

Deutschland ist nach Aussagen von Schering nicht vor 1995 zu rechnen.

In einer weiteren, inzwischen vorzeitig beendeten multizentrischen Studie, die Jacobs und Rudick in den USA koordinierten, wurde ein anderes rekombinantes IFN- β auf seine Wirksamkeit bei der schubförmig verlaufenden MS untersucht. Das Präparat unterscheidet sich vom beschriebenen IFN-beta-1b dadurch, daß es nicht in *Escherichia coli*, sondern in Hamster-Ovarzellen (CHO) gentechnologisch produziert wird und daher glykosyliert ist. Diese Studie umfaßt über 300 Patienten, die zwei Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt wurden. Eine Gruppe erhielt 6 Mio. IU CHO-IFN- β , die andere Placebo, wobei die Injektionen intramuskulär einmal wöchentlich über einen Zeitraum von zwei Jahren erfolgen. Die Patienten werden zwei Jahre nach Behandlungsende weiter beobachtet. Wichtigster Zielparameter ist das Ausmaß der neurologisch beschreibbaren Behinderung, also nicht, wie bei der publizierten Studie mit IFN-beta-1b, die Zahl der Schübe. Ergebnisse liegen bislang noch nicht vor.

Wegen der Strukturunterschiede sind die Effekte von IFN- β -1b nicht ohne weitere Studien auf CHO-IFN- β übertragbar. Die in Deutschland und Italien bereits verfügbaren CHO-IFN- β -Präparate sind gegenwärtig für die Indikation MS *nicht* zugelassen.

Deutsches Ärzteblatt

91 (1994) A-965-970 [Heft 14]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über den Verfasser.

Anschriften der Verfasser:

Professor Dr. med. H.-P. Hartung
 Professor Dr. med. K. V. Toyka
 Neurologische Klinik und Poliklinik und klinische Forschungsgruppe für Multiple Sklerose
 Julius-Maximilians-Universität
 Josef-Schneider-Straße 11
 97080 Würzburg

Professor Dr. med. R. Hohlfeld
 Ludwig-Maximilians-Universität
 Klinikum Großhadern
 Marchioninistraße 15
 81377 München

Lipid-Stoffwechselveränderungen und die Folgen bei postmenopausalen Frauen

J. Matthias Wenderlein

Nach Erlöschen der Ovarialfunktion kommt es bei Frauen zu wesentlichen metabolischen Veränderungen (Tabelle 1):

1. Im Knochenstoffwechsel mit Osteoporosefolge,
2. Im Fettstoffwechsel mit Cholesterinanstieg/HDL-CH-Abfall/LDL-CH-Anstieg/Triglyzeridanstieg mit Förderung des multifaktoriellen Problems Atherosklerose, Koronarsklerose und Hypertonie (1 bis 10).

Ersteres Problem hat zu praktischen Konsequenzen geführt. Die Osteoporose-Prophylaxe mittels Östrogensubstitution setzt sich immer mehr durch. Bei mindestens einem Drittel postmenopausaler Frauen ist mit Osteoporose-Entwicklung ohne Östrogensubstitution zu rechnen.

Beim zweiten metabolischen Aspekt, dem postmenopausalen Lipoproteinsystem, wird noch zu selten an die Indikation einer Östrogensubstitution gedacht.

Am Nutzen postmenopausaler Östrogensubstitution zur kardiovaskulären Protektion gibt es keinen Zweifel. Dazu wurden in den letzten zehn Jahren große epidemiologische Studien publiziert. Bei Beobachtungszeiten zwischen 5 und 15 Jahren wurde ein reduziertes Mortalitätsrisiko für Herzerkrankungen um etwa die Hälfte errechnet (1, 5, 6, 7, 8, 10).

Dieses Phänomen ließ sich schon früher nachweisen, und zwar bei Frauen mit Menopause vor dem 40. Lebensjahr, also sehr früher Östrogenmangelsituation. Nach 11 bis 15 Jahren ließ sich eine Cholesterinspiegelerhöhung um 25 Prozent nachweisen, nach 16 bis 20 Jahren sogar um 40 Prozent. Die Folge waren signifi-

kant häufigere ischämische Herzerkrankungen. Das HDL-CH korreliert signifikant mit endogenem Östron (Tabelle 2) (2, 7).

Wird das Risiko für KHK bei Serum CH 200 mg/dl mit 1 angesetzt, so errechnet sich für 250 mg/dl eine Verdoppelung, für 300 mg/dl eine Vervierfachung des KHK-Risikos. Unter diesen Aspekten werden Lipidsenker mehr oder minder großzügig indiziert. Bei welchen CH-HDL-LDL-Serumwerten dies geschieht, in Abhängigkeit von Alter und anderen Risikofaktoren, ist ebenso wenig diskutiert wie die Frage, ob sich die KHK-Gesamtmortalität durch Lipidsenker reduzieren läßt.

