

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

KUHL H

Editorial: Neue Erkenntnisse durch die WHI-Studie?

Journal für Menopause 2003; 10 (2) (Ausgabe für Deutschland)

5-6

Journal für Menopause 2003; 10 (2) (Ausgabe für Österreich), 5-6

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



Neue Erkenntnisse durch die WHI-Studie?

Die Konsensus-Empfehlungen zur Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause, die im Auftrag des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe erarbeitet und im „Frauenarzt“ [2003; 44: 138–41] veröffentlicht wurden, stützen sich in erster Linie auf die Ergebnisse der WHI-Studie. In einem Editorial für die „Gynäkologische Endokrinologie“ [2003; 1: 5] ist unter dem Motto „HRT: Alles fließt . . . oder die Kunst, aus Fehlern zu lernen“ zu lesen: „. . . hat die HRT durch die Ergebnisse der WHI-Studie eine grundlegende Neubewertung erfahren. Diese Studie hat zu Recht viel Unruhe bei den Frauen, aber auch bei den FrauenärztInnen erzeugt.“

Grundlegend neu? Zu Recht viel Unruhe?

In dem 1987 im Thieme-Verlag erschienen Buch „Das Klimakterium“ von Kuhl & Taubert ist auf Seite 44–45 zum Thema „Hormontherapie“ zu lesen: „. . . erscheint es gerechtfertigt, Estrogene in differenzierter Weise und nur entsprechend der jeweiligen Indikation therapeutisch einzusetzen . . .“ sowie „. . . ist es notwendig, die Patientinnen ausführlich über die Vor- und Nachteile einer Estrogenbehandlung bzw. einer Estrogen-Gestagen-Therapie zu informieren und an der Entscheidungsfindung in gebührender Weise zu beteiligen.“ Zur Dosierung steht auf Seite 46: „. . . sollte eine Estrogenbehandlung stets mit der für die jeweiligen Beschwerden niedrigsten effektiven Dosis begonnen werden. Erst wenn der Therapieerfolg nicht ausreichend ist, kann die Dosierung schrittweise erhöht werden, d. h., die klimakterischen Beschwerden sollen regelrecht austitriert werden. Auf Seite 47 ist zu lesen: „Die Dauer der Therapie richtet sich nach der Notwendigkeit, d. h., die Behandlung mit Estrogenen wird fortgesetzt, solange klimakterische Beschwerden bestehen . . .“ und: „Im Regelfall sollte man eine Estrogentherapie nach 2 bis 5 Jahren unterbrechen, um die Indikation zu überprüfen bzw. die Dosis neu einzustellen.“

Brachten denn die Ergebnisse der WHI-Studie wirklich neue Erkenntnisse? Die Erhöhung des Mammakarzinomrisikos, die in der WHI-Studie sogar geringer zu sein scheint als bisher vermutet, ist seit der Oxford-Reanalyse von 1997, das erhöhte Risiko venöser Thrombosen seit den WHO-Studien von 1996 bekannt. Ein erhöhtes Schlaganfallrisiko wird schon lange diskutiert, doch fehlte bisher die Konsistenz der Ergebnisse. Die Senkung des Risikos für das kolorektale Karzinom und Knochenfrakturen sowie die Protektion vor dem estrogenabhängigen Endometriumkarzinom sind schon lange belegt. Neu ist lediglich, daß in der WHI-Studie das Herzinfarktisiko um 29 % erhöht war. Wie erklärt man aber dem staunenden Laien dieses erhöhte Risiko, wenn in der HERS-Studie zur sekundären Prävention, d. h. bei Frauen mit Zustand nach Herzinfarkt, das Risiko nur im ersten Jahr, insgesamt jedoch nicht erhöht war?

