

# Gynäkologische Endokrinologie – 15 Jahre nach WHI

Johannes Huber

**Der intellektuelle Hintergrund des Wirkstoffziels 22 der KV Bayerns, der offensichtlich „Lokaltherapeutika mit systemischen Wirkstoffen vermengt und Kombinationspräparate von Monotherapien sowie niedrige von hohen Dosierungen“ in ihrer therapeutischen Differenzierung nicht zu perzipieren im Stande war – der BVF-Präsident hat in seinem Editorial in FRAUENARZT 6/2015 darauf hingewiesen –, wirft möglicherweise auch ein neues Licht auf die inzwischen fast fünfzehn Jahre andauernde WHI-Diskussion über die HRT.**

War es nach der WHI-Studie eine allgemeine Vermutung, dass bei einer Hormonersatztherapie die Vorteile geringer wären als die Nachteile, so melden sich jetzt zunehmend Stimmen, die mit großer Zurückhaltung die Meinung vertreten, dass nicht die Steroide der Eierstöcke das Problem wären, sondern jener intellektuelle Hintergrund, der jüngst auch bei der KV Bayerns zu „bestaunen“ war und der in der Vergangenheit selbst vor den Chefetagen großer Kliniken nicht halt machte, beim gynäkologischen Episkopat unseres Fachs, der allerdings in Deutschland mit großer Mühe und verdienstvoll die S3-Leitlinien erstellte. Dies soll eigens erwähnt werden, wiewohl diese ergänzungsbedürftig wären.

An drei Beispielen soll dieser Eindruck erklärt werden:

## ■ 1.

Im Februar dieses Jahres erschien in *Lancet* eine Metaanalyse von 52 epidemiologischen Studien, die bei HRT-Einnehmerinnen unmittelbar nach der Menopause ein zusätzliches Ovarialkarzinom pro 1.000 Frauen beschrieb. Nach der Zunahme des Mammakarzinoms und vaskulärer Komplikationen in der WHI-Studie schien dies der letzte Sargnagel für die HRT geworden zu sein.

Drei Jahre vorher hatte *Lancet Oncology* eine gepoolte Analyse von Fall-

Kontroll-Studien publiziert mit dem eindeutigen Ergebnis, dass die östrogenabhängige Endometriose einen Risikofaktor für das Ovarialkarzinom darstellt („Clinicians should be aware of the increased risk of specific subtypes of ovarian cancer in women with endometriosis. Future efforts should focus on understanding the mechanisms that might lead to malignant transformation of endometriosis so as to help identify subsets of women at increased risk of ovarian cancer“) – und zwar vor allem bei einem Subtyp, den man auch bei besagter HRT-Studie fand. Dieser mögliche Zusammenhang zwischen HRT und vorangegangener Endometriose ist deshalb noch eine Hypothese, weil keine der erwähnten Studien danach gefragt hat und es nicht einmal in der Diskussion erwähnte. Dies zeigt auch den großen Kulturunterschied zwischen der sterotypen HRT-Verschreibung in den angelsächsischen Ländern und dem differenziertere Vorgehen in Mitteleuropa. Das müsste auch einmal ausgesprochen werden.

## ■ 2.

Im Juli 2012 veröffentlichte die *Cochrane Library* eine Meta-Analyse über „Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women“ und hielt dabei fest, dass fast alle HRT-Studien bei Frauen jenseits des 60. Lebensjahres vorgenommen wurden („None of the studies focused on perimenopausal women.“) Und das

## Zu diesem Beitrag

Die Diskussion um die menopausale Hormontherapie hält an, die damit verbundene Verunsicherung der Patientinnen ebenso. Wichtige Hormontherapien sind unseren Patientinnen aus Angst und vorseilendem Gehorsam vorenthalten worden. Um zusätzliche Denkanstöße einzubringen, hatte ich Prof. Johannes Huber aus Wien gebeten, seine persönliche Sicht der endokrinologischen Diskussion um die WHI-Studie darzulegen. In diesem Beitrag stellt er seine Meinung und Bewertung der Situation der gynäkologischen Endokrinologie dar.

San.-Rat Dr. med. Werner Harlfinger,  
Schriftleiter FRAUENARZT

*BMJ* brachte es auf den Punkt, wenn es schrieb, dass weder die WHI- noch die WISDOM-Studie zur Behandlung menopausaler Symptome – so wie dies in Europa bei der Behandlung von Wechseljahresbeschwerden der Fall ist –, sondern ausschließlich zur Prävention initiiert wurden. Nun lernt jeder Medizinstudent bereits am Anfang seiner Laufbahn, dass Daten von Präventionsstudien nicht auf Therapiestudien umgelegt werden können: Wird das Aspirin zur Behandlung von Kopfschmerzen eingesetzt, so ist das etwas anderes als die Verwendung zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Dass dies von den Lehrstuhlinhabern unseres Fachs nach Erscheinen der WHO-Studie oder auch danach nicht besser verbalisiert wurde, hatte unermessliche Folgen für unser Fach, aber auch für die Frauengesundheit.

## ■ 3.

Im Oktober 2010 veröffentlichte die WHI-Gruppe die Daten für das Lungenkarzinom unter der bekannten Kombinationstherapie, die zeigten, dass die Kombination von konjugiertem Östrogen und MPA mit einem erhöhten Karzinomrisiko verbunden war – damals fiel im *Lancet* tatsächlich das Wort vom „letzten Sargnagel für die HRT“. Ein Jahr später mussten die gleichen Autoren feststellen, dass

es bei der Lunge ähnlich war wie bei der Brust: Lässt man das MPA weg, so kommt es zu keiner Inzidenzzunahme des Malignoms. Wissenschaftlichen Insidern ist es seit Langem bekannt, dass MPA in einem östrogenreichen Milieu den RANK-Liganden induziert und damit die Onkogenese anregt. Auch das wurde nicht diskutiert.

### Vom Verschwinden der endokrinologischen Lehre und Forschung

Pars pro toto zeigen diese drei Beispiele, dass zumindest in den endokrinologischen Verhandlungen die mit wissenschaftlicher Autorität geführten Äußerungen der dafür in unserem Fach Erwählten und Ernannten dürftig sind, was nicht verwundert, geben doch die Ökonomen seit Kurzem auch in unserem Fach den Ton an, die die Bettenbelegung – die gerade nicht die Stärke der endokrinologischen Abteilungen ist – zur Richtschnur einer gut ausgelasteten Klinik machen. Dies führte zum Verschwinden der endokrinologischen Lehre und Forschung an den Universitäten – was den an den oben dargelegten drei Beispielen illustrierten intellektuellen Notstand in endokrinen Diskursen erklärt.

Allerdings kann man auch die derzeit in Amt und Würde agierenden Lehrstuhlinhaber von ihrer diesbezüglichen Verantwortung nicht ganz exkulpieren, was an einer wahrheitsgemäß sich zugetragenen Anekdote gezeigt werden soll: Als der nicht aus dem klinischen Bereich kommende Rektor einer österreichischen Universität dem Organisationleiter einer Frauenklinik eröffnete, dass er gedenke – offensichtlich aus ökonomischen Überlegungen –, die Abteilung für gynäkologische Endokrinologie zu schließen, verließ den sonst mit großer Sympathie der Endokrinologie gegenüberstehenden Organisationsleiter der Mut, Widerspruch zu erheben; nach eigenen Worten – und er ist für seine ehrliche Offenheit bekannt – nahm er es zur Kenntnis,

ohne etwas dafür oder dagegen zu sagen. Dass dies dann doch nicht geschehen ist, verdankt man der sozialdemokratischen Stadträtin der Stadt und vielen Protesten, die von deutschen Ordinarien im Rektorat eintrafen.

### Der Gender-Aspekt – ein Thema der Gynäkologie

Auch dabei übersah man, dass so das intellektuelle „Silbergeschirr“ unseres Fachs verschenkt wird, dessen Wert allerdings nicht in der Währung der Bettenbelegung aufgerechnet werden kann.

