



Stellungnahme zur Postmenopausalen Hormon-Therapie nach WHI und HERS

M. Birkhäuser, Chr. de Geyter, P.J. Keller, F. Luzuy

Die klassische Indikation für eine Hormontherapie ist die Behandlung klimakterischer Beschwerden. HERS und WHI, zwei Placebo-kontrollierte prospektive randomisierte Studien, überprüften die Frage, ob sich eine Hormontherapie auch zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen eignet, wie dies die Mehrzahl der vorliegenden Beobachtungsstudien vermuten liess. Dieser Expertenbrief versucht, die sich aus den heute vorliegenden Daten ergebenden Konsequenzen für die Praxis aufzuzeigen.

1. Was sind HERS und WHI?

HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, JAMA 1998;280:605-613.*): HERS war eine amerikanische randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zur Wirkung einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie (=KKHT; 0,625 mg konjugierte equine Oestrogene (CEE) + 2,5 mg Medroxy-Progesteron-Acetat (MPA)/Tag) bei postmenopausalen Frauen (n = 2,763) mit dokumentierter koronarer Herzkrankheit (KHK). Das mittlere Alter betrug 67 Jahre (55-79 Jahre). Die ursprüngliche Studie (HERS I) endete nach einer mittleren Beobachtungszeit von 4.1 Jahren. Da eine post-hoc Analyse ein mögliches höheres Risiko von koronaren Ereignissen im ersten Jahre, aber ein vermindertes Risiko in den Jahren 3 bis 5 suggerierte, wurde die Studie offen (HERS II) fortgesetzt. Dazu wurden die Teilnehmerinnen gebeten, mit ihrer zugeteilten Behandlung fortzufahren (entweder KKHT oder keine aktiven Hormone). Insgesamt führten 93% der ursprünglichen HERS-Teilnehmerinnen (n = 2,321) ihre Behandlung für zusätzliche 2,7 Jahre weiter (totales mittlere Dauer 6,8 Jahre). Der Anteil der Frauen, die mindestens zu 80% ihre Hormontherapie (HT) befolgten, nahm von 81% im 1. Jahre auf 45% im 6. Jahre ab; in der Placebo-Gruppe stieg die Einnahme einer HT von 0% im 1. auf 8% im 6. Jahr an.

WHI (*Women's Health Initiative, JAMA 2002;288:321-333.*): Die WHI wurde 1993 als amerikanische NIH-gesponsorte, multizentrische Studie begonnen. Sie besteht aus drei in sich zusammenhängenden klinischen Studien und einer Beobachtungsstudie bei anscheinend gesunden postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 79 Jahren (mittleres Alter 63,2). Von den kontaktierten 373'000 Frauen waren nur 5% bereit, an der Studie teilzunehmen, so dass diese für die Gesamtbevölkerung nicht repräsentativ ist. Bei Studienbeginn litten 7.7% an einer kardio-vaskulären Erkrankung, gut 35% an einer behandelten oder unbehandelten arteriellen Hypertonie und über 25% nahmen entweder Statine oder Aspirin ein. Die randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Homormonstudie innerhalb der WHI besitzt neben dem Placebo-Arm (n = 8'102) einen Arm mit KKHT (0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA/Tag) bei Frauen mit intaktem Uterus (n = 8'506). Eine dritte Gruppe bei Frauen nach Hysterektomie erhält CEE allein (n = 10,739). Von den Frauen mit KKHT waren 33.4% zwischen 50 und 59 Jahre alt, 45.3% zwischen 60 und 69, und 21.3% zwischen 70 und 79. Der KKHT-Arm wurde im Juli 2002 nach einem mittleren Follow-Up von 5,2 Jahren beendet, da nach dem amerikanischen Data and Safety Monitoring Board (DSMB) die Summe der Risiken den Nutzen überstieg. Bei Studienende betrug die Drop-out-Rate für KKHT 42 % , für Placebo 38%. Der ET-Arm wird fortgeführt, da das DSMB unter 0,625 mg CEE/Tag kein Ueberwiegen der Risiken über den Nutzen feststellte. Ebenso werden andere Teil-Studien weitergeführt, welche Gedächtnis, Demenz, Ernährung mit niedriger Fett-Zufuhr und die Bedeutung von Kalzium und Vitamin D beurteilen.

