JOURNAL FÜR MENOPAUSE

MUECK AO, BRAENDLE W, KUHL H

Ergebnisse und Kommentare zur WHI-Studie mit Estrogen-Monotherapie

Journal für Menopause 2004; 11 (3) (Ausgabe für Österreich) 16-20
Journal für Menopause 2004; 11 (3) (Ausgabe für Schweiz), 17-21
Journal für Menopause 2004; 11 (3) (Ausgabe für Deutschland) 5-9

Homepage:

www.kup.at/menopause

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

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

Ergebnisse und Kommentare zur WHI-Studie mit Estrogen-Monotherapie

A. O. Mueck, H. Kuhl, W. Braendle, Deutsche Menopause Gesellschaft

Die Teilstudie der Women's Health Initiative (WHI) mit Estrogen-Monotherapie für hysterektomierte Frauen wurde nach im Mittel über 6,8 Jahren – nur ein Jahr vor dem geplanten Abschluß – vorzeitig mit der Begründung eines erhöhten Insultrisikos beendet (HR 1,39, pro 10.000 Frauen 12 zusätzliche Fälle). Nach Regeln der „Good Clinical Practice" war der vorzeitige Abbruch aber nicht berechtigt, da festgelegte Abbruchkriterien wie Überschreiten eines bestimmten „absolute excessive risk" nicht erfüllt waren. Das Risiko für Herzinfarkte war zu keinem Zeitpunkt erhöht, für Frauen unter 60 Jahren sogar um 44 % erniedrigt, obwohl Frauen mit hohem kardiovaskulärem Risiko behandelt wurden (48 % Hypertonie, 45 % BMI > 30, 48 % Raucherinnen u. a.). Das Brustkrebsrisiko war um 23 % erniedrigt; dabei waren 48 % der Frauen bereits vor der Studie mit HRT behandelt worden. Beide Risikosenkungen verfehlten allerdings knapp die Signifikanz, nach dem Verlauf möglicherweise jedoch aufgrund des vorzeitigen Abbruchs der Studie. Für kolorektale Karzinome ergab sich trotz Risikosenkung für Frauen unter 60 Jahren insgesamt keine Prävention, da für Frauen über 70 Jahren eine signifikante Risikoerhöhung festgestellt wurde. Nicht signifikant erhöht war das Risiko für venöse Thromboembolien (HR 1,33). Sowohl das Risiko für vertebrale Frakturen als auch für Hüftfrakturen war signifikant um 40 % vermindert.

***Schlüsselwörter**: Women's Health Initiative, Estrogen-Monotherapie*

Results of and comments on the WHI study with estrogen monotherapy:** The study-arm of the Women's Health Initiative (WHI) with estrogen-monotherapy for hysterectomised women was terminated early after 6.8 years on average – only one year before the planned ending – due to increased risk of adverse effects (HR 1.39, per 10,000 women 12 additional cases). However, according to the regulations of Good Clinical Practice, the early termination was not necessary, as the fixed termination criteria such as exceeding a defined 'absolute excessive risk' were not met. The risk of cardiac infarction was not increased at any time, and was even reduced by 44 % in women under 60 years of age, although women with a high cardiovascular risk were treated (e.g., 48 % hypertensive, 45 % BMI >30, 48 % were smokers). The risk of breast cancer was reduced by 23 %; even though 48 % of women had already been treated with HRT before the study. Indeed both risk reductions narrowly missed significance, possibly because of the premature termination of the study. Despite a reduced risk for women under 60, colorectal cancer was not prevented on the whole, as a significantly increased risk was identified in women over 70 years. The risk of venous thromboembolism was not significant (HR 1.33). The risk of vertebral fracture as well as that of hip fracture was significantly reduced by 40 %. **J Menopause 2004; 11 (3): 16–20.

