

Postmenopausale Östrogen-Medikation und venöse Thromboembolien, Myokardinfarkte und Schlaganfälle

DER ARZNEIMITTELBRIEF hat in den letzten beiden Jahren mehrfach über das venöse Thromboembolierisiko bei Einnahme oraler Kontrazeptiva (AMB 1996, 30, 1 und 20) und über Indikationen für die postmenopausale Östrogen-"Substitution" (AMB 1995, 29, 45 und 65) berichtet. Die aktuelle Einnahme östrogenhaltiger oraler Kontrazeptiva (OK) ist ein eindeutiger Risikofaktor für die Entstehung venöser Thromboembolien bei jungen Frauen. Die Beipackzettel von Präparaten zur postmenopausalen Östrogen-Substitution enthalten ebenfalls Warnhinweise auf die Möglichkeit der Förderung von Thrombosen, jedoch war das Relative Risiko im Vergleich mit Frauen, die keine Östrogene nehmen, nicht bekannt. Im Lancet erschienen vor einigen Monaten im gleichen Heft drei Arbeiten, die auch für die postmenopausale Östrogen-Einnahme, besonders in den ersten Wochen nach Beginn dieser Therapie, ein erhöhtes Thromboembolierisiko dokumentieren. Eine Arbeit (1; s.a. Tab. 1) berichtet über die Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie aus der Oxford-Region, in die 45 bis 64 Jahre alte Frauen mit *idiopathischer Beinvenenthrombose/Lungenembolie* eingeschlossen wurden. 81 "Fälle" wurden mit 146 Krankenhaus-Kontrollpatientinnen (keine Risikogruppen für thromboembolische Ereignisse) verglichen. 42,7% der Frauen mit Thrombosen und 24,7% der Kontrollpatientinnen hatten aktuell Östrogene eingenommen. Nach Berücksichtigung von Risikofaktoren wie Rauchen und Übergewicht ergab sich aus dieser Studie für Frauen, die aktuell Östrogene einnahmen, eine "Odds ratio" (ähnlich dem Relativen Risiko RR) von 3,5 (Vertrauensbereich 1,8 bis 7,0). Frauen, die *früher* Östrogen-Präparate für die Postmenopause eingenommen hatten, hatten kein erhöhtes Thromboserisiko.

In einer anderen Studie aus Boston und Seattle (2) wurde das Thromboembolierisiko von 50- bis 74jährigen Frauen mit und ohne Einnahme postmenopausaler Östrogene untersucht. In der "Group Health Cooperative" der Seattle-Region wurden erstaunlicherweise für den Zeitraum 1980 bis 1994 nur 42 Fälle idiopathischer Thrombosen rekrutiert, die mit 168 Kontrollpatientinnen verglichen wurden. Ähnlich wie in der Oxford-Studie war das relative Risiko, an einer venösen Thromboembolie zu erkranken, etwa 3,6mal größer bei aktueller Einnahme von Östrogenen für die

Postmenopause, während Frauen, die diese Präparate früher eingenommen hatten, kein erhöhtes Risiko hatten. Das Thromboserisiko war signifikant mit der Östrogen-Dosis korreliert. Präparate, die ca. 0,3 bzw. 0,6 bzw. 1,2 mg konjugierte Östrogene enthielten, waren mit einem relativen Thromboserisiko von 2,1 bzw. 3,3 bzw. 6,9 behaftet. Das Körpergewicht war ein zusätzlicher Risikofaktor für venöse Thromboembolien.