2. Klinisch wichtige Resultate aus HERS und WHI (RR = Relatives Risiko; AR = Absolutes Risiko; CI = 95% Vertrauensintervall (WHI: n = nominal, k = korrigiert); signifikant = s.; nicht-signifikant = n.s.; "HERS"-Resultate aus HERS + HERS II):

Wirkung auf das Risiko von koronaren Herzkrankheiten

WHI: RR 1,29 (CI (n) 1,02-1,63); 29% erhöhtes Risiko (s.); AR 0,37% vs 0,30% (d.h., 37 vs 30 Ereignisse/Jahr per 10'000 Frauen)

HERS: RR 0,99 (CI 0,84-1,17); 1% erniedrigtes Risiko (n.s.); AR 3,66% vs 3,68% (366 vs 368 Ereignisse/Jahr per 10'000 Frauen)

Das Risiko für KHK stieg im ersten Behandlungsjahr in der WHI und in der HERS-Studie an, doch war das Risiko für KHK in den folgenden Jahren nicht mehr signifikant erhöht.

Wirkung auf das Risiko von cerebro-vasculären Insulten

WHI: RR 1,41 (CI (n) 1,02-1,63); 41% erhöhtes Risiko (s.); AR 0,29% vs 0,21% (29 vs 21 Ereignisse/Jahr per 10'000 Frauen)

HERS: RR 1,09 (CI 0,88-1,35); 9% erhöhtes Risiko (n.s.); AR 2,12% vs 1,95% (212 vs 195 Ereignisse/Jahr per 10'000 Frauen)

Wirkung auf das Risiko von venösen thromboembolischen Ereignissen

WHI: RR 2,11 (CI (k) 1,26-2,82); 111% erhöhtes Risiko (s.); AR 0,34% vs 0,16% (34 vs 16 Ereignisse/Jahr per 10'000 Frauen)

HERS: RR 2,08 (CI 1,28-3,55); 108% erhöhtes Risiko (s.); AR 0,59% vs 0,28% (59 vs 28 Ereignisse/Jahr per 10'000 Frauen)

Wirkung auf das Risiko von Mamma-Karzinomen

WHI: RR 1,26 (CI (n) 1,00-1,59); 26% erhöhtes Risiko (n.s.); AR 0,38% vs 0,30% (38 vs 30 Ereignisse/Jahr per 10'000 Frauen)

HERS: RR 1,27 (CI 0,84-1,94); 27% erhöhtes Risiko (n.s.); AR 0,59% vs 0,47% (59 vs 47 Ereignisse/Jahr per 10'000 Frauen)

Wirkung auf das Risiko von Colon-Ca

WHI: RR 0,63 (CI (k) 0,32-1,24); 37% erniedrigtes Risiko (n.s.); AR 0,10% vs 0,16% (10 vs 16 Ereignisse/Jahr per 10'000 Frauen)

HERS: RR 0,81 (CI 0,46-1,45); 19% erniedrigtes Risiko (n.s.); AR 0,25% vs 0,31% (25 vs 31 Ereignisse/Jahr per 10'000 Frauen)

Wirkung auf das Risiko von osteoporotischen Frakturen

WHI: RR 0,66 (CI (k) 0,63-0,92); 34% erniedrigtes Risiko (s.); AR 1,47% vs 1,91% (147 vs 191 Ereignisse/Jahr per 10'000 Frauen)

3. Bedeutung: Als KKHT benützten HERS und WHI 0.625 mg/Tag CEE kombiniert mit 2.5 mg/Tag MPA per os. Die Randomisierung der Mehrzahl der Teilnehmerinnen fand erst 10 Jahre oder länger nach der Menopause statt. Keine der beiden Studien untersuchte perimenopausale Frauen oder Frauen mit früher (im Alter von 40-50 Jahren) oder vorzeitiger Menopause (im Alter von <40 Jahren). In beiden Studien wurden Altersgruppen untersucht, die für das in Europa übliche Alter bei Beginn einer HRT (40-55 Jahre) atypisch sind.

Zum Verständnis der Diskussion über die kardiovaskulären Folgen einer Hormontherapie ist es entscheidend, zwischen einer Primärprävention und einer Sekundärprävention zu unterscheiden. Als Primärprävention wird der Beginn der Prophylaxe mit Östrogenen bei noch gesunden Frauen bezeichnet. Die Primärprävention, wie sie in den heute vorliegenden Beobachtungsstudien untersucht worden war, schliesst daher unmittelbar nach der Menopause an die vorherige endogene Östrogen-Produktion an. Diese Voraussetzung wird in der WHI nicht eingehalten: wegen des hohen Alters bei Studienbeginn (im Mittel 63,2 Jahre) und der in einem Teil der Population vorbestehenden Erkrankungen (siehe

