

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

HUBER JC, BIRKHÄUSER M, DRUCKMANN R, METKA M, ROHR UD, SCHINDLER AE
WINKLER T

*Europäische Gynäkologen analysieren WHI-Hormonstudie
amerikanischer Kardiologen*

Journal für Menopause 2002; 9 (4) (Ausgabe für Schweiz), 7-13

Journal für Menopause 2002; 9 (4) (Ausgabe für Deutschland)

7-13

Journal für Menopause 2002; 9 (4) (Ausgabe für Österreich), 7-13

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



EUROPÄISCHE GYNÄKOLOGEN ANALYSIEREN WHI-HORMONSTUDIE AMERIKANISCHER KARDIOLOGEN*

„Internationales Menopause-Forum Tuohilampi“ – Projekt-Gruppe „WHI-Studie“
Außerordentliche Sitzung – Wien, 27./28. 07. 2002

ANALYSE DER
WHI-STUDIE

Summary

The International Menopause Forum TUOHILAMPI (referred to as forum) has come together for an extraordinary meeting on July 27th and 28th 2002 in Vienna in order to discuss results of the Women's Health Initiative (WHI) study of the National Lung and Heart Institute (referred to as authors) regarding hormone replacement therapy (HRT) on elderly post-menopausal women. In this study, two hormone therapies – sole estrogen administration to hysterectomised women and estrogen/gestagen combinations – were compared with a placebo group. More than 8000 women took part in the 3 arms of the study, which was planned for 8 years. The study fraction that continuously received combined estrogen and one gestagen was discontinued after 5 years because according to the authors' opinion,

the benefit/side effect ratio was too unfavourable. Particularly an increased breast cancer risk was found.

The forum criticises the large proportion of elderly post-menopausal women who are not representative for HRT users. Also the women included were, contrary to the title of the publication, not healthy but multi-morbid, heavily adipose and consequently suffered from high blood pressure. It is known for a long time that elderly post-menopausal women with preexisting high blood pressure do not benefit from HRT, but danger of thrombosis and apoplexy is increasing.

There was a consensus in the forum that the primary objective of the study – prophylaxis of heart attack with HRT – is no indication for HRT. With the selected clientele even no attempt should be made at

all to improve symptoms with HRT. The tender inclusion and exclusion criteria, which nevertheless enabled a high number of participants, does explain the erratic increase of side effects such as the thrombosis rates in the first 14 months. In general, every woman was granted permission to participate in the study, being menopausal and having no heavy general diseases. Yet it is wrong to assume that a woman has an estrogen deficiency in all compartments of the body just because she is suffering from amenorrhoea beyond the age of fifty. There are a lot of women in their menopause, who remain healthy and feel well without any kind of hormone administration. For reasons of medical care it is therefore forbidden to administer hormones without a clear indication. Contrary to the authors' assertion that the benefit/risk ratio for estrogen against placebo increases, the death rate of

Fortsetzung auf Seite 9

ZUSAMMENFASSUNG

Das Internationale Menopause-Forum TUOHILAMPI (als Forum bezeichnet) hat sich am 27. und 28. Juli 2002 in Wien zu einer Sondersitzung zusammengefunden, um Ergebnisse einer Studie der Women's Health Initiative (WHI) des National Lung and Heart Institute (als Autoren bezeichnet) [1] zur Hormonsubstitution (HRT) bei älteren postmenopausalen Frauen zu diskutieren. In dieser Studie wurden zwei Hormontherapien – alleinige Estrogengabe bei hysterektomierten Frauen und Estrogen/Gestagen-Kombination – mit einer Placebogruppe verglichen. In jedem der drei Arme der Studie, die für 8 Jahre geplant

war, nahmen über 8000 Frauen teil. Der Studienteil, der kontinuierlich-kombiniert Estrogen und ein Gestagen bekommen hat, wurde nach 5 Jahren abgebrochen, weil nach Meinung der Autoren das Verhältnis von Nutzen zu Nebenwirkung zu ungünstig war. Insbesondere wurde ein erhöhtes Brustkrebsrisiko gefunden.

