



Pressemitteilung

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 600692-0 Fax: 0211 600692-10 mail : info@dgk.org
Pressestelle: Tel: 0211 600692-61 Fax: 0211 600692-67 mail : presse@dgk.org

Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 10/2005

Hormonsubstitution und kardiovaskuläres Risiko

Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek, Berlin

Weibliche Sexualhormone wurden lange als ein Jungbrunnen angesehen, daher wurde die postmenopausale Hormontherapie (HT) für unterschiedlichste Indikationen eingesetzt. Zugelassen war die HT allerdings nur zur Behandlung postmenopausaler Beschwerden, der Osteoporose und zur Behandlung prämenopausaler Hormondefizite, zum Beispiel nach Ovariectomie. Betrachtet man die Behandlungszahlen, die in Deutschland alters-, zeit- und regionalabhängig bis zu 50 Prozent der postmenopausalen Frauen erreichten, so wird klar, dass der etablierte Indikationsbereich wahrscheinlich weit überschritten wurde. Bevölkerungsbasierte Daten zur HT-Einnahme fehlen jedoch in Deutschland.



Prof. Dr. Vera Regitz-Zagrosek

Nachdem sich weltweit in Anwendungsbeobachtungen günstige Effekte fanden, wurden kontrollierte klinische Studien initiiert, die zu den mittlerweile gut bekannten negativen Ergebnissen führten. Zuerst fand die HERS-Studie, die die Sekundärprävention von koronarer Herzerkrankung untersuchte, überraschend einen Anstieg der koronaren Ereignisse, vor allem im ersten Jahr nach HT-Beginn, deren Inzidenz allerdings mit längerer Anwendung zurückgingen. In der nachfolgenden WHI-Studie (Women's Health Initiative) wurden insgesamt 372 092 Frauen gescreent – davon in WHI I (nur!) 16 608, entweder zu Östrogen/Progesteron oder zu Placebo randomisiert. Eingesetzt wurde Pferdeöstrogen und ein synthetisches Progesteron (MPA). Der Therapiebeginn lag im Mittel bei über 63 Jahren, drei Viertel der Patientinnen hatten nie zuvor Hormone genommen, und zwei Drittel waren übergewichtig. Die Studie wurde wegen der erhöhten Inzidenz von Brustkrebs und kardiovaskulären Komplikationen abgebrochen; dabei waren die Risiken für kolorektale Karzinome und Hüftfrakturen erniedrigt. Parallel dazu wurden 10 739 der gescreenten Frauen, bei denen eine Hysterektomie erfolgte, zu konjugiertem Östrogen oder zu Placebo

randomisiert. Hier fand sich eine Risikoerhöhung für Schlaganfälle, jedoch keine signifikanten Einflüsse auf Brustkrebs, koronare Herzerkrankung und Colonkarzinom. Auch diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da das Gesamtrisiko den Nutzen überstieg.

Wo liegt der Unterschied zu den Beobachtungsstudien? Patientinnen, die sich in den Beobachtungsstudien für die HT entschieden, waren jünger und überwiegend symptomatisch und hatten das günstigere Risikoprofil – mögliche Faktoren sind also die Kontinuität der Hormoneinnahme, Beschwerden, die auf Hormonstörungen hinweisen können, und das günstigere Risikoprofil oder Fehlen der Adipositas – ein wichtiger Faktor, da Fettgewebe in Bezug auf Sexualhormone metabolisch aktiv ist.

Damit bleiben jedoch viele Fragen offen. Es gibt nach wie vor starke Argumente aus der Pathophysiologie, die für den Einsatz von Östrogenen sprechen und positive kardiovaskuläre Effekte von Östrogenen aufzeigen. Östrogene verbessern die Re-Endothelialisierung nach Gefäßschädigung, verbessern die postischämische Erholung des Myokards, reduzieren offensichtlich Myokardhypertrophie und die Generation freier Radikale und hemmen die Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems. Sie beeinflussen die Nierenfunktion günstig, und sie führen zu einer günstigeren Fettverteilung, die mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko einhergeht. Östrogenrezeptoren werden im menschlichen Herzen, in Gefäßen und im Fettgewebe exprimiert und im Myokard bei kardiovaskulären Erkrankungen reguliert. Sie finden sich in Myozyten, Endothelzellen, Fibroblasten und Adipozyten und, in geringer Dichte, in vaskulären, glatten Muskelzellen. In früheren Studien fanden sich bereits Hinweise darauf, dass bei koronarer Arteriosklerose die Zahl der koronarvaskulären Östrogenrezeptoren erniedrigt ist. Intrazelluläre Östrogenwirkungen sind mannigfaltig. Die unterschiedlichen Hormonwirkungen werden wahrscheinlich durch unterschiedliche Domänen der Östrogenrezeptoren vermittelt, die von unterschiedlich strukturierten Liganden aktiviert werden können. Dies führt zu ligandenspezifischen Veränderungen der Rezeptorkonformation und zur zellspezifischen Bindung von Ko-Aktivatoren und Ko-Repressoren und damit zur Aktivierung unterschiedlicher Wegen wie zum Beispiel der Inhibition der NfKb-Wirkung oder zur Interaktion mit anderen nukleären Rezeptoren wie beispielsweise den metabolisch aktiven Peroxisome-proliferator-activated receptors (PPAR). Hierauf beruht die Wirkung von Synthetic Estrogen Receptor Modulators (SERMs), die in Abhängigkeit von vorhandenen Ko-Aktivatoren oder -Repressoren gewebespezifisch als ganze oder partielle Agonisten oder Antagonisten wirken. Ein SERM, das Raloxifen, das als Agonist im Knochen und kardiovaskulären System wirkt, aber als Antagonist in Uterus und Mamma, wurde gerade in der RUTH-Studie auch auf kardiovaskuläre Endpunkte getestet; andere wie Lasofoxifene sind in der Entwicklung.