In der Stellungnahme des Expertengremiums vermißt man eine sachgerechte Berücksichtigung nicht nur der Ergebnisse von HERS und WHI, sondern aller vorliegenden Erkenntnisse. Randomisierte, verblindete, placebokontrollierte Studien haben gezeigt, daß die alleinige Behandlung mit 1 mg Estradiol über 2 Jahre vor Atherosklerose schützt [EPAT-Studie: Hodis et al. 2001] und daß die Behandlung mit 2 mg Estradiolvalerat selbst bei Patientinnen mit Herzinfarkt keinen ungünstigen Effekt hat [ESPRIT-Studie: Esprit team 2002]. Warum wird in der Empfehlung nicht auf den direkten Einfluß der Gestagene auf die Gefäßwand eingegangen und darauf, daß es Hinweise auf Unterschiede zwischen den Gestagenen gibt (z. B. Wirkung von Gestagenen mit glukokortikoiden Eigenschaften wie MPA, Ergebnisse der Untersuchungen mit Rhesusaffen)? Statt dessen werden die Ergebnisse der WHI-Studie kritiklos als Faktum akzeptiert.

Nachdem inzwischen immer mehr Informationen über die WHI-Studie an die Öffentlichkeit dringen, verstärkt sich zumindest in internationalen Fachkreisen (damit sind Gynäkologen bzw. gynäkologische Endokrinologen gemeint) die Ansicht, daß es sich bei dieser Studie – die als größte randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie hochgelobt wurde – um eine Untersuchung handelt, die völlig ungeeignet ist, um als Grundlage für Empfehlungen zur Praxis der Hormonsubstitution zu dienen. An der WHI-Studie konnten nur Frauen teilnehmen, die keine oder nur geringe klimakterische Beschwerden hatten. In Europa ist die Hauptindikation für die Hormonsubstitution nicht die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, sondern die Behandlung des klimakterischen Syndroms.

Wenn man die Liste der an der WHI-Studie beteiligten „Experten“ durchsieht, so sucht man vergebens nach einem bekannten Namen aus der amerikanischen Gynäkologie. Bei den Verantwortlichen handelt es sich größtenteils um Epidemiologen, Internisten und Kardiologen. Deshalb wundert man sich nicht, daß man erst im Verlauf der Studie – nach der Publikation der PEPI-Studie im Jahre 1996 – auf die Idee kam, daß eine reine Estrogentherapie bei Frauen mit intaktem Uterus Probleme bringen könnte. Dementsprechend mußten zahlreiche Patientinnen bei laufender Studie die Präparate wechseln. Ursprünglich war den insgesamt 26.000 Frauen in randomisierter Weise eine Be-



handlung entweder mit Placebo, mit 0,625 mg konjugierten equinen Estrogenen (CEE) oder der Kombination von CEE und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) zugeordnet worden. Das schon lange bestehende Unbehagen vieler Kardiologen und anderer Internisten hinsichtlich der Bedeutung der Sexualsteroiden für das kardiovaskuläre Risiko entlud sich angesichts der Ergebnisse der WHI-Studie nicht in klammheimlicher Freude, sondern in einem Rundumschlag, mit dem die Hormontherapie auf den Status einer riskanten und meist überflüssigen Behandlung zurückgestutzt werden sollte. Angesichts der Tatsache, daß der von den Kassen zu verteilende Kuchen künftig eher kleiner als größer sein wird, eine verständliche Handlung. Welche maßlos überzogenen Ängste dadurch bei den betroffenen Patientinnen ausgelöst wurden, spielt offensichtlich keine Rolle. Im Windschatten dieser auch von den Medien getragenen Kampagne meldeten sich auch bei uns die sogenannten kritischen Experten, die schon immer gewußt haben, daß Hormone schädlich sind.

Als unverfroren muß man die Behauptung bezeichnen, die WHI-Studie sei mit gesunden Frauen durchgeführt worden, wenn als wichtiges Ausschlusskriterium ein gesundheitlicher Zustand mit einer Lebenserwartung von weniger als 3 Jahren angegeben wird. Mit anderen Worten: Bei einer Lebenserwartung von z. B. 3,5 Jahren konnte man an dieser Studie teilnehmen, und dies bei einer geplanten Studiendauer von 8,5 Jahren. Insgesamt nahmen 373.000 Frauen am Screening teil, von denen 16.600, d. h. nur 4,5 %, ausgelost wurden, um entweder mit CEE/MPA oder Placebo behandelt zu werden. Angesichts der Tatsache, daß in den USA die Kosten für eine Hormontherapie normalerweise privat getragen werden müssen, läßt sich bereits hier ein Selektionsfehler mit einem Übergewicht von Teilnehmerinnen mit geringerem sozioökonomischem Status und dementsprechend größerem Krankheitsrisiko annehmen.