***Key words:** Women's Health Initiative, estrogen only therapy*

Am 1. März 2004 wurde von der amerikanischen Gesundheitsbehörde „National Institutes of Health" (NIH) die Teilstudie der Women's Health Initiative (WHI) mit Estrogen-Monotherapie (0,625 mg konjugierte equine Estrogene, CEE) für hysterektomierte Frauen ein Jahr vor dem geplantem Abschluß vorzeitig beendet. Nach Ansicht der NIH reichen die bis dahin gesammelten Daten aus, um die Fragen der Studie zu beantworten. In der Pressemitteilung [1] sowie auch in der nun erfolgten ersten Publikation [2] wurde jedoch als wesentliche Begründung der vorzeitigen Beendigung eine signifikante Zunahme des Risikos für Hirninsulte genannt, so daß wie für die am 31. Mai 2002 beendete Teilstudie mit der Estrogen/Gestagen-Kombination (0,625 mg CEE + 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat = CEE/MPA) primär ein negatives Signal gesetzt wird [3]. Entsprechend negativ waren auch die ersten Meldungen der Fach- und Laienmedien zum Abbruch dieser Studie. Unter Berücksichtigung der seit dem Abbruch der WHI zur Hormontherapie (HT) geführten heftigen, mittlerweile auch politischen Diskussion, können die Ergebnisse jedoch insgesamt keinesfalls als nur negativ bewertet werden.

Der vorzeitige Studienabbruch der CEE-Studie ist nach den Regeln der „Good Clinical Practice" nicht berechtigt, da die vor Studienbeginn festgelegten Abbruchkriterien, wie Überschreiten eines bestimmten „Global Index" oder „absolute excessive risks", nicht erfüllt waren. Darauf weisen die Autoren selbst hin, und dies wird auch im Editorial zur Publikation bestätigt [4]. Auch bestand im „Safety Board" für diesen Abbruch kein Konsens.

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Dipl. Chem. Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck, Leiter des Schwerpunktes für Endokrinologie und Menopause, Universitäts-Frauenklinik, D-72076 Tübingen;
E-Mail: a.o.mueck@t-online.de

Ziele der WHI

Hauptziel der WHI war es, mit einer placebokontrollierten Doppelblindstudie mit definierten „klinischen Endpunkten" zu überprüfen, ob die HT auch bei älteren postmenopausalen Frauen zur Prävention der Osteoporose und von kardiovaskulären Erkrankungen geeignet sei. Gleichzeitig sollte das relative Risiko verschiedener Erkrankungen, insbesondere das des Mammakarzinoms, erfaßt werden.

Primäre Zielparameter waren koronare Herzerkrankungen und Mammakarzinom, sekundäre Endpunkte der Schlaganfall, venöse Thromboembolien, Endometrium- und kolorektales Karzinom sowie Osteoporose. Diese insgesamt mindestens 7 Studienendpunkte beinhalten eine komplexe Statistik [5]. Kontrovers wird beurteilt, inwieweit es gerechtfertigt ist, daß die Autoren der WHI für die Bewertung ihrer Ergebnisse ausschließlich die sog. „nominalen 95%igen Konfidenzintervalle (KI)" verwenden. Die Forderung namhafter Experten ist, die Ergebnisse nach den sog. „adjustierten 95 %-KI" zu interpretieren. Letztere sind in den Publikationen zur WHI zwar dargestellt, werden jedoch in der Beurteilung der Ergebnisse nicht verwendet.

Fallzahlen, Basis- und Anamnesedaten

Bei der WHI-Studie handelt es sich um eine langfristige Untersuchung in den USA, bei der verschiedene Gesundheitsaspekte, wie die Prävention mit Hormonen, überprüft werden sollen. Von primär 373.092 gescreenten Frauen wurden 10.793 hysterektomierte Frauen (2,9 %) in die CEE-Studie aufgenommen und über einen Zeitraum von durchschnittlich 6,8 Jahren (5,7–10,7 Jahre) entweder mit Placebo (5429 Frauen) oder CEE (5310 Frauen) behandelt. Wesentliches Kriterium für die Teilnahme war das Fehlen

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

klimakterischer Beschwerden. Aufgrund dieser hohen Vorselektion kann die Studienpopulation nur sehr bedingt die praktischen Verhältnisse reflektieren. Der Auswertung der Ergebnisse im Sinne einer Intent-to-Treat-(ITT)-Analyse werden diese Fallzahlen zugrunde gelegt.