Das Forum bemängelt den hohen Anteil älterer postmenopausaler Frauen, die nicht repräsentativ für die HRT sind. Auch waren die Frauen im Gegensatz zum Titel der Publikation nicht gesund, sondern multimorbid, stark adipös und hatten logischerweise einen Bluthochdruck. Seit langem weiß man, daß ältere postmenopausale Frauen mit bestehendem Bluthochdruck nicht von einer HRT profitieren, sondern die Thrombose- und Schlaganfallgefahr wächst.

Das Forum war einstimmig der Meinung, daß das primäre Ziel der Stu-

die, Herzinfarktprophylaxe mit HRT durchzuführen, zum einen keine Indikation für die HRT darstellt und zum anderen bei der gewählten Klientel weder erreicht werden kann noch überhaupt der Versuch unternommen werden sollte. Die weichen Ein- und Ausschlusskriterien, die zwar bequem eine hohe Fallzahl ermöglichen, erklären aber den sprunghaften Anstieg der Nebenwirkungen, wie z. B. der Thromboseraten in den ersten 14 Monaten. Es wurde im Prinzip jeder Frau erlaubt, an der Studie teilzunehmen, wenn sie nur postmenopausal war und wenn keine schweren Allgemeinerkrankungen vorlagen.

Es ist aber falsch anzunehmen, daß eine Frau, nur weil sie jenseits des fünfzigsten Lebensjahres amenorrhöisch ist, auch einen Estrogenmangel in allen Körperkompartimenten hat. Es gibt Frauen in den Wechseljahren, die auch ohne jegliche Hormongabe gesund bleiben und sich wohlfühlen.

* Dieses Manuskript wurde auch bei den Zeitschriften „Gyne“ und „Climacteric Journal“ zur Publikation eingereicht.

the placebo group in reality exceeds that of the estrogen/gestagen group after 6 years. This may be explained by the better quality of life, a better more bone mass and better effects on the central nervous system. It is remarkable that the authors did not even find it necessary to question women's needs, on the basis of which they decide in favour of HRT in individual cases, such as improvements of the subjective sensation (speech sensation, sleeping behaviour, brightening of mood, improvement of sex life). The small increase in breast cancer rates as well as the risks relating to thrombosis rates during hormone administration in this study is already known and even lower than in other studies. The authors' interpretation for the benefit/risk ratio, in which they isolated several risks, is not convincing at all. The risk even escalated as a result of the insuffi-

cient study-design. This can be explained as the study was primarily carried out by cardiologists who were neither familiar with the diverse effects of hormones nor with women's needs at that age. Due to the no longer up-to-date study-design and due to lacking HRT that protects patients on a more individual basis, no new profitable results are to be expected.

For reasons of medical care the forum therefore recommends the breaking off of the overall study, in particular then, if the age of the women is also high as in the yet withheld "estrogen group". Wrong specifications for HRT were tested, which are anti-physiological and understandably produce side effects.

It is not the supplements that are to blame, but the wrong and anti-physiological study-design.

It is better to adapt a study-design to the women's needs and to exclude "high-risk" women.

The forum expressly requests the American colleagues to use the standards of the European HRT-regimen which is to treat individually. An individual hormone therapy in accordance with today's European standards can be considered as safe.

Internistic or oncologic studies with HRT products for "scientific purposes", without indication for HRT, are forbidden. Risks and benefits must be weighed up individually, particularly then, if questions and results are redundant.

Key words: hormone replacement therapy, study, WHI, cardiology

Aus ärztlicher Fürsorge verbietet es sich daher, Hormone ohne klare Indikation und nicht individuell zu geben. Im Gegensatz zu der Behauptung der Autoren, daß das Nutzen/Risiko-Verhältnis für Estrogen/Gestagen gegen Placebo steigt, übertrifft in Wahrheit die Todesrate der Placebo-Gruppe nach 6 Jahren die der Estrogen/Gestagen-Gruppe, was man durch die bessere Lebensqualität, stabilere Knochen und Wirkungen auf das ZNS erklären kann. Es ist auffallend, daß den Autoren die Bedürfnisse der Frauen, wegen derer sie sich im Einzelfall für die HRT entscheiden, wie Verbesserungen der subjektiven Empfindungen (Sprachempfindung, Schlafverhalten, Aufhellung der Stimmung, Verbesserung des Sexuallebens), nicht einmal eine Frage wert waren. Der kleine Anstieg von Brustkrebsraten sowie die Risiken der Thromboseraten bei Hormongabe in dieser Studie sind in Wirklichkeit bekannt und sogar geringer als in ande-

