehenden HRT-Schemata in den entsprechenden Dosierungen eine neue Induktion von Brusttumoren eher unwahrscheinlich. Eine **Tumorinduktion de novo** von Steroidhormonen, die nicht zur Hormonersatztherapie eingesetzt werden, bzw. in supraphysiologischen Konzentrationen bei anderen Indikationen zur Anwendung

kommen, kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Sogenannte **Lifestyle-Faktoren** müssen im Hinblick auf die Brustkrebsentstehung in Zukunft intensiver untersucht werden (z.B. Ernährung; Sport, Psyche).

Die Bedeutung von Antiöstrogenen (z.B. **Tamoxifen**) und **SERMs** (z.B. **Raloxifen**) hinsichtlich der Brustkrebsprävention zeichnet sich aufgrund großangelegter Studien immer deutlicher ab.

Die Einstufung der Östrogene durch die WHO als Karzinogen muss ebenfalls differenziert betrachtet werden. Die Einstufung der Östrogen-Monotherapie als Karzinogen beruht auf der Induktion neuer **Endometriumkarzinome** bei nichthysterektomierten Patientinnen; die Östrogen-Gestagentherapie wurde aufgrund der beobachteten häufigeren Diagnose-Inzidenz von Mammatumoren in Zusammenhang gebracht. Die Gabe von Gestagenen ist nur bei nicht-hysterektomierten Patientinnen erforderlich. Nur die kontinuierlich-kombinierte Estrogen/Gestagentherapie scheint das Risiko für ein Endometriumkarzinom zu senken.

Zahlreiche Fallkontroll- und Kohortenstudien, ebenso wie die WHI-Studie haben eine Risikoreduktion für das **Kolonkarzinom** gezeigt.

Die positive Wirkung von Östrogenen hinsichtlich der Primär-Prävention des **Morbus Alzheimers** zeichnet sich bei epidemiologischen Studien ab, ist jedoch mit statistisch signifikanter Sicherheit noch nicht nachweisbar. Eine therapeutische Intervention bei manifestem M. Alzheimer durch HRT scheint wirkungslos zu sein. Überraschend sind die präventiven Wirkungen der Statine auf die Inzidenz des Morbus Alzheimers.

An kardiovaskulären Erkrankungen werden 50% aller Männer und Frauen sterben. Bei Frauen in den Industrienationen ist die kardiovaskuläre Mortalität höher als der Tod durch Brustkrebs. Bei der Prävention spielen Lipidsenker, Statine und Acetylsalicylsäure eine große Rolle. Zur **möglichen kardiovaskulären Schutzwirkung** durch HRT bei Frauen direkt nach der Menopause sollten sich weitere prospektiv geplante Studien befassen. Eine Vielzahl von Studien hat die kardioprotektive Wirkung zur Primärprävention anhand von Surrogatparametern vermuten lassen; letztlich sind jedoch auch hierfür nur placebokontrollierte Studien mit definierten Endpunkten (z.B. Herzinfarkt, Thrombosen, Schlaganfälle) aussagekräftig. Es zeichnet sich jedoch ab, dass eine Primärprävention durch HRT eher möglich ist, wenn die Hormonprävention bei nicht vorgeschädigten Blutgefäßen begonnen wird, im Vergleich zu bereits vorgeschädigten Gefäßen (ab 60 Jahren). Das Thrombose bzw. Thromboembolierisiko ist unter Einnahme aller HRT-Präparate ebenso unter Raloxifentherapie erhöht. Vor der HRT-Verordnung sollte nach dem **eigenen und familiären kardiovaskulären**