Die Probleme infolge lipidsenkender Medikationen werden zunehmend diskutiert, wie Anstieg der Suizid- und Unfallrate, erhöhte Krebsinzidenz, insbesondere von Kolon- und Mamma-Karzinom. Kommen zu diesem Wissen noch Lipidsenker-Nebenwirkungen hinzu, wie beispielsweise gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit und Kopfschmerz sowie etwas reduzierte Lebensqualität, dann ist mangelnde Compliance naheliegend – auch hinsichtlich zusätzlicher geforderter KHK-risikoärmerer Lebens- und Ernährungsweisen.

Optimal, also compliancefördernd, wäre ein Lipidsenker, der Lebensqualität verbessert. Diesen gibt es für postmenopausale Frauen, und dies gilt es mehr zu nutzen:

Von Östrogenen ist bekannt, daß diese die Produktion von HDL-Vorstufen in der Leber steigern. Die Framingham-Studie zeigte, daß für

Universitäts-Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg) und Poliklinik Ulm

Frauen über 50 Jahre das HDL-CH relevant ist. Für das koronare Risiko sind nicht Gesamt-Cholesterin und HDL-CH allein, sondern deren Korrelation relevant – analog wie bei Männern (4, 5).

Bei Hypertriglyzeridämie besteht ein hohes Kombinationsrisiko für koronare Herzkrankheiten – ohne auf die Pathophysiologie der Lipoproteine einzugehen. Dazu – wie auch zur Diagnostik von Fettstoffwechselstörungen – sind Internisten kompetenter als Gynäkologen. Letztere haben aber recht gute Therapiemöglichkeiten bei postmenopausal erstmals aufgetretener Hypercholesterinämie. Oral substituierte Östrogene heben HDL-CH an und fördern damit den Rücktransport von Cholesterin aus der Peripherie in die Leber zum Abbau. Am effektivsten sind Östrogene bei pathologischen Abweichungen des Gesamtcholesterins, HDL-CH und LDL-CH (2, 4, 6, 8).

Die Lipid-Lipoprotein-Normalisierung durch Östrogene setzt deren richtige Wahl und ausreichende Dosierung voraus (Tabelle 3): Östriol mindestens 8 mg oral/die; Östradiolvalerat 1 bis 4 mg oral/die oder konjugierte Östrogene 0,6 bis 1,25 mg oral/die.

Bei den letzteren beiden Östrogenen sind das Dosen, wie sie auch zur Beseitigung klimakterischer Beschwerden üblich sind und Osteoporose-Prophylaxe garantieren, heute obligat in Kombinationsform. Der übliche Gestagenzusatz in geringer Dosierung antagonisiert nur gering die positiven Effekte substituierter Östrogene auf das Lipidsystem.

Damit lassen sich auch Gesamt-CH und LDL-CH um 10 bis 20 Prozent reduzieren und HDL-CH/HDL₂-CH um 10 bis 20 Prozent erhöhen. Das bedeutet, daß obige substituierte Östrogene in oraler Form alternative Lipidsenker darstellen. Im Vergleich mit den Lipidsenkern Clofibrat/Cholestyramin schnitten die Östrogene besser ab: Beim Absenken von Gesamt-CH 8 zu 25 Prozent und beim LDL-CH 12 zu 35 Prozent.

Errechnet wurde daraus ein geringeres Myokardinfarkt-Risiko von 35 zu 50 Prozent durch Östrogensubstitution. Für KHK gilt die Faustre-

Tabelle 1: Metabolisches Postmenopausensyndrom

- Osteoporose
- Neigung zur Gewichtszunahme
- Anstieg von Cholesterin
- Atherosklerose, Koronarsklerose, Hypertonie

Tabelle 2: Menopause vor dem 40. Lebensjahr

CH-Spiegel um 25% erhöht nach 11–15 Jahren, um 40% erhöht nach 16–20 Jahren.

Folge: ischämische Herzkrankungen, HDL korreliert signifikant mit endogenem Östron.

Tabelle 3: Östrogen – Effekte auf Fettstoffwechsel

- I Östriol ab 8 mg oral/die
- II Östradiolvalerat 1–4 mg oral/die
- III konjugierte Östrogene 0,6–1,25 mg oral/die

Folge:

1. HDL-CH und HDL₂-CH um 10–20% erhöht
2. Gesamt-CH und LDL-CH um 10–20% reduziert
3. Apolipoproteine mäßig, Triglyzeride kaum erhöht

gel ein Prozent CH-Absenkung = zwei Prozent Risiko-Reduktion.

