

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

DÖREN M
Postmenopausale Estrogentherapie

Journal für Menopause 2002; 9 (3) (Ausgabe für Deutschland), 7-8
Journal für Menopause 2002; 9 (3) (Ausgabe für Österreich)
10-11

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



POSTMENOPAUSALE ESTROGENTHERAPIE

M. Dören

Die **Women's Health Initiative (WHI)** in den USA ist das weltweit umfangreichste Forschungsprojekt zur Frage, inwieweit postmenopausale Estrogen- bzw. Estrogen-Gestagen-Therapie *oder* Ernährungsumstellung *oder* Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation bei Frauen im Alter von 50–79 Jahren kardiovaskuläre Erkrankungen, Brustkrebs, kolorektale Karzinome und Osteoporose im Rahmen der parallel laufenden, kontrollierten Studien beeinflussen [1]. 1991 wurde begonnen, bei insgesamt 64.500 Frauen im Verlauf von geplanten 15 Jahren einschließlich Nachbeobachtung, die Effekte dieser Interventionen zu untersuchen.

Weitere 100.000 Frauen werden in einer parallel laufenden Kohortenstudie ebenfalls regelmäßig befragt, um die oben genannten Erkrankungen zu erfassen und durch wiederholte Befragungen und Untersuchungen (neue) Risikofaktoren, auch durch Etablierung

einer Probenbank (Blutproben), zu identifizieren. Die WHI wird vom National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) des National Institute of Health (NIH) koordiniert und finanziert.

Ergebnisse vor allem zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen (v. a. Herzinfarkt), aber auch zu Schlaganfall, estrogen-assoziierten Karzinomen und Frakturen, wurden aus der auf ungefähr 9 Jahre angelegten prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie (RCT) erwartet, bei der ein bestimmtes Estrogen bzw. ein Estrogen-Gestagen-Präparat bei nicht-hysterektomierten Frauen jeweils im Vergleich zu Placebo untersucht wird. Die Häufigkeit von Brustkrebs sollte im Rahmen dieses RCT als präspezifizierter Endpunkt erfaßt werden.

Ergebnisse zu nichtpharmakologischen Präventionsmöglichkeiten von Brust- und Dickdarmkrebs werden im Rahmen der Kohortenstudie mit der Intervention „Ernährungsumstellung“ erwartet (Intervention: Anstreben einer fettärmeren Ernährung durch kontinuierliche Beratung).

Am 9. Juli 2002 wurde vom National Heart, Lung, and Blood Institute eine vorzeitig veröffentlichte Auswertung

eines Arms des RCT allgemein bekanntgegeben.

Die vorzeitige Beendigung des Estrogen-Gestagens-Arms beruht auf dem Überwiegen der Risiken dieser Hormonsubstitution im Vergleich zum Nutzen (sogenannter global index; hazard ratio: 1,15; 95 % Konfidenzintervall: 1,03–1,28; siehe [2, 3]).

Die im JAMA publizierten Auswertungen beruhen auf Analysen nach durchschnittlicher Einnahmedauer von 5,2 Jahren, geplant waren 8,5 Jahre, bei Frauen, die mit 0,625 mg konjugierten equinen Estrogenen und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat jeweils täglich behandelt wurden (n = 8506), sowie bei Frauen, die mit Placebo behandelt wurden (n = 8102).

Das NIH erläuterte am 9. Juli 2002 ausführlich die Gründe des vorzeitigen Abbruchs dieses Arms des RCT (Presseerklärung [4, 5]). Es werden folgende Risiken genannt, die im Vergleich zur Placebogruppe in der Hormongruppe auftraten:

- 41 % Zunahme von Schlaganfällen
- 29 % Zunahme von „heart attacks“
- Verdopplung der Häufigkeit von Thromboembolien

- 22 % Zunahme von „total cardiovascular disease“
- 26 % Zunahme von Brustkrebs

Andererseits wurde auch folgender **Nutzen** beobachtet:

- 37 % Senkung der Häufigkeit kolorektaler Karzinome
- Reduktion von Schenkelhalsfrakturen um ein Drittel
- 24 % Senkung aller Frakturen

Die absoluten Risiken in einem Behandlungsjahr pro 10.000 Frauen wurden wie folgt beziffert (Tab. 1):

- 8 zusätzliche Brustkrebsfälle
- 7 zusätzliche „heart attacks“
- 8 zusätzliche Schlaganfälle
- 18 zusätzliche Thromboembolien, davon 8 Lungenembolien
- 6 kolorektale Karzinome weniger
- 5 Oberschenkelhalsfrakturen weniger

Die Gesamtmortalität unterschied sich nicht zwischen Placebo- und Hormongruppe.