ren Studien. Die keineswegs überzeugende Interpretation der Autoren für das Nutzen/Risiko-Verhältnis, in der sie einige Risiken isoliert betrachteten und deren Anstieg auch noch durch das ungenügende Studiendesign erhöht wurde, kann man dadurch erklären, daß die Studie primär von Kardiologen durchgeführt wurde, die mit den vielfältigen Wirkungen der Hormone und den Bedürfnissen von Frauen nicht vertraut waren. Aufgrund des nicht mehr aktuellen Studiendesigns und wegen fehlender individueller, die Patientinnen schützender HRT sind keine neuen nutzbringenden Ergebnisse zu erwarten.

Das Forum empfiehlt daher aus ärztlicher Fürsorge den Abbruch der Gesamtstudie, insbesondere dann, wenn in der bislang zurückgehaltenen „Estrogengruppe“ das Alter der Frauen ebenfalls hoch ist. Durch das Studiendesign, das von Kardiologen entworfen wurde, werden falsche

Vorgaben für die HRT getestet, die unphysiologisch sind und verständlicherweise Nebenwirkungen hervorbringen.

Schuld trifft dabei nicht die Präparate, sondern das falsche und unphysiologische Studiendesign.

Es ist besser, das Studiendesign auf die Frauen zu adaptieren und „Hochrisiko-Frauen“ auszuschließen.

Das Forum fordert die amerikanischen Kollegen ausdrücklich auf, europäische HRT-Standards anzuwenden, und auch individuell zu behandeln. Eine individuelle Hormontherapie nach heutigen europäischen Standards kann als sicher angesehen werden.

Internistische oder onkologische Studien mit Hormonen zu „wissenschaftlichen Zwecken“ ohne Indikation für eine HRT verbieten sich für

jedes Alter, da Risiken und Nutzen individuell abzuwägen sind, insbesondere dann, wenn Fragestellungen und Ergebnisse redundant sind.

EINFÜHRUNG

In den USA wurden zwischen 1993 und 1998 insgesamt 161.809 postmenopausale Frauen in eine großangelegte, prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie, die Women's Health Initiative (WHI), aufgenommen. Die WHI ist eine Unterabteilung des National Lung and Heart Institutes und soll die Auswirkungen verschiedener Einflüsse, die sich aus der Lebensführung ergeben, wie z. B. Ernährung, und mehrere präventive Behandlungsmöglichkeiten auf Gesundheitszustand und Erkrankungsrisiko bei postmenopausalen Frauen untersuchen. Von den Studienteilnehmerinnen wurden 8506 nicht-hysterektomierte Frauen mit einer fixen Estrogen-Gestagen-Kombination behandelt (0,625 mg konjugierte Estrogene plus 2,5 mg MPA *per os*/Tag) und mit einer Placebogruppe verglichen [1]. Eine dritte gleich große Gruppe von hysterektomierten Frauen erhielt 0,625 mg konjugierte Estrogene allein. Das amerikanische Data and Safety Board (DSMB) hat nach einer mittleren Beobachtungszeit von 5,2 Jahren von den 3 Studienarmen der WHI – Estrogen plus Gestagen, Estrogen allein, Placebo – den Studienarm Estrogen plus Gestagen abgebrochen, da in dieser Gruppe die Risiken bei längerfristiger Verabreichung höher als der Nutzen lagen [1]. Das DSMB sprach sich aber für die Weiterführung des Armes mit alleiniger Estrogengabe bis zur maximal vorgesehenen Studiendauer von über 8 Jahren aus, weil hier die Nutzen/Risiko-Bilanz bisher nicht ungünstig ausfällt.

Die von der WHI durchgeführte Studie bei postmenopausalen Frauen wurde von kardiologisch interessierten Inter-

nisten initiiert, die von einer kardioprotektiven Wirkung von Hormonen ausgingen. Die Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen mit Hormonen zur Prävention ist keine Indikation zur HRT. Design, Durchführung und Beurteilung entsprechen nicht den heutigen Erkenntnissen der Frauenheilkunde.