Eine vorzeitige Entblindung erfolgte nur für 100 Frauen unter CEE (1,9 %) und 83 unter Placebo (1,5 %), jedoch war die Rate an vorzeitigen Studienabbrüchen mit 53,8 % in der Placebo- wie der CEE-Gruppe sehr hoch.

Die für eine Nutzen/Risiko-Beurteilung relevanten Anamnesedaten sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Ersichtlich wird, daß ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen vorlag.

Von den 10.739 teilnehmenden Frauen hatten insgesamt 2345 Patientinnen (22 %) eine Venenthrombose, Lungenembolie, Angina pectoris, einen Herzinfarkt, Schlaganfall, eine Bypassoperation oder Angioplastie in der Vorgeschichte oder litten an Diabetes mellitus. Entsprechend wurden ca. 20 % der Frauen bereits mit ASS oder Statinen behandelt. Nahezu 50 % des Kollektives hatten eine behandlungsbedürftige Hypertonie! Im Mittel waren die Frauen mit einem BMI von 30,1 (SD 6,1) sehr stark übergewichtig, wobei 45 % der Frauen die Grenze zur Adipositas überschritten. Nahezu die Hälfte aller Teilnehmerinnen rauchte oder hatte geraucht.

Das mittlere Alter lag bereits bei Studienbeginn bei 63,6 (SD 7,3) Jahren, wobei Daten für die Altersklassen 50–59 (30,8 %), 60–69 (45 %) und 70–79 (24,2 %) Jahre gesondert erhoben wurden.

Hohes Alter, Nikotinkonsum und Adipositas sind neben einer belasteten Familienanamnese (18 % der Frauen) auch als Risikofaktoren für Brustkrebs zu werten. Bemerkenswert ist, daß 48 % der Frauen bereits vor der Studie mit Hormonen behandelt worden waren, denn das Mammakarzinomrisiko ist von der gesamten Dauer der Hormondisposition abhängig.

Aus der gynäkologischen Anamnese ist zu beachten, daß sich 40 % der Frauen neben der Hysterektomie auch einer bilateralen Ovarektomie unterzogen hatten. Dies führt einerseits zu einer Senkung des Brustkrebsrisikos, anderseits aber zu einer starken Erhöhung des Risikos für Osteoporose. Der geringe Anteil von 14 % der Frauen mit Knochenfraktur dürfte mit dem hohen Anteil der Frauen mit vorheriger HT zusammenhängen.

Wesentliche Ergebnisse

Die Bewertung der relativen Risiken („Hazard Ratio", HR) anhand der adjustierten Konfidenzintervalle ergab nur für einen Zielparameter einen signifikanten Effekt, nämlich die Senkung des Frakturrisikos um 30 %. Somit ist dies das robusteste Ergebnis.

Nachdem die Autoren der WHI nur die nominalen KI verwenden, werden im folgenden die Ergebnisse nur nach dieser Schätzung dargestellt (Tab. 2). Für die definierten Hauptziele gibt es demnach zwei signifikante Ergebnisse: die 30%ige Risikoabnahme für Frakturen sowie eine 39%ige Risikozunahme für Hirninsulte. Das Risiko für Herzinfarkte und kolorektale Karzinome wurde nicht signifikant beeinflußt. Eine Risikozunahme für venöse Thromboembolien um 33% und eine Risiko**abnahme** für das Mamma**karzinom** um 23 % verfehlten nur knapp die Signifikanz. Letzteres Ergebnis muß besonders überraschen!

Wichtiger als die relativen **Risiken** sind die absoluten Veränderungen der Inzidenzen, welche bezogen auf 10.000 Frauen pro Jahr berechnet wurden (Tab. 2). Die einzige Begründung für den (nur um ein Jahr) vorgezogenen vorzeitigen Abbruch war die Zunahme des Insultrisikos um 12 Fälle pro 10.000 Frauenjahre. Selbst wenn man bei den Frakturen nur die insgesamt wenigen Hüftfrakturen berücksichtigt, deren Risiko um 6 pro 10.000 Frauenjahre jährlich (CEE 11, Placebo 17) reduziert wurde, wird die Netto-Risikozunahme nicht signifikant. Die Studie hätte daher nicht abgebrochen werden dürfen!