Aufgrund der im Verlauf der Jahre deutlich nachlassenden tatsächlichen Anwendung der randomisiert zugeteilten Behandlung (Hormonpräparat oder Placebo) diskutieren die Autoren der Publikation im JAMA [2], daß die „wahren“ Risiken für Brustkrebs dadurch auch unterschätzt worden sein könnten. Analoges gilt für alle anderen Effekte einschließlich der Zunahme von kardiovaskulären Erkrankungen, Thrombosen/Embolien, aber auch der positiv zu wertenden Effekte auf Frakturen und kolorektale Karzinome. Ich möchte in diesem Zusammenhang nochmals auf die statistischen Prämissen des sehr lesenswerten design papers verweisen [1], das von weitaus geringeren potentiellen Brustkrebsrisiken im Zeitraum von 14 (!) Jahren ausging.

Zum Thema postmenopausale Osteoporose

Die JAMA-Publikation [2] enthält jetzt erstmals konkrete Angaben aus dieser mit Abstand umfangreichsten prospektiven Langzeitstudie; diese Daten fehlten bisher (siehe Kurzfassung der Leitlinie Postmenopausale Osteoporose, tabellarischer Anhang).

Tabelle 1: Disease Rates for Women on Estrogen Plus Progestin (E + P) or Placebo

Disease	E+P	Placebo
Heart Attacks	37	30
Strokes	29	21
Breast Cancer	38	30
Blood Clots	34	16
Colorectal Cancer	10	16
Hip Fractures	10	15
Endometrial Cancer	5	6
Deaths	52	53

Es zeigte sich, daß nach durchschnittlicher Einnahmedauer von 5,2 Jahren, geplant waren 8,5 Jahre, in der Gruppe der Frauen (n = 8506), die mit 0,625 mg konjugierten equinen Estrogenen und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat jeweils täglich behandelt wurden, radiologisch verifizierte vertebrale Frakturen um ein Drittel weniger häufig waren im Vergleich zur Placebogruppe (n = 8102). Auch Oberschenkelhalsbrüche traten in der Hormongruppe seltener auf.

Diese Frakturreduktionen wurde in der JAMA-Expreß-Arbeit als „nominell signifikant“ bezeichnet. Die Häufigkeit der Schenkelhalsfrakturen war sowohl mit 10/10.000 Frauen in der Hormongruppe als auch mit 15/10.000 Frauen in der Placebogruppe relativ gering [1, 2].

Vorläufiger Ausblick

- Meines Erachtens bleibt heute festzuhalten, daß das untersuchte Estrogen-Gestagen-Präparat, eingesetzt bei ganz überwiegend als gesund anzusehenden Frauen, bei einer synoptischen Gesamtbewertung von Nutzen und Risiken im Sinne einer Gesundheitsprävention ungeeignet ist.
- Brustkrebs und kardiovaskuläre Erkrankungen treten bei Anwendung des Kombinationspräparats schon nach wenigen Jahren vermehrt auf.
- Für eine Osteoporoseprophylaxe ist die untersuchte Hormonkombination ungeeignet.

Der Arm des WHI-RCT mit hysterektomierten Frauen, die entweder mit Placebo oder der Estrogenmonotherapie (0,625 mg konjugierte equine Estrogene) behandelt werden, wird in der WHI weiter fortgeführt, da (derzeit) kein Hinweis auf erhöhte Risiken in den vom Data Safety and Monitoring Board bewerteten Zwischenauswertungen ersichtlich ist.

Hinsichtlich der weiteren Implikationen der Studienergebnisse für medizinische Strategien zur Erhaltung der

Gesundheit von postmenopausalen Frauen verweise ich auf das Editorial von Fletcher & Colditz [3].

Es bleibt abzuwarten, welche Effekte die Estrogenmonotherapie im verbleibenden WHI-RCT-Arm auf die genannten klinischen Endpunkte haben wird, die nächste Zwischenauswertung des Data Safety and Monitoring Board wird 2003 sein, möglicherweise unter Berücksichtigung der neuen Situation.

Ob andere Estrogene, wie z. B. 17- β -Estradiol, andere Gestagene, geringere Dosen/andere Anwendungsformen von Estrogenen und oder Gestagenen andere Effekte haben, wissen wir – leider – heute nicht.

- Leider gibt es bis heute keine institutionalisierte öffentliche Forschungsförderung in Deutschland zur Untersuchung pharmakologischer und nichtpharmakologischer Strategien zur Erhaltung der Gesundheit von Frauen in der zweiten Lebenshälfte; dies gilt es zu ändern!
- Das scheint mir gerade jetzt dringend geboten, auch vor dem Hintergrund der im EU-Vergleich hohen Prävalenz und relativ langen Dauer von in Deutschland häufigen Hormonsubstitutionen.

Literatur

1. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Controlled Clinical Trials* 1998; 19: 61–109.
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
3. Fletcher SW, Colditz GA. Editorial. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *JAMA* 2002; 288: 366–7.
4. Presseerklärung NHI. <http://www.nhlbi.nih.gov/new/press/02-07-09.htm>
5. Presseerklärung National Cancer Institute. <http://newscenter.cancer.gov/pressreleases/estrogenplus.html>

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Martina Dören
Freie Universität Berlin
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Klinisches Forschungszentrum Frauengesundheit
D-12203 Berlin, Klingsorstr. 109a
E-Mail:
martina.doeren@medizin.fu-berlin.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung