

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

LUZUY F

Hormonersatztherapie 2007. Notwendigkeit einer Neubeurteilung der Risiken

Journal für Menopause 2007; 14 (3) (Ausgabe für Schweiz), 16-20

*Journal für Menopause 2007; 14 (3) (Ausgabe für Österreich)
16-18*

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



Hormonersatztherapie 2007

Notwendigkeit einer Neubeurteilung der Risiken

2002 erfolgte die Publikation der WHI-Studie, die allen bisher veröffentlichten Studien zu den Auswirkungen der Hormonersatztherapie (HRT) auf das kardiovaskuläre Risiko und die Inzidenz von Brustkarzinomen widersprach. Seitdem wurde eine Reihe von Einwänden zu dieser Studie vorgebracht.

Für unsere Patientinnen sollte jetzt etwas mehr Gelassenheit einkehren: Eine große französische Studie des Inserm kam zu anderen Ergebnissen und eine objektivere Auswahl der WHI stellte die Beziehung zwischen HRT, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Brustkarzinom in ein neues Licht.

Diese neuen Perspektiven sollten es uns ermöglichen, gemeinsam mit unseren Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis der HRT etwas objektiver zu betrachten.

Schlüsselwort: Hormonersatztherapie

Hormonal replacement therapy in 2007: views about risks and benefits.

The results of the Women's Health Initiative (WHI), a randomized trial conducted on older post-menopausal women, provided no evidence for beneficial cardiovascular effect of CEE treatment and negative effect on breast cancer.

There have been numerous explanations put forth for that unexpected outcome. The two most consistent explanations relate to time since menopause („the timing hypothesis“) and the need for a lower estrogen dose and different progestogen.

Randomized controlled trials of hormone therapy submit a cohort of selected women to either a standard product or placebo. In clinical practice it is advised that women should be assessed as individuals; that is, their personal and medical profiles should be evaluated in order to choose a regimen that will maximize benefit and minimize risk.

Keyword: Hormonal replacement therapy

Die Menopause ist ein natürlicher Vorgang, der den letzten großen Abschnitt eines Frauenlebens einleitet. Abgesehen von physiologischen Umstellungsprozessen muss die Frau einen Weg zur Akzeptanz bzw. Änderung ihres körperlichen – und manchmal psychischen – Zustands

bei dieser unausweichlichen Verwandlung finden. Die Möglichkeiten dazu sind seit 2002 eingeschränkt. In Bezug auf jegliche Hormonzufuhr hat das Pendel ganz und gar in Richtung einer grundsätzlichen Ablehnung jedweder medizinischer Behandlung der Menopause

ausgeschlagen. Dies geschah als Gegenposition zu einem einfachen Konzept. Die Hormonersatztherapie (HRT) ist eine echte medizinische Therapie mit ihren Indikationen, Gegenindikationen, Anwendungszeiträumen und Alternativen (Tab. 1).

Kardiovaskuläres Risiko		
Koronare Herzkrankheit (Tod und nichttödlicher Herzinfarkt)		
2002	2003	2004–2005–2006
WHI-2002 (CEE + MPA) 164 versus 122; RR: 1,29 (1,02–1,63)	WHI-2003 (CEE + MPA) 188 versus 147; RR: 1,24 (1,00–1,54) Zusätzliche Fälle: 6/10.000 Patientinnenjahre	WHI-2004 (CEE alleine) 177 versus 199; RR: 0,91 (0,75–1,12) WHI-2006 (CEE alleine) - Frauen von 50–59 Jahren: 21 versus 34; RR: 0,63 (0,36–1,08) - Frauen von 60–69 Jahren: 96 versus 106; RR: 0,94 (0,71–1,24) - Frauen von 70–79 Jahren: 84 versus 77; RR: 1,11 (0,82–1,52)