Unglaublich ist, daß die Ergebnisse für die Behandlung der postmenopausalen Frau von den Autoren als weitreichend bedeutsam für die gesamte HRT interpretiert wurden.

Das Forum erhebt hiermit schwerwiegende Einwände gegen das Design, die Durchführung und die Interpretation dieser Studie. Hauptkritikpunkte sind:

- Als Ergebnisse dieser Studie werden hinreichend bekannte Daten und Sachverhalte angeführt, die zudem oft mißverständlich interpretiert werden.
- Das Alter der teilnehmenden Probanden ist für die HRT nicht repräsentativ, da HRT sich vornehmlich an Frauen kurz vor oder nach den Wechseljahren wendet.
- Die Probandinnen waren hochmorbide. Es wurden viele Patientinnen aufgenommen, für die eine Hormonersatztherapie ein klares Risiko darstellt (Übergewicht, Bluthochdruck).
- Die Studie wurde durchgeführt, ohne einer einzigen klaren Indikation für eine HRT zu folgen.

STUDIENPOPULATION

Irreführend ist der Titel der WHI-Studie: „... in healthy postmenopausal women“ [1]. Eine Studienpopulation, bei der 25 % bei Studienbeginn Statine oder Aspirin einnehmen (und somit eine vorbestehende Erkrankung aufweisen) und gut 35 % beim Einschluß in die WHI erhöhte Blutdruckwerte besitzen und wegen einer arteriellen Hypertonie in Behandlung

sind, kann aus kardiologischer Sicht nicht als gesund eingestuft werden.

Zudem wiesen 45 % der Teilnehmerinnen bei Studienbeginn ein Alter zwischen 60 und 69 Jahren und 21 % ein solches zwischen 70 und 79 Jahren auf. Wegen ihres Alters (Mittel = 63 Jahre) und der vorbestehenden Erkrankung entspricht die Studienpopulation der WHI nicht den Bedingungen für eine Untersuchung zur kardiovaskulären Primärprävention, was das eigentliche Ziel dieser Studie war.

DIE STUDIE IST EINDEUTIG ALS SEKUNDÄRPRÄVENTIONSSTUDIE EINZUSTUFEN

Es ist bekannt, daß frühe Menarche, späte Menopause und Adipositas (alles Zustände mit Estrogen-Dominanz) das Mamma-Ca-Risiko leicht erhöhen, während späte Menarche, vorzeitige Menopause, ein relatives Untergewicht (BMI unter 22) und seltene oder fehlende Periodenblutung (Oligo-Amenorrhoe) das Mamma-Ca-Risiko senken, aber gleichzeitig das Osteoporose- und das kardiovaskuläre Risiko ansteigen lassen. Es gibt Frauen, bei denen durch HRT der Blutdruck normalisiert wird, bei anderen aufgrund genetischer Disposition wiederum nicht. Das zu differenzieren ist ein wichtiger ärztlicher Auftrag. Wir wissen, daß der labile Blutdruck der Perimenopause mit Estrogengaben normalisiert werden kann. Beim genetisch bedingten Bluthochdruck bringen Estrogene keinerlei Verbesserung, sondern erhöhen eventuell sogar das Schlaganfallrisiko.

Viele in die WHI-Studie eingeschlossene Patientinnen sind daher als Risiko-Patientinnen anzusehen. Die erhaltenen Resultate spiegeln wider, was man in der Gynäkologie seit langem weiß und was bereits in der Praxis Berücksichtigung findet. Es erstaunt daher nicht, daß sich die Resultate der

Nebenwirkungen nicht wesentlich von denjenigen früherer Studien, wie z. B. HERS, unterscheiden, die mit derselben Estrogen-Gestagen-Kombination durchgeführt wurde [2]. Die WHI-Studie konnte aufgrund der ausgewählten Probandinnen keine neuen Ergebnisse liefern, sondern bestenfalls bekannte Tatsachen reproduzieren, z. B. daß eine durch Übergewicht bedingte additive endogene Estrogenproduktion zu einer

- leichten Erhöhung des Mamma-Ca-Risikos und zu einer
- Erhöhung der Knochendichte führen kann.