Wichtiger ist die Beobachtung, daß längerfristiger Östrogenmangel nicht nur das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht, sondern insgesamt Atherosklerose-Entwicklungen beschleunigt. Durch in Art und Dosis richtige Östrogensubstitution – nicht mit Ethnyl-Östradiol der Ovulationshemmer! – läßt sich über die Leberpassage das HDL-CH anheben. Beim Ziel, koronaren Herzkrankheiten so vorzubeugen, ist bei postmenopausalen Frauen selbstverständlich in Beratungen auch auf Ri-

sikofaktoren einzugehen, wie Rauchen, Hochdruck, Diabetes.

Als Indiz, daß für die kardiovaskuläre Erkrankungsentwicklung postmenopausal das Östrogendefizit sehr relevant ist (Tabelle 4), sei im Beratungsgespräch die zwei- bis dreimal höhere Inzidenz als im fertilen Alter angeführt. Noch beweiskräftiger ist die bilaterale Ovariectomie im fertilen Alter. Das bewirkt eine Risikoverdoppelung für Myokardinfarkt. Das wurde abgesichert durch den Atherosklerosenachweis in Koronararterien bei operativ kastrierten Frauen. Bestätigt wird das durch ischämische EKG-Muster bei klimakterischen Frauen. Von daher ist es verständlich, daß sich Gynäkologen bei Frauen mit fehlender Ovarialfunktion für Fettstoffwechselprobleme und die Folgen interessieren. Hinzu kommt ein „quantitativer“ Aspekt (Tabelle 5): Eine Studie in den USA analysierte bei 32 Millionen postmenopausalen Frauen die jährlichen Todesraten wie folgt: neun Prozent ischämische Herzkrankungen, drei Prozent zerebrovaskuläre Erkrankungen, ein Prozent Brustkrebs, 0,1 Prozent Korpuskarzinom (7).

Damit sollte sich die gynäkologische Vorsorge nicht nur auf die letzteren beiden Erkrankungen und deren frühe Erkennung zur Therapie im prognostisch günstigen Stadium konzentrieren.

Beim zahlenmäßig relevantesten postmenopausalen Mortalitätsfaktor KHK gilt es zunehmend prophylaktisch zu denken – analog dem postmenopausalen metabolischen Osteoporose-Problem. Dabei besteht derzeit die folgende Schwierigkeit, die zu dieser Übersichtsarbeit motivierte.

Gynäkologen haben für postmenopausale Frauen mit Östrogensubstitution einen recht effektiven Lipidsenker. Die Diagnostik von Fettstoffwechselproblemen bleibt sicher weiter eine interdisziplinäre Aufgabe.

Analog ist die Konstellation bei postmenopausaler Osteoporose: Gynäkologen haben bei richtiger und ausreichender Östrogen-Substitutions-Wahl eine sehr effektive prospektive Therapiemöglichkeit. Zur Risikoabklärung, Diagnostik und bei eventuell schon begonnener Osteo-

porose ist interdisziplinäre Zusammenarbeit gefordert.

In die gynäkologische Sprechstunde kommen immer mehr postmenopausale Frauen mit „prophylaktischem Gesundheitsdenken“ – abhängig von Bildungsniveau und Sozialstatus.

Tabelle 4: Koronararterien und Östrogendefizit

Wesentlicher Faktor für kardiovaskuläre Erkrankungs-entwicklung nach der Menopause ist das Östrogendefizit:

- Postmenopausal 2 bis 3 mal höhere Inzidenz als im fertilen Alter
- bilaterale Ovariectomie: Risikoverdoppelung für Myokard-Infarkt
- Koronararterien: Atherosklerose nach operativer Kastration
- ischämisches EKG-Muster bei klimakterischen Frauen

Tabelle 5: USA

32 Millionen postmenopausale Frauen mit jährlichen Todesraten an:

- ischämische Herzerkrankungen 280 000 – 9%
- zerebrovaskuläre Erkrankungen 105 000 – 3%
- Brustkrebs 34 000 – 1%
- Corpuskarzinom 3 000 – 0,1%

Literatur: Lafferty F. W. et al. 1985/Maturitas

Was für das Abwenden von Osteoporose-Problemen gilt, ließe sich bei entsprechender Beratungs-Praxis auf postmenopausale Fettstoffwechselprobleme und atherosklerotische Erkrankungen des Gefäßsystems mit vielfältigen klinischen Manifestationen übertragen.