In Deutschland, Österreich und der Schweiz gibt es 223 Professuren mit der Bezeichnung „Frauen- und Geschlechterforschung“ bzw. „Gender-Studien“, die kaum von Gynäkologinnen besetzt sind, obwohl deren klinische Inhalte eigentlich nur aus der gynäkologischen Endokrinologie abgedeckt werden können – was man objektiv und emotionslos anhand jener Verschreibungszahlen von Medikamenten studieren kann, die die großen Krankenkassen veröffentlichen.

So ist die Verschreibung von Cholesterinsenken bei Frauen vor den Wechseljahren eher selten, nach der Menopause schnell sie nach oben und übertrifft die der Männer. Die Interaktion zwischen dem  $17\beta$ -Estradiol und den LDL-Rezeptoren ist dafür verantwortlich, ein Lehrinhalt von hoher klinischer Bedeutung.

Ähnlich ist es bei den Antihypertensiva: Vor der Menopause leiden Frauen kaum an einer Hypertonie, die in den Wechseljahren fast schon zum klimakterischen Syndrom gehört. Das Molekül des Jahres 1992, das Stickstoffmonoxid, ist dafür verantwortlich, dessen Bildung vom Eierstock moduliert wird und das in viele Systeme des weiblichen Körpers eingreift. Leider wird auch das kaum von der gynäkologischen Wissenschaft perzipiert, ähnlich wie jenes Phänomen, mit dem

man ebenfalls täglich in der gynäkologischen Praxis zu tun hat: mit dem Stoffwechsel und den Gewichtsproblemen. 140.000 kcal benötigt der weibliche Körper zusätzlich für neun Monate Gravidität und drei Monate Laktation – dass dies ein von den Sexualsteroiden abhängiges Energiesteuerungskonzept notwendig macht, das die Evolution für die Frau zur Arterhaltung eingerichtet hat, in dem es natürlich auch Deviationen und Gewichtsprobleme geben kann, das wird trotz der vielen klinischen Probleme von der gynäkologischen Wissenschaft kaum wahrgenommen.

Ähnlich ist es bei Psychopharmaka, deren rascher postmenopausaler Verschreibungsanstieg selbst den Statistikern auffällt und nach einer Erklärungsursache fragen lässt. Der enorme Einfluss, den die C21-Steroide der Ovarien auf den GABA-Rezeptor, die Myelinscheiden und die Neurotransmission haben, das ist in unserem Fach – pro dolor – leider nur einer ganz kleinen Schar bekannt. Ebenso wie die Erklärung für ein Phänomen, das man in den Ambulanzen für Rheuma, Schilddrüsenerkrankungen oder Lupus registriert: Man glaubt dort, in einer gynäkologischen Abteilung zu sein, die davon betroffenen Patienten sind präferenziell Frauen, wofür es natürlich auch eine Interpretation gäbe.

### Auf den Zug aufsteigen, bevor er abgefahren ist

Dass die hierarchischen Vertreter unseres Fachs diesen Gender-Aspekt übersehen, ist ein großer Fehler. Sie versäumen, auf einen wichtigen Zug aufzusteigen, dessen Inhalte und Richtungen eigentlich von unserer Disziplin gefüllt werden müssten – und riskieren, dass sie auch das verlieren, was sie jetzt als Zentrum der Frauenheilkunde betrachten. Denn wenn jetzt schon die Geburtshilfe – selbst räumlich – zu den Neonatologen übersiedelt, wie das in Österreich partiell der Fall ist, so ist das ein unübersehbares Menetekel, wer hier

in Zukunft das intellektuelle Sagen hat. Dabei ist die Schwangerschaft molekularbiologisch und endokrinologisch nach wie vor ein faszinierendes Buch mit sieben Siegeln, aus dem man noch viel herausholen könnte (siehe das neugegründete Zentrum, das die Immunologie der Frau aus der Schwangerschaft zu verstehen versucht) – allerdings nur dann, wenn man selbst den intellektuellen Horizont weitet und nicht bei den Fragen der Sectio, des Blasensprungs oder der Mehrlinge stehen bleibt, so wichtig auch diese mechanistischen Umstände sein mögen. Aber auch die gynäkologische Onkologie steht vor