Ältere postmenopausale Frauen reflektieren nicht die Bedürfnisse jüngerer, peri- und frühpostmenopausaler Frauen. Daher sind Schlußfolgerungen auf die HRT anderer Altersgruppen unzulässig. Insofern war es richtig, diesen Arm der Studie abzubrechen.

KARDIOVASKULÄRE ASPEKTE

Primäres Ziel der Autoren der WHI-Studie war es, zu untersuchen, ob man kardiovaskuläre Prävention mit Hormonen durchführen kann. Das ist aber nicht die Hauptindikation der HRT. Seit der HERS-Studie kennt man das Risiko. 16.000 Frauen, die an dieser Studie teilnahmen, die teils herzkrank waren, wurden ebenfalls einer gleichen Behandlung unterzogen.

Der Ansatz, einer postmenopausalen Frau automatisch ein Estrogen zur Prävention zu geben, ist falsch, da es sein kann, daß in vielen Körper-Kompartimenten Estrogene ausreichend vorhanden sind. Eine Frau, nur weil sie jenseits des fünfzigsten Lebensjahres und amenorrhöisch ist, muß keinen Estrogenmangel in allen Geweben haben. Die Studie geht davon aus, daß Granulosazellen Herz-Kreislauf-Zellen schützen und wenn die Aktivität von Granulosazellen aufhört, das Herz-Kreislauf-System gefährdet ist. Die Granulosazellen haben keineswegs den gesamten weiblichen

Organismus mit Estrogenen zu versorgen. Unterschiedliche Organe beziehen über die ihnen eigenen biochemischen Hormonsynthesewege die benötigten Hormone. Zusätzliche Hormongaben können zu unphysiologischen Hormonwerten mit entsprechenden Konsequenzen führen.

Unglücklicherweise hatten viele teilnehmende Frauen aufgrund des hohen Alters bereits eine existierende Atherosklerose. Der kardioprotektive Effekt der Hormone ist nur dann zu erwarten, wenn die unbalancierten Veränderungen des Hormonprofils frühzeitig durch adäquate Hormongaben korrigiert und damit ein bereits ungünstiges Lipidmuster vor Entstehung artherosklerotischer Plaques in normale Bereiche zurückgeführt wird.

Da das Design ältere, kranke postmenopausale Frauen zur Studie zuließ, kann eine Aussage, ob Hormone, wenn frühzeitig gegeben, eine Prävention zulassen, nicht gemacht werden.

Der klinische Nutzen zum Einsatz von Estrogenen zur primären kardiovaskulären Prävention [3] wird von einigen Autoren bestritten. Eine echte Primärprävention mit Estrogenen kann allein bei noch gesunden Frauen einsetzen. Die Primärprävention muß daher spätestens nach der Menopause beginnen. Diese Voraussetzung wird leider in der WHI-Studie nicht eingehalten. In großen Beobachtungsstudien konnte bei einer echten Primärprävention mit Estrogenen das kardiovaskuläre Risiko um 35 % abgesenkt werden [4]. Leider fehlen bis heute placebokontrollierte Studien zur eigentlichen Primärprävention. Die WHI-Studie berücksichtigt nicht den vorherigen Aspiringebrauch oder andere Agentien wie Statine.

MAMMAKARZINOM

Der in der WHI gefundene Anstieg des Brustkrebsrisikos liegt leicht un-

ter den bereits 1997 in der großen Reanalyse von v. Berel publizierten Werten [5]. Auch in der WHI ist das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, bis zu 4 Jahre nach der Hormonbehandlung nicht verändert. Gemäß den Daten von v. Berel erkranken nach 5 Jahren Dauer einer Hormontherapie 2 Frauen auf 1000 zusätzlich an Brustkrebs [5]. Die neuen Daten der WHI-Studie stimmen somit mit den bereits aus der Literatur bekannten Fakten überein.

Bei der Beurteilung der Zunahme des Mammakarzinoms muß auch die ebenfalls bekannte Tatsache berücksichtigt werden, daß die Metastasierung unter Hormongabe geringer ist und das Tumorgewebe eine andere Entität hat. Diese Tatsache wird in Figur 4, 2. Teil der Publikation [1] wiedergegeben, weil Gesamttodesfälle in der Verumgruppe nach 6 Jahren geringer sind als in der Placebogruppe. Generell im Widerspruch zu der Aussage der Autoren gilt, daß es ab dem 6. Jahr für die Placebogruppe von Nachteil ist, keine Hormone genommen zu haben.