Noch aufschlußreicher ist die Liste der demographischen und medizinischen Charakteristika der teilnehmenden Frauen. Immerhin hatten 8 % der „gesunden“ Frauen eine kardiovaskuläre Erkrankung, 4 % einen Diabetes mellitus, 13 % eine Hypercholesterinämie, 36 % eine Hypertonie und 50 % waren Raucherinnen bzw. hatten geraucht, 20 % wurden mit Aspirin und 7 % mit Statinen behandelt. Nicht genug damit: Ein Drittel der Frauen litt an Fettsucht (Body Mass Index [BMI] von 30 und mehr) und ein weiteres Drittel hatte Übergewicht (BMI 25–29). Auch die Altersverteilung hatte mit der Praxis der Hormonsubstitution nichts zu tun: 45 % der Frauen waren bei Beginn der Studie zwischen 60 und 69 Jahre und 22 % zwischen 70 und 79 Jahre alt, d. h., letztere waren zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zwischen 75 und 85 Jahre alt. Wie kann man bei diesen Frauen, die wahrscheinlich zum großen Teil ein geschädigtes Endothel mit einer fortgeschrittenen Atherosklerose aufwiesen, einen günstigen Effekt der Estrogene auf kardiovaskuläre Erkrankungen erwarten? Eine primäre Prävention durch Estrogene ist nur möglich, wenn das Endothel noch einigermaßen intakt ist. Seit HERS wissen wir, daß eine sekundäre Prävention des Reinfarkts mit CEE/MPA nicht möglich ist.

Ein Viertel der Frauen hatte vor Studienbeginn bzw. in früheren Jahren eine Hormontherapie erhalten. Dies wurde bei der statistischen Berechnung des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen und vor allem des Mammakarzinoms nicht berücksichtigt. Seit der Oxford-Reanalyse von 1997 wissen wir, daß das relative Brustkrebsrisiko unter der Hormonsubstitution um etwa 2 % pro Jahr der Hormonexposition ansteigt. Umgekehrt hätte man bei der Berechnung der jährlichen Risikoerhöhung, die bei der WHI-Studie mit 8 Fällen zusätzlich pro 10.000 Frauen angegeben wurde, die gesamte Dauer der Hormonexposition einbeziehen müssen, d. h. auch die Dauer der Hormonsubstitution vor Beginn der Studie. Dadurch würde sich die jährliche Risikozunahme reduzieren. In der WHI-Studie war das Brustkrebsrisiko nur bei denjenigen Frauen erhöht, die vor der WHI-Studie mit Hormonen behandelt worden waren. Darüber hinaus deutet die Fortsetzung des Studienarms mit der reinen Estrogentherapie darauf hin, daß das estrogenabhängige Risiko des Mammakarzinoms (und eventuell der kardiovaskulären Erkrankungen) deutlich geringer ist als das unter der Behandlung mit CEE/MPA. Zumindest fanden 5 Fall-Kontroll-Studien aus dem Jahr 2002 keine Erhöhung des Brustkrebsrisikos durch eine Estrogentherapie, sondern nur durch die Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen [GYNE 2003; 24 (3): 41–5].

Wenn man schon die löbliche Absicht hat, praktische Empfehlungen zur Hormonsubstitution herauszugeben, so sollte man den gesamten Erkenntnisstand berücksichtigen und nicht selektiv nur die passenden Publikationen heranziehen. Die Forderungen nach einer Indikationsstellung für die Hormonsubstitution und deren regelmäßigen Überprüfung bei langfristiger Anwendung, der Beachtung der Risikofaktoren, der ausführlichen Information der Patientin und der gemeinsamen Entscheidungsfindung, d. h., die Empfehlungen für eine individualisierten Therapie, sind alles andere als neu. Ob dies bisher auch allgemein beachtet wurde und werden wird, ist eine andere Frage.

*Prof. Dr. med. Herbert Kuhl
Universitäts-Frauenklinik Frankfurt am Main*

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](#)