Bei diesen Analysen unberücksichtigt sind Resultate für einzelne Subgruppen, die für die Praxis sehr relevant sein können. In dieser ersten Publikation wurden diesbezüglich nur die Inzidenzen im zeitlichen Verlauf sowie gesplittet nach den drei genannten Altersgruppen dargestellt.

Im zeitlichen Verlauf zeigen die kumulierten Risiken nur für den Hirninsult eine Risikozunahme, deren Ätiologie nur bei entsprechender Differenzierung erfaßt werden könnte. Demgegenüber zeigen die Risiken nicht nur für osteoporotische Frakturen, sondern auch für Herzinfarkt und Brustkrebs mit Dauer der Therapie eine immer ausgeprägtere Abnahme. Im zeitlichen Trend wurde die Risikoabnahme für Herzinfarkte bis Ende der Studie signifikant. Es wäre somit extrem wichtig gewesen, die Studie über die geplante Dauer durchzuführen.

Dazu kommt, daß das Infarktrisiko für Frauen zwischen 50–59 Jahren um 44 % reduziert wurde (Tab. 3)! Dieser Effekt verfehlte zwar knapp die Signifikanz (95 %-KI 0,30–1,03), aber aus den relativen Risiken für Frauen von 60–69 bzw. 70–79 Jahren von 0,92 bzw. 1,04 ist zu erkennen, daß die Ergebnisse stark altersabhängig sind.

Tabelle 1: Für die Risikobeurteilung relevante Anamnesedaten. Anzahl der Frauen mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Brustkrebs bei Beginn der WHI-Studie im Studienarm mit CEE ohne Gestagenzusatz (mittleres Alter bei Studienbeginn 63,6 Jahre) (n = 5310)

– Hypertonie	2386	48,0	– HRT vor Studie	2540	47,8
– erhöhtes Cholesterin	694	14,5	– BMI > 30	2376	45,0
– Statingebrauch	394	7,4	– Nullipara	489	9,3
– ASS-Gebrauch	1030	19,4	– Fam. anamnese		
– früherer Infarkt	165	3,1	Brustkrebs	893	18,0
– Angina pectoris	308	5,8	– 1. Kind > 30. Lj.	210	4,9
– früherer Insult	76	1,4			
– Bypass, Angioplastie	120	2,3			
– frühere Thromboembolie	87	1,6			
– Diabetes mellitus	410	7,7			
– Raucherinnen (vor oder während Studie)	2528	47,6			

CEE konjugierte equine Estrogene 0,625 mg/die

Tabelle 2: Wesentliche Ergebnisse. Relative und absolute Risiken in der WHI-Studie für den Studienarm mit CEE ohne Gestagenzusatz (n = 5310) im Vergleich zu Placebo (n = 5429) nach im Mittel 6,8jähriger Behandlung

Ereignis	Relatives Risiko vs. Placebo (HR) (nominal 95 %-KI)	Anzahl Frauen pro 10.000 pro Jahr			
		CEE	Placebo	Risiko	Benefit
Mammakarzinom	0,77 (0,59–1,01)	26	33		7
Herzinfarkt	0,91 (0,75–1,12)	49	54		5
Schlaganfall	1,39 (1,10–1,77)	44	32	12	
Venöse Thromboembolien	1,33 (0,99–1,79)	28	21	7	
Kolorektales Karzinom	1,08 (0,75–1,55)	17	16	1	
Osteoporotische Frakturen*)	0,70 (0,63–0,79)	139	195		56

*) Hüftfrakturen 0,61 (0,41–0,91); vertebrale Frakturen 0,62 (0,42–0,93); CEE – konjugierte equine Estrogene 0,625 mg/die; HR – Hazard Ratio, KI – Konfidenzintervall

Tabelle 3: Einfluß des Alters auf das relative Risiko (HR)

Erkrankung	50–59 Jahre	60–69 Jahre	70–79 Jahre
KHK	0,56	0,92	1,04
Schlaganfall	1,08	1,65*	1,25
Venöse Thromboembolien	1,22	1,31	1,44
Mammakarzinom	0,72	0,72	0,94
Kolorektale Karzinome	0,59	0,88	2,09*
Hüftfrakturen		0,33*	0,62
Mortalität	0,73	1,01	1,20

*) signifikant auf Basis des nominalen Konfidenzintervalls

Die Altersverteilung ist auch für das Auftreten von kolorektalen Karzinomen interessant, deren Risiko überraschenderweise unter der reinen Estrogentherapie (im Gegensatz zur Behandlung mit CEE/MPA) nicht signifikant verändert wurde. Dies ist allein dadurch bedingt, daß für Frauen über 70 Jahre das Risiko um mehr als 100 % signifikant erhöht war.