In absoluten Zahlen beträgt das Risiko 0,8 Fälle auf 1000 Frauen, es ist geringer als in der HERS-Studie. Wenn man die Studie länger durchgeführt hätte, wäre die Todesrate in der Placebogruppe höher gewesen: Der Trend ist deutlich günstiger für die hormonbehandelten als für die unbehandelten Frauen.

NUTZEN/RISIKO-BEURTEILUNG DER HRT BEI POSTMENOPAUSALEN FRAUEN

Die Autoren der WHI-Studie haben sich auf die Auswertung von Herzkrankheiten und Brustkrebsrisiko beschränkt. Sie haben es nicht der Mühe Wert gefunden, auf die vielfältigen Verbesserungen der Befindlichkeiten einzugehen. Trotz eines unge-

eigneten Studiendesigns (hoher Altersdurchschnitt, ungünstiger Gesundheitszustand der teilnehmenden Frauen) haben dennoch die Hormongaben in der WHI-Studie zu zahlreichen positiven Ergebnissen geführt. Diese Studie zeigt im Gegensatz zur Aussage der Autoren für die HRT auch eindeutige Vorteile, die wir seit langem nachweisbar kennen. Diese wurden bei der Auswertung übersehen, weil die Autoren mit den spezifischen Anforderungen der weiblichen Physiologie nicht vertraut waren. Im Gegensatz zur durchgeführten WHI-Studie wird eine Hormonsubstitution auch primär zur Verbesserung der Hirnfunktionen vorgenommen. Eine Verbesserung der Hirnleistung war nicht berücksichtigt worden. So zeigte Trudi Bush bereits 1973 in einer Untersuchung, daß die Zahl der Haushaltsunfälle durch HRT in der Postmenopause deutlich reduziert wird. Die Gesamttodesrate ist in der Verumgruppe niedriger als erwartet, während sie nach 6 Jahren in der Placebogruppe höher ist.

Von den Autoren der WHI-Studie wird nicht einmal diskutiert, daß es in den ersten 14 Monaten zu einem sprunghaften Anstieg von Nebenwirkungen kommt, was ja auf eine risikoreiche Anamnese schließen läßt. Zu einer Zeit, in der man in Europa die Pharmakogenomik einzusetzen beginnt, werden in Amerika noch Studien durchgeführt, die das individuelle Risiko völlig ignorieren (z. B.: bei Hypertonikern, die eine Mutation im Faktor II haben, ist das kardiovaskuläre Risiko 11fach erhöht). Es spricht für eine genetische Disposition, wenn schon in den ersten 14 Monaten der Studie die Nebenwirkungen deutlich zunehmen. Es ist falsch, Patientinnen zu rekrutieren, die nie zu einer solchen Studie hätten zugelassen werden dürfen. Auch die fehlende Subgruppenanalyse der „Hochrisiko-Frauen“ läßt ein differenziertes Bild vermissen.

Seit langem ist bekannt, daß sich das Brustkrebs-Tumorverhalten unter HRT

eindeutig günstiger gestaltet als ohne HRT, weil diese Tumoren weniger invasiv sind und seltener metastasieren. [6].

Die Thrombose- und Mammakarzinomrate entspricht der HERS-Studie [5]. Zudem sind die signifikant reduzierten Hüft-, Wirbel- und anderen Frakturaten sowie die Reduktion des kolorektalen Karzinoms zu nennen. Negativ anzumerken ist, daß die gleichen Autoren, die hier positive Daten über Frakturrisiken bei HRT berichten, noch im Mai des Jahres auf einem Kongreß behauptet hatten, es gäbe keine Daten dafür. Dazu gehört auch, daß die Estrogen/Gestagen-Kombinationsgabe eindeutig zu einer Erniedrigung der Ovarialkarzinomrate führt, was auch die Arbeit von Lacey in der gleichen Journal-Ausgabe zeigt [7].

Weiterhin wird durch angepaßte Gestagengabe das Risiko eines Endometrium-Ca äußerst verringert.