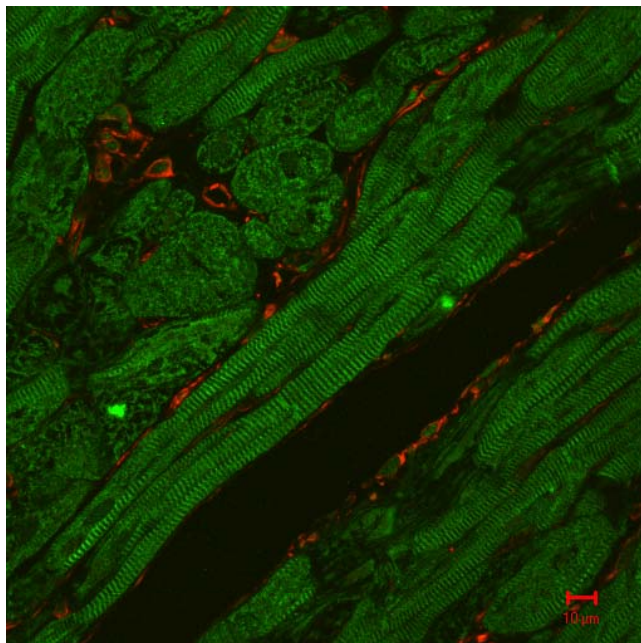
Möglicherweise sind Zeitpunkt des Beginns einer HAT oder der kontinuierliche Gebrauch von Hormonen wesentliche Kriterien für einen erfolgreichen Einsatz. Wahrscheinlich unterscheidet sich die Wirkung von Hormonen bei Frauen, die aufgrund ihrer Symptomatik Hinweise dafür bieten, dass ihre endogenen Hormonspiegel zu niedrig sind, von der Wirkung bei Frauen, die asymptomatisch sind. Darüber hinaus könnte die Applikationsform – die Umgehung eines First-Pass-Effektes in der Leber durch transdermale Produkte – eine Rolle spielen. Auch hierzu sind Studien unterwegs.

Die aktuell propagierte „Timing-Hypothesen“ verlangt einen Einsatz der HT vor dem Beginn arteriosklerotischer Veränderungen. Das Versagen der HT in der Primärprävention spricht nicht unbedingt dafür. In meiner eigenen Hypothese ist die Kontinuität der HT durch die Menopause wichtiger: „Continuity-Hypothesen“. Derzeit häufen sich die pathophysiologischen Befunde, die für eine Re-Evaluierung der

Hormontherapie sprechen, wobei jedoch darauf geachtet werden sollte, dass die Therapie zu einem optimalen Zeitpunkt eingesetzt wird und dass Hochrisikogruppen ausgeschlossen werden. Zu den Hochrisikogruppen für Hormontherapie gehören Frauen mit eigener oder familiärer Anamnese für Brustkrebs und für thrombembolische Ereignisse sowie Frauen mit kürzlich abgelaufenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall.

Derzeit ist immer noch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie aktuell, die feststellt, dass Hormontherapie nicht für die Prävention koronarer Herzerkrankungen eingesetzt werden kann, dass eine Hormontherapie zur Behandlung postmenopausaler Symptome nicht unbedingt abgesetzt werden muss, wenn sie gut vertragen wird und keine spezifischen Risikofaktoren vorliegen, und dass ein relativ frischer Schlaganfall oder Myokardinfarkt eine Kontraindikation darstellt.

Abb 1



Östrogenrezeptoren (ER) im menschlichen Herzen, Immunfluoreszenz im humanen Myokard. (Grün: ER alpha; Rot: Vimentin)