Risiko (s.o.) gefragt und gegebenenfalls eine Gerinnungsdiagnostik durchgeführt werden. Längere OC-Einnahme und Schwangerschaften ohne kardiovaskuläre Probleme sind hinsichtlich eines möglichen Thromboserisiko unter HRT als günstig zu bewerten. Wichtig in diesem Zusammenhang ist jedoch eine **Risikoaufklärung** über Situationen mit erhöhtem Thromboserisiko, z.B. Langzeitimmobilisierung; Langstreckenflüge oder -fahrten. Generell sollte die niedrigste wirksame Hormondosierung für eine HRT gewählt werden. Eine **Sekundärprävention** kardiovaskulärer Erkrankungen durch ERT/HRT ist nicht möglich. **Nach kardiovaskulären Erkrankungen** kann HRT je nach Indikation in Kombination mit Statinen fortgesetzt werden; eine Neueinstellung wird direkt nach dem Ereignis nicht empfohlen. Lebensstilveränderungen (Ernährung, Blutfette, regelmäßige Bewegung, Stressabbau, Verzicht auf zusätzliche Risikofaktoren (zB. Rauchen, Alkohol) sind das A und O einer sinnvollen Prophylaxe. Patientinnen, die HRT nur zur kardiovaskulären Prävention erhalten haben, sollten eine Weitereinnahme mit ihrem behandelnden Arzt besprechen.

Abschließend bleibt festzustellen, dass eine Hormonersatztherapie zur Behandlung klimakterischer Beschwerden bei betroffenen Frauen nicht mehr wegzudenken ist. Dies enthebt den Arzt jedoch nicht von einer sorgfältigen **Risikoanalyse** hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen, Osteoporose, onkologischer Erkrankungen (Mamma-, Ovarial- und Endometriumkarzinom), angeborener Gerinnungsstörungen mit erhöhtem Thromboserisiko etc. zur Festlegung einer individuellen Therapie.

Eine **Lebensstilberatung** (gesunde Ernährung, Bewegung, Vermeidung von unnötigem Stress, Vermeidung von Risikofaktoren (Rauchen, Alkohol, ungesunde Ernährung) ist ebenso notwendig, wie die Verordnung von Hormonpräparaten. Regelmäßige Krebsvorsorgeuntersuchungen sowie hausärztliche bzw. internistische Untersuchungen werden empfohlen.

Es bleibt festzustellen, dass die rasche Linderung der peri- und postmenopausalen psycho-vegetativen Beschwerden durch ERT bzw. HRT ein **gutes Stück Lebensqualität und wiedererlangte Lebensfreude** bedeutet. Bei der Auswahl der Präparate sollte man das niedrigdosierteste, aber dennoch wirksame Präparat wählen. Hierbei sollten das Alter der Patientin, individuelle Risikofaktoren und das aktuelle Beschwerdebild (Leidensdruck) berücksichtigt werden.

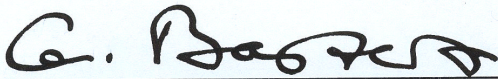
Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Thomas Rabe
Präsident der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische
Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V.
Universitäts-Frauenklinik Heidelberg
Voßstraße 9
69115 Heidelberg
Tel.: 06221 / 56 7913
Fax: 06221 / 56 5713
e-mail: thomas_rabe@med.uni-heidelberg.de

Bitte die Stellungnahme unterschreiben und bis Dienstag, 12.00 Uhr an Fax-Nr. 06221 / 56 5713 senden. Vielen Dank

HRT-Stellungnahme der Fachgesellschaften

12.07.02

Prof. Dr. med. H.G. Bender
Präsident der DGGG e.V.
Ärztl. Direktor der Univ.-Frauenklinik der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

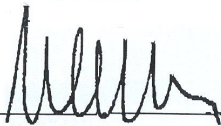


Prof. Dr. med. G. Bastert
Vorsitzender Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische
Onkologie (AGO) der Deutschen Gesellschaft
für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
Geschäftsf. Direktor der Univ.-Frauenklinik Heidelberg

Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg
Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Ärztl. Direktor der Univ.-Frauenklinik Ulm



Prof. Dr. med. h.c. mult. Th. Rabe
Präsident der Deutschen Gesellschaft für
Gynäkologische Endokrinologie und
Fortpflanzungsmedizin (DGGEF e.V.)
Univ.-Frauenklinik Heidelberg



Dr. med. Manfred Steiner
Präsident des Berufsverbandes der Frauenärzte e.V.



Prof. Dr. med. D. Wallwiener
Präsident der Deutschen Gesellschaft für Senologie
Geschäftsführender Direktor der Universitäts-
Frauenklinik Tübingen