einer Wende, in der die Antikörper- und *targeted* Therapie natürlich auch *targeted* Nebenwirkungen hervorruft und die Frage aufwirft, wer die zu lösen imstande und damit für das gesamte Therapiekonzept verantwortlich ist. Nur wenn es gelingt, darzustellen, dass der weibliche Körper auch onkologisch anders reagiert als der männliche, wird der Gynäkologe auf Augenhöhe dabei sein können – aber er muss auch dafür endokrinologisch versiert sein.

Viele Details sprechen dafür, dass das Fach Frauenheilkunde einem Wendepunkt entgegengeht: Videant consules!



#### Autor

#### Univ.-Prof.

#### Dr. Dr. Johannes Huber

Facharzt für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe  
Prinz-Eugen-Str. 16  
1040 Wien  
Österreich  
johannes.huber@meduniwien.  
ac.at

## Hinweise für Autoren

### Allgemeines

Der FRAUENARZT publiziert Originalarbeiten, Berichte, Kommentare, Buchbesprechungen und Leserbriefe. Die übersandten Manuskripte dürfen in der Regel weder publiziert noch gleichzeitig bei einer anderen Zeitschrift zur Veröffentlichung eingereicht worden sein. Die Annahme eingesandter Manuskripte bleibt den Herausgebern vorbehalten. Es werden nur druckreife Manuskripte angenommen. Eine redaktionelle Bearbeitung behält sich die Redaktion vor. Mit Einsendung des Manuskripts stimmt der Autor einer Begutachtung durch Fachberater zu.

### Manuskripte

BVF: Einzureichen an die Herausgeber (Adresse siehe Impressum) per E-Mail. DGGG: Einzureichen an den Schriftführer über die Redaktion (Adresse siehe Impressum) per E-Mail. Das Manuskript soll enthalten: Titel der Arbeit, Namen des(r) Autors (en), Praxis oder Klinik mit Anschrift, eine kurze Zu-

sammenfassung des Inhalts (ca. 20 Zeilen). Das Literaturverzeichnis soll maximal 40 im Text durch Ziffernweise erwähnte, wichtige, neuere Arbeiten enthalten. Eine Gliederung durch Zwischenüberschriften wird erbeten. Markenrechtlich geschützte Namen sind in Kursivschrift zu kennzeichnen. Autoren für das Ressort DIAGNOSTIK + THERAPIE müssen eine Erklärung zu Interessenkonflikten abgeben.

### Abbildungen und Tabellen

Abbildungen und Tabellen sind sehr willkommen. Ihre Platzierung ist durch fortlaufende Nummerierung im Text sowie auf dem separaten Ausdruck zu kennzeichnen. In jedem Fall sind kurze, erläuternde Legenden erwünscht. Abbildungen und Grafiken müssen von einwandfreier, reproduzierbarer Qualität sein und sollten möglichst auch in digitaler Form mitgeliefert werden, jeweils abgespeichert als eigene tif-, eps- oder jpeg-Datei (mind. 300 dpi), sonst als

Hochglanzabzüge oder Dias. Der Autor ist verpflichtet zu prüfen, ob Urheberrechte Dritter berührt werden. Er trägt die Verantwortung für die vollständige Anonymisierung aller patientenbezogenen Daten.

### Verlagsrecht

Mit Annahme des Manuskripts erwerben BVF/DGGG das ausschließliche Verwertungsrecht im In- und Ausland, das die Erstellung von Fort- und Sonderdrucken, auch für die Auftraggeber aus der Industrie, die Übersetzung in andere Sprachen, die Erteilung von Abdruckgenehmigungen, die fotomechanische sowie elektronische Vervielfältigung und Wiederverwendung ebenso wie die Veröffentlichung auf der Homepage [www.frauenarzt.de](http://www.frauenarzt.de) umfasst. Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftlich von BVF/DGGG erteilte Zustimmung unzulässig und strafbar.