Hinsichtlich der Mortalität gab es mit 291 (0,81 %) gegenüber 289 (0,78 %) Todesfällen insgesamt keinen signifikanten Unterschied.

Kommentare zu einzelnen Fragestellungen

Vorzeitiger Abbruch der Studie

Der vorzeitige Studienabbruch war nicht berechtigt, Nutzen und Risiken erscheinen ausgewogen. Die Abbruchkriterien wie „Global Index" und „absolute excessive risk" waren nicht signifikant verändert. Obwohl die Studie nur ein Jahr vor dem geplanten Ende gestoppt wurde, wird auf diese Weise ein negatives Signal gesetzt.

Qualität der Studie

Da keine vorzeitige Entblindung erfolgte, können die Ergebnisse nach „evidence-based medicine" auf Level I beurteilt werden.

Die Abbruchrate liegt zwar in der CEE-Studie mit 54 % noch höher als in der CEE/MPA-Studie (40 %), wird jedoch hinsichtlich der statistischen Power nach Aussagen der Autoren durch die um nahezu 2 Jahre längere Studiendauer kompensiert.

Primäres Studienziel: Prävention für Herzinfarkte?

In der CEE-Studie hat sich insgesamt weder eine Erhöhung noch Abnahme des Herzinfarktrisikos gezeigt. In der CEE/MPA-Studie ergab sich nur für Frauen, die mehr als 20 Jahre postmenopausal waren (d. h. Durchschnittsalter über 70 Jahre!) ein initial erhöhtes Risiko, das jedoch unter Berücksichtigung eines Diagnosefehlers, bedingt durch die hohe und ungleiche vorzeitige Entblindung in dieser Studie (CEE/MPA 41 %, Plaz. 7 %), als Artefakt gedeutet wurde. Aus diesen Ergebnissen wurde der Schluß gezogen – obwohl sie unter den sehr speziellen, erschwerten Bedingungen der WHI zustande kamen (vgl. Tab. 1) – daß derzeit keine HT zum Zwecke einer kardiovaskulären Prävention durchgeführt werden sollte!

Andererseits wurden aber seit Abbruch der CEE/MPA-Studie die Risiken offensichtlich massiv überbewertet. In der CEE-Studie zeigte sich das Infarktrisiko in den ersten beiden Jahren um 3 bzw. 4 Fälle erhöht, bis zum Ende der Studie gab es aber eine im Zeittrend signifikante Risikoabnahme. Daher wäre bei längerer Durchführung möglicherweise eine Prävention gesehen worden, zumindest für die Frauen im Alter von 50–59 Jahren mit der Risikoreduktion um 44 % (95 %-KI 0,30–1,03). So weisen die Autoren selbst darauf hin, daß für diese Altersgruppe eine kardiovaskuläre Prävention möglich sein könnte.

Allerdings ist anzunehmen, daß gerade diese jüngere Altersgruppe weniger stark durch die in Tabelle 1 gelisteten kardiovaskulären Risikofaktoren belastet war, die für das Kollektiv insgesamt noch häufiger auftraten als in der CEE/MPA-Studie. Die Autoren weisen zwar für einzelne Erkrankungen darauf hin, daß diese keinen Einfluß auf die Risikounterschiede gehabt hätten. Aufgrund der multifaktoriellen Pathogenese könnten jedoch nur komplexe multivariate Analysen diese Frage lösen, die nicht durchgeführt wurden. Ganz ohne jeden Zweifel hatten viele Frauen, wohl über 50 %, bereits fortgeschrittene arteriosklerotische Veränderungen. Mittlerweile ist bekannt, daß eine Protektion durch Estrogene unter solchen Bedingungen kaum mehr gelingt, insbesondere, wenn noch eine Kombination mit bestimmten Gestagenen erfolgt [6, 7].