In einer dritten Studie (3), die auf einer Fragebogenaktion im Rahmen der US-amerikanischen Nurses' Health Study beruhte, wurde nur das *Lungenembolierisiko* von Frauen, die postmenopausale Östrogene einnahmen, mit Frauen ohne diese Medikation verglichen. Es wurden insgesamt mehr als 110000 Frauen angeschrieben. Die Diagnose Lungenembolie beruhte auf den Angaben der Frauen, zum Teil aber auch auf dem Einblick in Krankenakten. Insgesamt wurden nur 123 Fälle von primärer Lungenembolie (nicht als Komplikation von Krebsleiden, Traumata, chirurgischen Eingriffen, Immobilisation) identifiziert. Unter Berücksichtigung der Häufigkeit der Östrogen-Einnahme bei Frauen mit und ohne Lungenembolie ergab sich ein relatives Embolierisiko von 2,1 (Vertrauensgrenzen 1,2 bis 3,8) für Frauen mit Östrogen-Einnahme. Auch hier hatte eine frühere Einnahme von Östrogenen für die Menopause keinen Einfluß auf das Embolierisiko.

Aus einer anderen Veröffentlichung der Nurses' Health Study (4) geht hervor, daß die postmenopausale Östrogen-Einnahme assoziiert ist mit einem signifikant erniedrigten Risiko, ein "kardiales Ereignis", wie Herzinfarkt, Bypass-Operation oder koronare Angioplastie, zu erleiden. (Relatives Risiko verglichen mit Frauen ohne Östrogeneinnahme: 0,47). Das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, wurde durch die Östrogenmedikation nicht wesentlich beeinflusst.

Die meisten Frauen, die sich zur postmenopausalen Östrogen-Einnahme entschließen, tun dies zur Linderung klimakterischer/postmenopausaler Beschwerden oder zur Osteoporoseprophylaxe. In beider Hinsicht sind Östrogene sicher wirksam, jedoch ist unsicher, wie sich die kurz nach der Menopause für 5 bis 10 Jahre durchgeführte Östrogen-Medikation auf das Frakturrisiko im hohen Alter auswirkt. Die in der folgenden Tab. 1 mitgeteilten Zahlen hinsichtlich der Reduktion des Frakturrisikos beruhen daher nur auf Schätzungen (5, 6). Der Tabelle ist

tendenziell zu entnehmen, daß Nebenwirkungen (Thromboembolien) seltener sind als erwünschte Wirkungen (Reduktion der Häufigkeit von Frakturen und Myokardinfarkten).

Fazit: Nicht nur die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, sondern auch die postmenopausale Östrogenmedikation ist mit einem zwei- bis vierfach erhöhten Thrombose/Embolie-Risiko belastet. Das Schlaganfallrisiko wird durch postmenopausale Östrogene kaum verändert, während die Inzidenz von Myokardinfarkten und osteoporotischen Frakturen vermindert wird. Allen hier referierten Studien haftet das Manko an, daß sie nicht auf prospektiven, randomisierten Protokollen basieren, so daß systematische Fehler möglich sind. Prospektive Studien werden zur Zeit durchgeführt. Bis zum Vorliegen zuverlässiger Ergebnisse soll die nachfolgende Tabelle helfen, das Für und Wider der postmenopausalen Östrogenbehandlung gegeneinander abzuwägen und die Empfehlungen gegenüber den Patientinnen auf eine Indikations- und Kontraindikationsbasis zu stellen. Typische Kontraindikationen sind früher durchgemachte Thrombosen oder starke Varikosis bei Übergewicht; eine typische Indikation wäre eine Osteoporose der Mutter bei Untergewicht der Patientin. Auf das möglicherweise leicht erhöhte Mammakarzinomrisiko durch Östrogene sind wir an anderer Stelle eingegangen (AMB 1994, **28**, 77, und 1995, **29**, 65).

Literatur

1. Daly, E., et al.: Lancet 1996, **348**, 977.
2. Jick, H., et al.: Lancet 1996, **348**, 981.
3. Grodstein, F., et al.: Lancet 1996, **348**, 983.
4. Grodstein, F., et al.: N. Engl. J. Med. 1996, **335**, 453.
5. Ettinger, B., et al.: Ann. Intern. Med. 1985, **102**, 319.
6. Riggs, B.L., und Melton, L.J. (Hrsg.): Osteoporosis. Raven Press, New York 1988, S.133.