

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

KELLER PJ

Editorial zum Thema Nutzen und Risiko einer Hormonersatztherapie

*Journal für Menopause 2004; 11 (Sonderheft 1) (Ausgabe für
Schweiz), 2-4*

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



Noch vor wenigen Jahren war der Nutzen der Hormonsubstitution für Gesundheit und Wohlbefinden der Frau unbestritten. Nur wenig später und ungeachtet früherer, teils sehr positiver Erfahrungen werden aus epidemiologischer Sicht alle bisherigen Erkenntnisse in Frage gestellt. Wie lässt sich ein solch plötzlicher Meinungsumschwung erklären?

Ganz im Vordergrund und verständlicherweise beunruhigend sind neuere Daten zum Brustkrebsrisiko unter Hormontherapie, dies nachdem umfangreiche Metaanalysen keine signifikant erhöhte Inzidenz ergeben hatten. Erst die 1997 veröffentlichte grosse Oxford-Reanalyse der Daten von 51 der weltweit verfügbaren epidemiologischen Studien, welche 52.705 Frauen mit und 108.411 Frauen ohne Mammakarzinom umfasst, zeigte einen Anstieg des relativen Risikos auf 1,35 nach 5 und mehr Jahren Behandlung. In absoluten Zahlen sind dies in der Altersgruppe von 50–70 Jahren 47 statt der zu erwartenden 45 Fälle pro 1000 Frauen [1]. Diese aus epidemiologischer Sicht ohnehin geringfügige Zunahme könnte sehr wohl durch nichthormonale Einflussfaktoren, unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien und bessere Überwachung substituierter Frauen bedingt sein. Zudem liegt sie in der gleichen Grössenordnung wie die Zunahme des relativen Brustkrebsrisikos infolge von Übergewicht, fortgeschrittenem Alter bei der ersten Geburt, Kinderlosigkeit, früher Menarche oder später Menopause. Die Gesamtmortalität ist nach fast allen derzeit verfügbaren Daten nicht erhöht.

Gerade wegen dieser Ungereimtheiten wurden die Resultate der prospektiven, randomisierten Studien HERS und WHI mit besonderer Spannung erwartet. Leider, zum Teil möglicherweise jedoch aus den gleichen bereits genannten Gründen, wurde aber auch in diesen beiden Untersuchungen ein auf 1,27 (95 % CI 0,84–1,94) respektive 1,26 (95 % CI 1,00–1,59) erhöhtes Brustkrebsrisiko errechnet, das allerdings statistisch nicht signifikant war [2, 3]. Schliesslich führte auch die vor wenigen Monaten publizierte prospektive britische Beobachtungsstudie, die One-Million-Women-Study, zu ähnlichen Ergebnissen, wobei das relative Risiko unter Estrogentherapie 1,30 (95 % CI 1,21–1,40), in Kombination mit Gestagenen sogar 2,00 (95 % CI 1,88–2,12) betrug [4]. Ob daraus angesichts des sehr kurzen mittleren Follow-up von nur 2,6 Jahren verbindliche Aussagen hinsichtlich potentiell onkogener Effekte von Estrogenen und Gestagenen erlaubt sind, muss vorerst offen bleiben, dürfte sich doch ein Teil der neuen epidemiologischen Ergebnisse durch Promotion und damit frühere Erkennung bereits bestehender Mikrokarzinome erklären lassen.

Ähnliches gilt für das Thromboembolie- und das Herzkreislaufrisiko. Ersteres ist in der Tat leicht erhöht, was nach den Erfahrungen mit oralen Kontrazeptiva nicht erstaunt. Gemäss den vier wichtigsten Studien bleibt es jedoch mit 0,6–2,3 zusätzlichen Fällen pro 10.000 Frauen und Jahr vergleichsweise gering [5–8]. Kardiovaskulär ist die Situation weniger eindeutig. Zahlreiche biologische Erkenntnisse, aber auch die meisten früheren Studienergebnisse sprechen für eine gefässprotektive Wirkung der Hormontherapie, welche aber nach den neuen Untersuchungen selbst primärpräventiv nicht im erhofften Umfang zum Tragen kommt, während sich bei bereits koronar erkrankten Frauen zumindest anfänglich sogar ungünstige Effekte ergeben können. Auch hier dürften aber das in der WHI-Studie durchschnittlich sehr hohe Alter bei Studienbeginn, Risikofaktoren wie Adipositas und Hypertonie, sowie andere, zusätzlich zu den Estrogenen eingenommene Medikamente das wahre Bild verfälschen.