Primäres Studienziel: Risiko für Brustkrebs?

Die Reduktion des Mammakarzinoms unter der Therapie mit CEE um insgesamt 23 %, mit ca. 30%igen Senkungen für Frauen bis 70 Jahren und im Zeittrend während der Studie eher zunehmend, war offensichtlich für die Autoren so überraschend, daß sie nur auf eine „weitere Abklärungsbedürftigkeit" hinweisen.

Somit bleibt als wesentliches Ergebnis, daß gerade durch die WHI nachgewiesen wurde, daß das Brustkrebsrisiko noch geringer ist als bislang angenommen, insbesondere unter der Estrogen-Monotherapie. Dabei ist dieses Risiko auch unter einer Langzeittherapie sehr gering, vor allem wenn man auch berücksichtigt, daß in der CEE/MPA-Studie ca. 25 % und in der CEE-Studie ca. 50 % bereits vor den fünf- bzw. siebenjährigen Studien mit HT behandelt waren, davon mehr als ein Viertel sogar über mehr als 10 Jahre.

Weitere Studienziele

Unbedingt weiter abklärungsbedürftig sind die Ergebnisse hinsichtlich des Risikos für **Hirninsulte.** Notwendig ist eine Differenzierung für die verschiedenen Insulttypen sowie gezielte Analysen nach Risikofaktoren. Von großer Bedeutung ist dabei die Differenzierung zwischen dem Risiko für normotensive und hypertensive Frauen. Aus Beobachtungsstudien ist bereits bekannt, daß speziell bei vorbestehender Hypertonie das Insultrisiko unter HT erhöht ist [8]. Da das Risiko in der CEE/MPA-Studie in ähnlichem Maße erhöht war (HR 1,31, 95 %-KI 1,02–1,68), sind als Insultursache nicht nur vasokonstriktive Gestageneffekte, sondern auch prokoagulatorische bzw. proinflammatorische Estrogeneffekte zu diskutieren.

Auffallend ist, daß im Durchschnitt der systolische Blutdruck sowohl in der CEE-Studie als auch in der CEE/MPA-Studie um 1–2 mmHg zunahm. Bereits solch geringe mittlere Blutdrucksteigerungen sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden [9, 10]. Möglicherweise sind diese auch auf stärkere Blutdrucksteigerungen bei einzelnen Frauen zurückzuführen. Nicht auszuschließen ist, daß speziell mit equinen Estrogenen für prädisponierte Frauen ein erhöhtes Risiko besteht, da bekannt ist, daß ca. 5 % mit abnormen Blutdrucksteigerungen reagieren können [11].

Nach Ergebnissen der Nurses Health Studie war das Insultrisiko für die Dosierung von 0,3 mg CEE/die im Gegensatz zu höheren Dosierungen nicht signifikant erhöht [12]. Die Konsequenz aus dieser Studienlage ist, bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko wie insbesondere bei vorbestehender Hypertonie Estradiol zu bevorzugen und sowohl die Estrogen- als auch Gestagendosis zu minimieren.

Auch das bereits aus den Beobachtungsstudien bekannte Risiko für **venöse Thromboembolien** ist dosisabhängig, wenn auch nicht mittels der WHI zu überprüfen. Auffallenderweise liegen die Risiken für die CEE-Therapie (HR um 1,3) niedriger als in der CEE/MPA-Studie (HR über 2,0), so daß ungünstige Effekte des Gestagens nicht auszuschließen sind. Wirkmechanistisch kommt unter anderem die Hochregulierung des Thrombinrezeptors in Frage, die auch im venösen Schenkel prokoagulatorische Auswirkungen haben kann [13]. Durch Verwendung von Gestagenen ohne glukokortikoide Partialwirkung könnte man dies vermeiden. Des weiteren kann man das venöse Thromboembolierisiko auch durch Verwendung von transdermalen Präparaten reduzieren [14].