Schlußfolgerung

Mit Erlöschen der Ovarialfunktion sind metabolische Veränderungen häufig. Dazu gehören Fettstoffwechsel-Probleme mit Atherosklerose-Folge.

Von postmenopausaler Östrogensubstitution ist kardiovaskuläre Protektion durch große epidemiologische Studien gesichert. Beobachtungszeiten zwischen 5 und 15 Jahren ergaben eine reduzierte Mortalität an Herzerkrankungen um etwa die Hälfte. Eine wesentliche Erklärung hierfür sind die lipidsenkenden Effekte oral verabreichter Östrogene bei geeigneter Wahl und Dosierung. Es sind nicht mehr Risiken als bei Lipidsenkern zu erwarten, aber bessere Lebensqualität für postmenopausale Frauen.

Zu wenige Frauen über 50 Jahre wissen, daß sich die Inzidenz an kardiovaskulären Erkrankungen nach erloschener Ovarialfunktion verdoppelt bis verdreifacht gegenüber der fertilen Altersphase. Das wird am deutlichsten bei Frauen mit früher Menopause, das chronologische Alter ist dabei sekundär.

Die jährliche Todesrate bei postmenopausalen Frauen beruht zu etwa zwölf Prozent auf ischämischen Herz-/zerebrovaskulären Erkrankungen und zu etwa einem Prozent auf Brustkrebs. Das ist interdisziplinär bei Vorsorge-Aufklärung und präventiv-medizinischem Handeln stärker zu berücksichtigen.

Deutsches Ärzteblatt

91 (1994) A-970-973 [Heft 14]

Literatur:

1. Barrett-Connor, E., Bush, T. L.: Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 265 (1991) 1861-67
2. Crook, D., Cust, M. P., Gangar, K. F., Worthington, M., Hillard, T. C., Stevenson, J. C., Whitehead, M. I., Wynn, V.: Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166 (1992) 950-55
3. Fletcher, C. D., Farish, E., Dagen, M. M., Hart, D. M.: Short-term changes in lipoproteins and apoproteins during cyclical oestrogen-progestogen replacement therapy. *Maturitas* 14 (1991) 33-42
4. Green, A., Bain, C.: Epidemiological overview of oestrogen replacement and cardiovascular disease. *Baillières Clin. Endocrinol. Metab.* 7 (1993) 95-122

5. Henderson, B. E., Paganini-Hill, A., Ross, R. K.: Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch. Intern. Med.* 151 (1991) 75-8
6. Jensen, J.: Effects of sex steroids on serum lipids and lipoproteins. *Baillières Clin. Obstet. Gynaecol.* 5 (1991) 867-87
7. Lafferty, F. W., Helmuth, D. O.: Postmenopausal estrogen replacement: the prevention of osteoporosis and systemic effects. *Maturitas* 7 (1985) 147-59
8. Philoppe, R., Seibel, M. M.: Menopause and cardiovascular disease. *NAACOGS Clin. Issu. Perinat. Womens Health Nurs.* 2 (1991) 441-51
9. Newnham, H. H.: Oestrogens and atherosclerotic vascular disease – lipid factors. *Baillières Clin. Endocrinol. Metab.* 7 (1991) 61-93
10. Wren, B. G.: The effect of oestrogen on the female cardiovascular system. *Med. J. Aust.* 156 (1992) 204-8

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. J. Matthias Wenderlein
Universitäts-Frauenklinik
Prittwitzstraße 43 · 89075 Ulm

Grüne Bananen schützen die Magenschleimhaut

Im Tierexperiment schützen unreife, grüne Bananen, Phosphatidylcholin und Pektin vor akuten (alkohol- oder indomethacininduzierten) und chronischen (Indomethacin) Magenschleimhautläsionen. Aus Untersuchungen war bekannt, daß unreife Bananen die Ratte vor Aspirinerosionen schützen können und auch die Heilung von Geschwüren beschleunigen. Geschälte, unreife Bananen wurden mit Kochsalz vermischt und vor der Exposition der Noxen gegeben. Die Bananensuspension führte zu einer Reduktion akuter Läsionen. Den gleichen Effekt hatten Pektin und Phosphatidylcholin. Beim chronischen Ulkus hatte die Bananensuspension nur einen temporären protektiven Effekt. Welche Ingredienzien in Bananen außer Pektin und Phosphatidylcholin protektiv wirken, muß noch analysiert werden. **W**

Dunjic, B. S., I. Svensson, J. Axelson et al.: Green Banana Protection of Gastric Mucosa against Experimentally Induced Injuries in Rats. A Multicomponent Mechanism? *Scand. J. Gastroenterol.* 28 (1993) 894-898

Dept. of Surgery, Lund University, S-221 85 Lund Sweden