Tab. 1: Notwendigkeit, das kardiovaskuläre Risiko neu zu beurteilen

Notwendigkeit, das kardiovaskuläre Risiko neu zu beurteilen

Ein neues Konzept beginnt sich abzuzeichnen: das „window of opportunity“ (sinnvolles Zeitfenster für die Therapie). Seit über 20 Jahren werden die positiven Wirkungen der Östrogene gegen eine Vielzahl an kardiovaskulären Risiken nachgewiesen: Verbesserung des Profils der Blutlipide mit Erhöhung des HDL- und Senkung des LDL-Cholesterins, antioxidative Wirkung, Hemmung der Thrombozytenaggregation, Senkung der Entzündungsmarker wie des CRP bei transdermaler Verabreichung. Diese günstigen Wirkungen bestätigen sich mit schöner Regelmäßigkeit in der größten

jemals auf dem Gebiet der Menopause durchgeführten Beobachtungsstudie, der Nurses' Health Study: Eine neue Analyse der Daten dieser Studie wurde 2006 von F. Grodstein veröffentlicht.¹

Der Beginn der HRT je nach Alter der Patientin und Zeitpunkt der Menopause beeinflusst direkt das KHK-Risiko. In dieser Studie zeigte die Gruppe der Frauen, die eine HRT bei Einsetzen der Menopause begonnen hatten, eine signifikant geringere Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen (30% weniger) im Vergleich zur Gruppe der Frauen ohne HRT. Zur Erinnerung: Seit 1976 werden in dieser Studie 120.700 nordamerikanische Krankenschwestern von 30 bis 55 Jahren mittels Fragebogen beobachtet. Die Frauen, die eine Therapie rund um den Zeitpunkt der Menopause begonnen hatten, zeigten eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Risiken (RR 0,66; 95% CI: 0,54–0,84 für Östrogene alleine; RR 0,72; 95% CI: 0,56–0,92 für die Kombination Östrogen/Gestagen).

Für Patientinnen, die eine HRT 10 Jahre nach der Menopause beginnen, besteht kein Vorteil (RR 0,87; 95% CI: 0,69–1,10 Östrogene alleine; RR 0,90; 95% CI: 0,62–1,29 Kombination Östrogen/Gestagen). Die älteren Frauen waren demographisch wie jene der Gruppe der Women's Health Initiative (WHI).¹¹ Kann man auch auf diese Ergebnisse kommen, wenn die randomisierte WHI-Studie adaptiert wird?

Ebenfalls 2006 konnte J. Hsia² die Sinnhaftigkeit dieses Konzepts eines therapeutischen Zeitfensters nachweisen. Die Subanalyse nach Altersgruppen zeigt nämlich bei der WHI-Studie eine Reduktion der Herz-Kreislauf-Ereignisse in der Altersgruppe von 50–59 Jahren. Bei einer HRT mit Östrogenen alleine ist das Risiko noch deutlicher gesenkt: RR 0,61; 95% CI: 0,25–1,50; 60–69 Jahre: RR 0,86; 95% CI: 0,60–1,25; 70–79 Jahre: RR 1,10; 95% CI: 0,69–1,73).

Im Artikel von S. R. Salpeter³ wurden diese Resultate erneut für die kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie bestätigt. In der Gruppe junger Frauen ergibt sich eine 32%ige Reduktion des kardiovaskulären Risikos (RR 0,68; 95% CI: 0,48–0,96).

Ohne die Daten aus meinem letzten Artikel von 2004⁴ jetzt wiederholen zu wollen: Die Beobachtungsstudien entspre-

Brustkarzinom

Randomisierte Studien		
2002	2003	2004–2005–2006
WHI-2002 (CEE + MPA) Invasiv: 166 versus 124; RR: 1,26 (1,00–1,59) Zusätzliche Fälle: - Für 5 Jahre Therapie 6/1.000 Frauen - Für 7 Jahre Therapie 18/1.000 Frauen	WHI-2003 (CEE + MPA) Invasiv: 199 versus 150; RR: 1,24 (1,00–1,54) In situ: 47 versus 37; RR: 1,18 (0,77–1,82) – NS Vergleichbare Histologie und Tumorgad Größere Tumoren unter HRT: 1,7 ± 1,1 cm versus 1,5 ± 0,9 (p=0,04) Häufiger Tumore mit regionaler Ausbreitung/Metastasierung: 25,4% versus 16,0% (p=0,04) Häufigerer Befall der Lymphknoten: 25,9% versus 15,8% (p=0,03)	WHI-2004 (CEE alleine) Follow-up-Dauer: 6,8 Jahre Invasiv: 94 versus 124; RR: 0,77 (0,59–1,01) WHI-2006 (CEE alleine) Follow-Up-Dauer: 7,1 Jahre Invasiv: 104 versus 133; RR: 0,80 (0,62–1,04)