Der fehlende Einfluß der CEE-Monotherapie auf das Risiko **kolorektaler Karzinome** muß überraschen, da ca. 20 Beobachtungsstudien, überwiegend nur mit Estrogenen durchgeführt, Risikoreduktionen um 30 % zeigen [15]. Dieser Benefit für das zweithäufigste Karzinom wird in der CEE/MPA-Studie mit einer signifikanten Risikoreduktion um 44 % bestätigt. Da der fehlende Effekt von CEE nur durch eine Risikoverdopplung für Frauen über 70 Jahre zustande kam, bedingt durch 14 zusätzliche Fälle, muß man fordern, daß entsprechende weitergehende Analysen durchgeführt werden.

Die Prävention der **Osteoporose** durch Estrogene wurde auch in der CEE-Studie bestätigt, das Risiko wurde für alle untersuchten Frakturen signifikant um 30–40 % reduziert. In der statistischen Analyse war dies das robusteste Ergebnis, da es auch in der Bewertung nach Adjustierung (als einziges Ergebnis!) signifikant war. Nach absoluten Zahlen war dies der stärkste Effekt (Tab. 2). Auch nach Splittung für die prognostisch wichtigen Wirbelkörper- und Hüftfrakturen verbleibt noch ein Benefit von 12 Fällen bezogen auf 10.000 Frauenjahre.

Die in jüngster Zeit von den Europäischen Behörden (EMEA) initiierte negative Bewertung, welche die HT nicht mehr als „First line"-Behandlung zur Osteoporoseprävention ausweist, basiert primär auf der Nutzen/Risiko-Analyse der CEE/MPA-Studie. Die Wirksamkeit bzw. Indikation an sich ist von diesem noch auf europäischer Ebene laufenden Verfahren nicht in Frage gestellt [16, 17]. Nach Beurteilung der Internationalen und auch Europäischen Menopause-Gesellschaft gibt es für einen frühen Beginn keine wirksamere und auch keine sicherere Alternativen [17]. Dies gilt noch mehr mit den nun bekannt gewordenen Ergebnissen aus der CEE-Studie.

Fazit

In Anlehnung bzw. Erweiterung der bereits für den kombinierten CEE/MPA-Arm der WHI-Studie erfolgten Stellungnahme [7] lassen sich folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1. Allgemeine Nutzen/Risiko-Bilanz
Die primär mit Abbruch der CEE/MPA-Studie mitgeteilten Risiken für Herzinfarkte und Brustkrebs müssen revidiert oder ganz in Frage gestellt werden. Für die Estrogen-Monotherapie ist sicher kein Risiko nachzuweisen. Möglich erscheint sogar eine Risikoreduktion, speziell bei Langzeittherapie, insbesondere bei frühem Behandlungsbeginn in der Perimenopause. Andererseits ist mit oder ohne Gestagenzusatz mit einem erhöhten Risiko für Hirninsulte und venöse Thromboembolien zu rechnen, die aber mit Dauer der Therapie nicht wesentlich zunehmen. Für kolorektale Karzinome ist eher eine Risikosenkung anzunehmen. Keinerlei Zweifel bestehen an einer hohen osteoporosepräventiven Wirkung bezogen auf alle Arten von Frakturen. Die Bilanz ist somit nicht negativ, sondern zumindest ausgewogen.

2. Individuelle Therapieentscheidung
Wie alle Arzneimittel bedarf auch die HT einer klaren Indikation. Für jede einzelne Patientin ist die Bilanz individuell zu ermitteln, unter Berücksichtigung auch der persönlichen Prioritäten. Die HT bleibt Therapie der Wahl für klimakterische und urogenitale Beschwerden, aber im individuellen Fall auch für eine Osteoporoseprävention bei hohem vorbestehendem Risiko. Bei Vorliegen von Frakturen bestehen wirksamere Alternativen.

3. Kardiovaskuläres Nutzen oder Risiko?
Die HT sollte nicht zum alleinigen Zweck einer kardiovaskulären Prävention verordnet werden. Ein möglicher Nutzen kann jedoch bei frühem Behandlungsbeginn in das individuelle Profil miteinbezogen werden. Andererseits müssen Frauen mit auffälliger Anamnese über mögliche kardiovaskuläre Risiken aufgeklärt werden, dies gilt vor allem zu Beginn und nach Beendigung einer HT. Die Dosis des Estrogens und des Gestagens sollte minimiert werden.