oben) erfüllt die WHI die bisherigen Anforderungen an eine Studie zur kardiovaskulären Primärprävention mit ET oder HT nicht. Die HERS war als Sekundärpräventionsstudie angelegt worden. Aus den Resultaten von WHI und HERS folgt, dass eine HT zur kardiovaskulären Prävention kontraindiziert ist. Demgegenüber senkt nach den grossen und qualitativ guten Beobachtungsstudien eine Primärprävention mit ET das kardiovaskuläre Risiko im Mittel um 35%. Die Nurses Health Study zeigte, dass der kardiovaskuläre Nutzen bei Frauen mit hohem persönlichem oder familiärem Risiko grösser ist als bei Frauen ohne Risikofaktoren.

In WHI und HERS wurde vor allem zu Beginn der Behandlung ein signifikanter Anstieg des venösen thrombo-embolischen Risikos beobachtet. In der WHI stieg das Mamma-Karzinom-Risiko unter HT proportional der Therapiedauer an. Nach älteren Daten entspricht die jährliche Risikozunahme unter ET mit rund 2,1% der Risikozunahme bei einem um 1 Jahr späteren Menopauseneintritts. Die WHI fand eine signifikante Senkung des Risikos von osteoporotischen Frakturen. Dies stimmt mit früheren Angaben zur Senkung des Frakturrisikos unter ET und HT überein. Zudem sank in der WHI unter HT das Risiko für kolorektale Karzinome.

Für den weiterlaufenden ET-Arm der WHI wurde das aktuelle Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mamma-Ca bisher nicht publiziert. Allerdings gab die WHI nach 5,2 Jahren unter Oestrogenen allein weder ein erhöhtes Risiko für Mamma-Ca noch für kardio-vaskuläre Erkrankungen bekannt.

4. Limiten der WHI: Die WHI wurde nicht dafür angelegt, die Wirkung einer ET oder HT auf die heutige Hauptindikationen, die Behandlung des klimakterischen Syndromes und die Verbesserung der Lebensqualität, zu evaluieren, da sie weitgehend beschwerdefreie ältere Frauen einschloss. Dies gilt auch für die HERS. Die WHI überprüft auch zahlreiche andere postmenopausale Veränderungen nicht, die durch eine ET oder HT günstig oder ungünstig beeinflusst werden könnten, wie z.Bsp. die kognitiven Funktionen, M. Alzheimer und Diabetes mellitus. Jedoch könnten zwei WHI-Nebenstudien, die „WHI Memory Study“ (WHIMS) und die „WHI Study of Cognitive Aging“ (WHISCA) helfen, zu beurteilen, ob eine ET/HT die mit dem Alter auftretenden kognitiven Veränderungen günstig beeinflusst.

Auch gibt die WHI, wie dies die Autoren selber betonten, keine Auskunft darüber, ob sich 17-beta-Estradiol, andere in Europa häufig verwendete Gestagen, andere galenische Formen (perkutan, intranasal, subkutan) und andere Behandlungsschemen (z. Bsp. niedrig-dosierte ET/HT oder zyklische Gestagen-Gabe,) anders verhalten als die in WHI und HERS eingesetzte KKHT.

Die englische WISDOM (Women's International Study of long Duration Oestrogens after Menopause; gleiche Kombination CEE/MPA wie in HERS und WHI) wurde als Folge des Abbruchs des HT-Armes der WHI aus wissenschaftlichen und praktischen (schleppende Rekrutierung) Gründen abgebrochen, obwohl die Sicherheit der Studienteilnehmerinnen nicht gefährdet war (kein Risiko-Anstieg).