Vorteile bezüglich der Effekte auf das ZNS, die in der WHI-Studie nicht erfaßt wurden, zeigen gynäkologisch-endokrinologischen Fachleuten, daß die Autoren nicht wissen, weshalb sich Frauen oft einer HRT unterziehen [8, 9]. Die Autoren halten es nicht einmal für wert, Fragen zur Befindlichkeit und damit zur Lebensqualität zu stellen. Den menopausalen Lebensabschnitt auf ein metabolisches Syndrom zu reduzieren oder auf die allseits bekannte Brustkrebsrate sowie ein undifferenziertes kardiovaskuläres Risiko, zeugt von erheblich eingeschränkter Betrachtungsweise.

Positive Auswirkungen auf das ZNS unter HRT sind:

- Verbesserungen der kognitiven Leistungen
- Verbesserung der Vigilanz
- Verbesserung der Schlafqualität
- Verbesserung des Sprachempfindens
- Evt. Verbesserung der Libido

NOTWENDIGKEIT EINER INDIVIDUELLEN HORMONTHERAPIE

Die Menopause ist ein natürliches Ereignis im Leben jeder Frau. Sie tritt im Mittel mit 51 Jahren auf. Bis zum Beginn des 20. Jahrhunderts entsprach in Europa die mittlere Lebenserwartung einer Frau ungefähr dem mittleren Menopausenalter. Somit lebt in diesem Jahrhundert eine Frau 30 Jahre in einem hormonellen Mangelzustand. Dieser Zustand kann zu klimakterischen Beschwerden und zu metabolischen Störungen führen, wie z. B. zu Osteoporose [10].

Unbestritten ist, daß körperliches und geistiges Wohlbefinden durch adäquate Ernährung, genügend körperliche Aktivität und eine vernünftige Lebensführung erhalten werden können. Entscheidend ist somit eine ausgedehnte fachärztliche Beratung, die am Anfang dieses neuen Lebensabschnitts, der mit der Menopause beginnt, durchgeführt wird. Bei klimakterischen Beschwerden gilt nach wie vor die HRT als beste therapeutische Maßnahme [11].

Das Forum betont, daß sich aus den Resultaten der WHI-Studie keine Kontraindikation gegen die Gabe einer Estrogen/Gestagen-Kombination zur Behandlung des klimakterischen Syndroms ableiten läßt.

Das Zusammenspiel von Estrogenen, Gestagenen und Androgenen auf allen physiologischen Ebenen der Frau ist ausreichend dokumentiert. Die Hormondosen müssen individuell angepaßt werden, da Resorption, Metabolismus und Elimination von Frau zu Frau verschieden sind. Auch zeigt das Zielgewebe individuell unterschiedliche Reaktionen, die oft eine Anpassung der Estrogen/Gestagen-Dosierungen, Veränderung der Applikationsform oder Auswahl des Gestagens notwendig machen.

Univ.-Prof. DDr. med. J. C. Huber

Geboren 1946 in Bruck/Leitha, NÖ. Medizin- und Theologiestudium in Wien. 1979 Eintritt in die I. Universitäts-Frauenklinik Wien. 1983 Übernahme der Leitung der endokrinologischen Ambulanz der I. Universitäts-Frauenklinik. 1985 Habilitation über „Numerische und strukturelle Chromosomenabberation bei gynäkologischen Malignomen“. 1986 und 1988 wissenschaftlicher Referent für künstliche Befruchtung am Forum Alpbach, in diesem Zusammenhang Beratertätigkeit in zahlreichen nationalen Gremien. 1987 erfolgte eine Einladung als Referent an die Georgetown University, Institut für Bioethik. 1992 designierter Leiter der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien. Seit Oktober 1993 interimistischer Leiter der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien.