Im klinischen Alltag sind die ausgezeichneten Ergebnisse bei vasomotorischen und psychischen Ausfallserscheinungen, die verbesserte Lebensqualität, die Verhinderung der Genitalatrophie, die Prävention der Osteoporose sowie die potentiell günstigen Auswirkungen auf kognitive Funktionen und auf das Kolonkarzinomrisiko ebenfalls in die Waagschale zu legen, bevor allzu rasch wieder ins hormonale Mittelalter abgetaucht wird oder Alternativen mit unsicherer Wirkung und fehlender Langzeiterfahrung gewählt werden. Positiv an der derzeitigen Kontroverse ist immerhin, dass Hormone und deren mögliche Nebenwirkungen etwas kritischer beurteilt werden, der Anamnese und der klinischen Untersuchung wieder vermehrt Beachtung geschenkt und die Indikation laufend überprüft wird. Dazu gehört auch, dass möglichst niedrige, aber effektive substitutive Dosierungen zum Einsatz gelangen.

In den folgenden Beiträgen international führender Experten kommen einige der genannten Aspekte, insbesondere aber die Auswirkung der neuen Studien und deren Resonanz in den Medien auf die Compliance und auf die Beratungstätigkeit niedergelassener Gynäkologen, zur Sprache. Eben-



falls von Interesse sind qualitativ und quantitativ ausgewertete Umfragen zur Lebensqualität unter Hormontherapie, welche die Bedeutung verschiedener Rating Scales erkennen lassen. Hochaktuell und praktisch wichtig sind schliesslich die Ausführungen zum Einfluss von Hormonen auf die Brust und zur neuen Stoffklasse der gewebe selektiven STEARs, die sich durch ein potentiell günstigeres Wirkungsspektrum auszeichnen.

*Prof. Dr. med. Paul J. Keller
Klinik für Endokrinologie
Departement Frauenheilkunde
Universitätsspital Zürich*

Il y a quelques années encore, les avantages d'une substitution hormonale pour le bien-être de la femme étaient encore incontestés. Aujourd'hui, en dépit des expériences en partie très positives faites auparavant, tous les acquis précédents sont remis en question du point de vue épidémiologique. Comment s'explique-t-on ce retour d'opinion tellement rapide?

Tout d'abord, il y a les nouvelles données sur le risque de cancer du sein en association avec le traitement hormonal, alors que les méta-analyses n'avaient pas fait ressortir d'incidence accrue. Ces données ne sont disponibles que depuis la publication, en 1997, de la grande réanalyse d'Oxford des données de 51 des études épidémiologiques effectuées dans le monde entier. L'analyse, qui a inclus les données de 52 705 femmes souffrant d'un cancer du sein et de 108 411 femmes sans cancer du sein, a fait ressortir une augmentation du risque relatif à 1,35 au bout d'un traitement de 5 ans ou plus. En chiffres absolus, cela signifie qu'on a observé dans cette tranche d'âge (entre 50 et 70 ans) 47 cas sur 1000 au lieu du nombre attendu de 45 cas sur 1000 [1]. Cette augmentation, déjà faible en soi du point de vue épidémiologique, pourrait parfaitement être due à des facteurs d'une nature non hormonale, à des différences au niveau des critères d'inclusion et d'exclusion, et à une meilleure observation des femmes sous traitement substitutif. En outre elle se situe approximativement au même niveau que l'augmentation du risque relatif en raison d'un excès de poids, d'un âge avancé à la naissance du premier enfant, du fait de ne pas avoir d'enfant, d'une ménarche précoce ou d'une ménopause tardive. D'après presque toutes les données disponibles actuellement, la mortalité totale n'est pas accrue.