5. Empfehlungen für die klinische Praxis:

1. Die Behandlung des klimakterischen Syndroms und die Verbesserung einer Oestrogenmangel-bedingten schlechten Lebensqualität sind die Hauptindikationen für eine HT. Die HT bleibt die wirksamste dazu zur Verfügung stehende Therapiemöglichkeit. Bei leichteren Beschwerden stehen Alternativen (pflanzliche Präparate, komplementärmedizinische Methoden) zur Verfügung.
2. Jede ET/HT braucht eine klare Indikation und eine individuelle Abwägung von Nutzen und Risiken, welche zusammen mit der voll informierten Patientin erfolgen muss.
3. Als kurzdauernde Behandlung wird ein Zeitraum von 3-5 Jahren angesehen. Eine ET/HT soll nicht länger fortgeführt werden, als eine Indikation gegeben ist. Eine Langzeittherapie ist gerechtfertigt bei Frauen, deren Symptome nur mit Oestrogenen beherrscht werden können, bei symptomatischen Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko und zur Osteoporoseprävention, wenn keine Alternative infrage kommt. Vor allem bei älteren Frauen kann die Oestrogendosis auf peroral 0,3 mg CEE/Tag (oder 0,625mg alle 2 Tage) resp. 1 mg 17-beta-Östradiol/Tag oder transdermal 25 µg Östradiol/Tag gesenkt werden. Bei Tibolone scheinen 1,25mg/Tag zu genügen.
4. Die Resultate von WHI und HERS dürfen nicht auf Frauen mit früher (40-50 Jahre) oder vorzeitiger (<40 Jahre) Menopause sowie auf symptomatische peri- und früh-postmenopausale Frauen mit zeitgerechter Menopause übertragen werden.
5. Eine ET oder HT bessert urogenitale Beschwerden und trägt durch die Behandlung der Dyspareunie zur Erhaltung einer positiv gelebten Sexualität bei. Fehlt eine systemische Indikation, so sollen Östrogene lokal-vaginal verabreicht werden.
6. Die Wirkung einer Oestrogentherapie auf die Libido ist umstritten, doch liegen Daten für den günstigen Effekt einer Gaben von Tibolone oder von Androgenen vor.
7. Unter Hormontherapie bessern sich unspezifische peri- und postmenopausale Gelenk- und Gliederschmerzen. Haut- und Schleimhäute sowie Bindegewebe sprechen günstig auf Oestrogene an. Die Hautalterung kann verlangsamt, aber nicht aufgehalten werden. Durch exzessive Sonnenexposition gesetzte Hautschäden werden durch Oestrogene nicht rückgängig gemacht.
8. Kognitive Funktionen können durch Östrogene verbessert werden. Im Gegensatz zur endogenen Depression kann eine postmenopausale depressive Verstimmung auf Östrogene günstig ansprechen. Die Wirkung bestimmter Antidepressiva wird durch Östrogene gesteigert.
9. Nach den Daten von WHI und HERS sind ET und HT zur kardiovaskulären Prävention kontraindiziert. Demgegenüber könnte nach qualitativ soliden Beobachtungsstudien eine HT bei Frauen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, die wegen eines klimakterischen Syndromes Oestrogene erhalten, das Risiko längerfristig senken (Primärprävention). ET/HT sollten jedoch nicht zur kardiovaskulären Primärprävention eingesetzt werden, solange diese mögliche Indikation nicht durch neue Daten bestätigt ist.
10. ET und HT eignen sich zur Prävention der postmenopausalen Osteoporose und von osteoporotischen Frakturen. Bei jeder Frau muss zuerst die individuelle Nutzen-Risiko-Bilanz ermittelt und allenfalls auf eine Alternative (z. Bsp. Raloxifene, Biphosphonate) gewechselt werden. Es ist immer die niedrigste therapeutisch wirksame Dosis zu wählen („Low-Dose-Prinzip“). Die Wirkung einer ET oder HT auf den Knochenstoffwechsel ist jedoch individuell verschieden.
11. Die Indikation für die zyklische oder kontinuierliche Gestagen-Gabe ist die Endometrium-Protektion bei Frauen unter ET mit intaktem Uterus. Alternativ kann zur systemischen Gabe das Gestagen auch lokal-intrauterin verabreicht werden. Bei einer lokal-vaginalen Oestrogenbehandlung ist – ausser bei Oestriol-Depot-Präparaten – keine Gestagenbeigabe nötig.
12. Zur kardiovaskulären Primärprävention unmittelbar nach der Menopause fehlen bis heute prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien. Randomisierte doppelblinde Studien sind allerdings in dieser Altersgruppe wegen der noch vorhandenen klimakterischen Beschwerden und der in der Verum-Gruppe zu erwartenden vaginalen Blutungen kaum durchführbar.

SCHWEIZERISCHE MENOPAUSEGESELLSCHAFT, Präsident: Prof. M. Birkhäuser

SCHWEIZERISCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE, SGGG, Präsident: Dr. L. Bronz

Autoren: M. Birkhäuser, Bern; Chr. de Geyter, Basel; P.J. Keller, Zürich; F. Luzuy, Genf

Datum: 09.12.2002

Literatur: Über e-mail zu beziehen bei: isabel.schmied@fhk.usz.ch

14.Expertenbriefe, 09.12.02, deutsch/is