4. Übertragbarkeit der Ergebnisse
Die Autoren der WHI stellen selbst fest, daß ihre Ergebnisse nicht auf andere Dosierungen, andere Präparate oder andere Applikationsformen übertragen werden können. Solange WHI-analoge Studien fehlen, muß die Therapieentscheidung nach den Regeln der „evidence-based medicine" nach der für diese Präparate vorliegenden derzeitigen Datenlage erfolgen, wobei diese Evidenz vorrangig auf Fall/Kontroll- und Kohortenstudien sowie experimentellen Daten beruht.

Literatur:

1. National Heart, Lung, and Blood Institute. NHI News March 2, 2004. http://www.nhlbi.nih.gov
2. WHI Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004; 291: 1701–12
3. WHI Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321–33.
4. Hulley SB, Grady D. The WHI Estrogen-Alone Trial – Do things look any better? JAMA 2004; 291: 1769–71.
5. Schneider HPG. The view of the International Menopause Society on the Women's Health Initiative. Climacteric 2002; 5: 211–6.
6. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. Cardiovascular Res 2002; 53: 605–19.
7. Kuhl H, Braendle W (Deutsche Menopause Gesellschaft). Stellungnahme zu den Ergebnissen der WHI-Studie. Geburts Frauenheilk 2002; 62: 917–20.
8. Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Hundrup YA, Obel EB, Pedersen AT. Increased risk of stroke in hypertensive women using hormon therapy. Analyses based on the Danish Nurse Study. Arch Neurol 2003; 60: 1379–84.
9. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. NEJM 2001; 345: 1291–7.
10. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903–13.
11. Mashchak CA, Lobo RA. Estrogen replacement therapy and hypertension. J Reprod Med 1985; 30 (Suppl 10): 805–10.
12. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med 2000; 133: 933–41.
13. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity

by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression. Role of the glucocorticoid receptor. Circulation 2001; 104: 2826–31.

14. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G et al. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. Lancet 2003; 362: 428–32.
15. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1999; 93: 880–8.
16. 4th Meeting of IMS, Wien, Nov. 30–Dec. 3, 2003. The Health Plan for the Adult Woman. Management Handbook, Parthenon Publishing, in press.
17. International Menopause Society. Stellungnahme als Antwort auf die Entscheidung der EMEA, Hormonersatztherapie zur Prävention der Osteoporose nicht zu empfehlen. Frauenarzt 2004; 45: 28.

PD Dr. med. Dipl.-Chem. Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck

Studium der Chemie/Biochemie in Stuttgart, Diplomarbeit und Dissertation im Themenbereich Naturstoffe (Pyridone)/Kinetik. Studium der Medizin in Heidelberg, Dissertation in Innerer Medizin im Arbeitsgebiet Gerinnung/Fibrinolyse. Weiterbildung Innere Medizin (Kreiskrankenhaus Bruchsal, Universität Heidelberg) und Klinische Pharmakologie (Universitäten Heidelberg und Tübingen). Klinische Forschung in der Pharmazeutischen Industrie (zuletzt Leiter Klinische Entwicklung Ciba-Geigy Deutschland). Seit 1991 Universitäts-Frauenklinik Tübingen.
Arbeitsschwerpunkte: Orale Kontrazeption, Hormonsubstitution: Wirkung auf Endometrium, Brust, im metabolischen Stoffwechsel, auf Gefäße (Habilitationsarbeit); Medikamente/Schwangerschaft; Medikamente/Interaktionen, gynäkologische Endokrinologie/Onkologie.
Mitglied in Gesellschaften und Expertengruppen der Fachbereiche für Menopause, Gynäkologie, Pharmakologie und Innere Medizin (Endokrinologie, Kardiologie).
Prüfleitung in über 50 nach GCP durchgeführten Studien Phase I–IV (über 20.000 Patientinnen).
Über 300 Originalarbeiten, Übersichten und Buchbeiträge (ca. 75 % Erstautor); ca. 250 publizierte Abstracts; ca. 400 Vorträge.

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**