En raison de cette situation mal éclaircie, les résultats des études prospectives et randomisées HERS et WHI avaient été attendus avec une impatience particulière. Malheureusement, peut-être en partie pour les mêmes raisons que ci-dessus, on a calculé pour ces deux études également un risque de cancer du sein accru à 1,27 (CI à 95 %, 0,84 à 1,94) et à 1,26 (CI à 95 %, 1,00 à 1,59) respectivement (augmentations statistiquement non significatives) [2, 3]. Finalement, la One-Million-Women-Study – une étude prospective d'observation effectuée au Royaume-Uni et publiée il y a quelques mois – a fourni des résultats similaires elle aussi, avec un risque relatif de 1,30 (CI à 95 %, 1,21 à 1,40) lors de traitements aux œstrogènes, et même un risque relatif de 2,00 (CI à 95 % 1,88 à 2,12) lors de traitements associés aux progestatifs [4]. Considérant la très courte durée moyenne de suivi de 2,6 ans seulement, on ne sait pas encore si cela autorise à des affirmations définitives sur des effets oncogènes des œstrogènes et des progestatifs, d'autant plus qu'une partie des nouveaux résultats épidémiologique pourrait s'expliquer par la promotion, et donc par la détection plus précoce de microcancers préexistants.

Il en va de même pour le risque de thrombo-embolies et pour le risque cardio-vasculaire. Le premier est effectivement légèrement accru, ce qui n'est pas surprenant à la suite des expériences faites avec les contraceptifs oraux. D'après les quatre études les plus importantes, il reste cependant relativement faible, avec 0,6 à 2,3 cas supplémentaires par an sur 10 000 femmes [5–8]. Sur le plan cardio-vasculaire, la situation est moins claire. De nombreux acquis biologiques, mais aussi la plupart des résultats d'études précédentes, sont en faveur d'un effet angioprotecteur du traitement hormonal. D'après les nouvelles études, cet effet n'est cependant pas observé dans la mesure espérée même en prévention primaire, et l'on peut même observer des effets négatifs chez les femmes souffrant initialement d'une pathologie coronarienne. Là aussi, il semble que l'âge ini-

tial moyen très élevé des patientes de l'étude WHI, ainsi que les facteurs de risque tels que l'obésité, l'hypertension et les autres médicaments pris en plus des œstrogènes aient pu fausser la vérité.

Dans le travail clinique de tous les jours, les excellents résultats obtenus lors de déficits vasomoteurs et psychiques, l'amélioration de la qualité de vie, la prévention d'une atrophie génitale, la prévention d'une ostéoporose et les effets potentiellement favorables sur les fonctions cognitives et le risque de cancer du côlon doivent également être pris en considération avant de retourner trop rapidement en arrière dans l'histoire et revenir ainsi à un « Moyen-Âge hormonal », ou de recourir à des alternatives d'une efficacité douteuse, pour lesquelles on ne dispose pas d'une expérience à long terme. La controverse actuelle a du moins pour aspect positif le fait d'avoir provoqué une attitude plus critique envers les hormones et leurs effets indésirables, ainsi que de plus grands efforts au niveau de l'anamnèse, de l'examen clinique et de la vérification permanente de l'indication. Cela englobe également l'utilisation d'un dosage de substitution aussi faible que possible, mais suffisant pour l'effet souhaité.

Les articles suivants de différents experts de renom international présentent quelques-uns des aspects mentionnés, mais se penchent surtout aussi sur l'impact que les nouvelles études et leur écho dans les médias ont sur l'observance du traitement et sur le travail de consultation des gynécologues établis. Les enquêtes avec analyse qualitative et quantitative effectuées sur la qualité de vie sous traitement hormonal, qui permettent de reconnaître la signification de différentes échelles d'évaluation, sont également intéressantes. Et finalement, les explications sur l'influence des hormones sur le sein et la présentation de la nouvelle classe de substances des STEAR (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator), qui se distinguent par un spectre d'action potentiellement favorable, offrent des informations de grande actualité.

*Prof. Dr. Paul J. Keller
Clinique d'endocrinologie
Département de gynécologie
Hôpital universitaire de Zurich*

Literatur / Références:

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies with 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.
2. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–52.
3. 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 randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
4. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27.
5. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981–3.
6. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Case control study of venous thromboembolism risk in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977–80.
7. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983–7.
8. Gutthann SP, Garcia Rodrigues LA, Castallsague J, Oliart AD. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case control study. *BMJ* 1997; 314: 796–800.

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