

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Sekundärprävention des Schlaganfalls mit Östradiol?

Manche epidemiologische Studien sprechen für einen protektiven Effekt von Östrogenen gegen Schlaganfälle, andere sprechen dagegen. Diese unklare Datenlage veranlaßte C.M. Viscoli et al. aus den USA im Jahr 1993 eine prospektive Studie über den Effekt von Östradiol-17-beta (E2) zur *Sekundärprävention* des Schlaganfalls bei älteren Frauen zu beginnen. Die Ergebnisse wurden jetzt veröffentlicht (N. Engl. J. Med. [2001, 345, 1243](#)). Von 1993 bis 1998 wurden 664 postmenopausale Frauen, die einen Schlaganfall ohne großes bleibendes neurologisches Defizit oder eine TIA erlitten hatten und die in letzter Zeit keine Östrogene eingenommen hatten, in eine E2- bzw. Plazebo-Behandlungsgruppe randomisiert. Das Mindestalter war 44 Jahre. Das mittlere Alter betrug 72 bzw. 71 Jahre in den beiden Gruppen. 44% bzw. 45% der Frauen waren hysterektomiert. Alle Frauen nahmen ohne Pause täglich 1 mg E2 oder Plazebo ein. Bei Frauen mit Uterus wurde regelmäßig mit Ultraschall die Dicke des Endometriums gemessen (und bei Überschreiten einer bestimmten Dicke eine Biopsie durchgeführt), oder sie nahmen einmal pro Jahr je 12 Tage lang 5 mg Medroxyprogesteron ein, um eine Schleimhaut-Transformation mit anschließender Blutung zu induzieren. Untersuchende Gynäkologen waren nicht über die jeweilige Behandlungsgruppe informiert.

Zunächst zu den gynäkologischen Gruppenunterschieden: 115 von 337 Frauen in der E2-Gruppe und 33 von 327 in der Plazebo-Gruppe hatten irgendwann einmal vaginale Blutungen. 34 bzw. 3 Frauen hatten eine Endometriumhyperplasie. Bei 2 Frauen der E2-Gruppe wurde nach 3 bzw. 6 Monaten langer Behandlung ein Endometriumkarzinom diagnostiziert. 6 bzw. eine Frau in den beiden Gruppen wurden hysterektomiert.

99 Frauen in der E2- und 93 in der Plazebo-Gruppe starben im Beobachtungszeitraum oder erlitten ein Schlaganfall-Rezidiv. Das Relative Risiko (RR) in der E2-Gruppe für Tod oder nicht-tödlichen Schlaganfall war 1,2 bzw. 1,0. Das RR hinsichtlich tödlichem Schlaganfall war 2,9 (Vertrauensintervall: 0,9-9,0), und das neurologische Defizit bei Frauen mit nicht-tödlichem Schlaganfall in der E2-Gruppe war im Mittel etwas gravierender als in der Plazebo-Gruppe. Deutliche Unterschiede hinsichtlich venöser Thromboembolien, Brustkrebs und Knochenbrüchen fanden sich nicht.

In dieser Studie ist die alleinige Gabe von E2 an Frauen mit Uterus ungewöhnlich. Sie gilt heute als kontraindiziert, wurde aber hier angewandt, um störende Einflüsse des Gestagens hinsichtlich des eigentlichen Zielparameters (Schlaganfall) auszuschalten. Zwecks Risikoreduzierung wurden die Frauen regelmäßig gynäkologisch untersucht. In der von uns mehrfach besprochenen HERS-Studie zur *Sekundärprävention* des Herzinfarkts (s.a. [AMB 1998, 32, 93](#); [1999, 33, 32b](#); [2001, 35, 17](#)), die ebenfalls keine Schutzwirkung von Östrogenen ergab, nahmen Frauen mit Uterus kontinuierlich Stutenharn-Östrogene plus Gestagene ein, wodurch meist keine uterinen Blutungen mehr auftreten. Von manchen Kritikern wurde dieses Therapieregime (nicht reines E2 und zusätzlich Gestagen) für den ungünstigen Ausgang der HERS-Studie verantwortlich gemacht. In der vorliegenden Schlaganfall-

Studie war aber auch die Einnahme von reinem E2 nicht protektiv, und die mit E2 behandelten Frauen hatten eher schlechtere Ergebnisse als die der Plazebo-Gruppe.

Fazit: Relativ niedrig dosiertes Östradiol bei älteren postmenopausalen Frauen ist nicht für die Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls geeignet. Östradiol erhöht (grenzwertig signifikant) sogar die Häufigkeit tödlicher Schlaganfälle und die Zahl notwendiger gynäkologischer Interventionen.