Prof. DDr. Huber ist Kommissionsmitglied auf Ersuchen des Wissenschaftsministeriums zum Zwecke der gesetzlichen Aufarbeitung der Probleme, die sich aus der In-Vitro-Fertilisation ergeben, sowie stellvertretender Leiter des Ludwig Boltzmann-Instituts zur Erforschung der weiblichen Sterilität.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. theol. Johannes Huber
Leiter der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung, Universitätsfrauenklinik, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien,
E-Mail: johannes.huber@akh-wien.ac.at



Jede Frau muß individuell und ausführlich über die Auswirkungen des Hormonmangels und die Grenzen jeder Behandlung, ob hormonell oder nicht, aufgeklärt werden. Es gilt, mit ihr zusammen eine auf sie zugeschnittene Lösung zu finden. Jeder Arzt/jede Ärztin wird im eingehenden Gespräch zusammen mit seiner/ihrer Patientin entscheiden, welche Behandlungsform am besten geeignet erscheint. Erwähnt werden muß auch, daß in der europäischen Schule neben dem Begriff der „Substitution“, Begriffen wie „Enzyminduktion“ oder „Stimulation“ immer höhere Bedeutung zugemessen wird.

Amerikanischen Ärzten/Ärztinnen fehlt mangels eigener differenzierter Hormonpräparate die therapeutische Vielfalt in der HRT an

- Gestagenen (Partialwirkungen)
- Applikationsformen (Tropfen, Pflaster, Gels)
- Dosierungen

Obwohl man in Europa seit langem weiß, daß die individuelle Anpassung der HRT eine *conditio sine qua non* für ihren Erfolg ist, wurden in der US-Studie hohe Fallzahlen mit einer einzigen Dosierung produziert. Seit Jahren bekannte Nebenwirkungen, die bei einer individuellen Hormonsubstitution nicht aufgetreten wären, traten daher zwangsläufig auf – Individualisierung der HRT ist ärztliche Pflicht.

Allerdings ist zu berücksichtigen, daß die Studie zu Anfang der 1990er Jahre

geplant wurde, als die Ergebnisse der Oxford-Studie und von HERS nicht vorlagen.

Durch das von Kardiologen entworfene Studiendesign wurden falsche Vorgaben für die HRT getestet, die unphysiologisch sind und verständlicherweise entsprechende Nebenwirkungen hervorbringen müssen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Es besteht kein Grund für unsere Patientinnen, eine HRT ohne Rückfrage beim behandelnden Arzt oder bei der behandelnden Ärztin abzubauen. Es ist sicher sinnvoll, bei jeder Routinekontrolle die Indikation für eine laufende HRT zu überprüfen.

Unbestritten ist der Nutzen einer Hormonsubstitution bei Wallungen, Schweißausbrüchen, Vaginaltrockenheit, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen oder Antriebslosigkeit.

Bei Frauen mit geringen Beschwerden und ohne Osteoporoserisiko können pflanzliche Präparate eingesetzt oder eine komplementäre Behandlungsmöglichkeit erwogen werden.

Jede Hormontherapie setzt eine klare Indikation voraus und muß individuell angepaßt werden. Es ist immer die therapeutisch niedrigste wirksame Dosierung zu wählen. Nutzen und

Risiken sind mit jeder Frau unter Berücksichtigung ihrer persönlichen Gegebenheiten und Präferenzen im ärztlichen Gespräch zu diskutieren und festzuhalten. Bei vorhandener Gebärmutter ist dem Estrogen ein Gestagen ausnahmslos beizugeben. Eine individuelle Hormontherapie ist nach wie vor als unbedenklich anzusehen.

Literatur:

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321–33
2. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) research group. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
3. Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME, Pasternack RC, Robertson RM et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998; 19: 55–72.
4. Barret-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Ann Rev Public Health* 1998; 19: 55–72.
5. Berel V, Bull D, Doll R, Key T, Petro R, Reeves G, et al. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.
6. Estevez J, Seradour B, Jacquemier J, Remontet L. Does better grad of tumour occurring in women under hormone replacement therapy compensate for their lower probability of detection by screening mammography. *J Med Screen* 2002; 9: 70–3.
7. Lacey JV, Mink Pamela J, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 17; 2002: 288–334.
8. Wiklund I, Karlberg J, Mattson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy. A double blind placebo controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 824–30.
9. Hendersen VW, Klein BEK, Resnick SM. Menopause and disorders of neurological function, mental health and the eye. In: International Position paper on women's health and Menopause: A comprehensive approach. Edited by the Lorenzini Foundation and the NIH, 2002 (in press).
10. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Fracture protection provided by long term estrogen treatment. *Osteoporosis Int* 1995; 5: 23–9.
11. Manson JE, Martin KA, Clinical practice. Postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2001; 345: 34–40.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)