Tab. 2: Notwendigkeit, das Brustkarzinomrisiko neu zu beurteilen

chen der Wirklichkeit in unseren Arztpraxen in Europa und in den USA. 80% der Patientinnen, die sich einer HRT unterziehen, tun dies zwischen 35 und 55 Jahren. Bei einer Mehrheit von ihnen hängen die Hauptgründe für einen Arztbesuch mit Wechselbeschwerden zusammen (Hitzewallungen, nächtliches Schwitzen oder Schlafstörungen). Diese Störungen sind der wichtigste Grund für den Beginn einer HRT und sollen es auch sein.

Andererseits sind 90% der Patientinnen, die für eine randomisierte Studie ausgewählt wurden, über 55 Jahre alt und aus naheliegenden Gründen symptomfrei. Der Artikel von S. R. Salpeter³ zu einer Metaanalyse von mehr als 39.049 Patientinnen bestätigt diese Daten ebenso wie der Artikel von J. A. Manson.⁵ Können diese Beobachtungsergebnisse auch im Rahmen von randomisierten Studien bewiesen werden? Man wird wohl den Abschluss der Studien Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE)⁶ und Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)⁷ abwarten müssen. Die entsprechenden Ergebnisse sollen 2010 verfügbar werden.

Notwendigkeit, das Brustkarzinomrisiko neu zu beurteilen

2002 kostete der Brustkrebs weltweit 6,7 Millionen Frauen das Leben und wurde bei 10,9 Millionen Frauen erstmals diagnostiziert.⁸ In der Schweiz wurden

1.380 Todesfälle und 5.277 neu diagnostizierte Fälle im Jahr 2004 gezählt. Diese Daten sind die Realität und es liegt mir fern, beweisen zu wollen, dass die HRT keinen Einfluss auf das Brustkarzinom hat (Tab. 2). Doch die Schlüsselbegriffe sollten folgende sein:

1. Dosis und Wahl des Produkts
2. Dauer der Therapie

Die Metaanalyse der „Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer“⁹ – mit mehr als 51 epidemiologischen Studien mit einem Follow-up von 52.705 Karzinomfällen und 108.411 Vergleichspersonen – zeigt eine diskrete Erhöhung der Häufigkeit des Brustkarzinoms unter HRT (RR 1,02; 95% CI: 1,01–1,03) pro Anwendungsjahr, vergleichbar mit einer späten Menopause (RR 1,03; 95% CI: 1,02–1,03) ohne jede Therapie. Die Aussagekraft dieser Metaanalyse ist jedoch dadurch verringert, dass die Untersucher nur für 39% der Studienpatientinnen Daten zur Art der HRT hatten und dass nicht zwischen alleiniger Östrogen- und kombinierter Östrogen-Gestagen-Therapie unterschieden wurde.

Gemäß WHI-Studie¹¹ beträgt das 5-Jahres-Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, bei Patientinnen unter Kombinationstherapie 1,26 (RR 1,26; 95% CI: 0,83–1,92). Die Subgruppenstudie der WHI-Patientinnen wurde 2003 durch R. T. Chlebowski veröffentlicht.¹⁰ Sie wirft ein etwas anderes Licht auf das Krebsrisiko.

In der Gruppe der Patientinnen, die vor Eintritt in die Studie eine kombinierte HRT hatten, sind die Ergebnisse völlig verschieden. Die Frauen, die vorher keine HRT erhalten hatten – dies sind 74% – zeigten kein häufigeres Vorkommen von Brustkrebs in 5 Jahren (RR 1,03; 95% CI: 0,34–1,82), während bei den restlichen Frauen ein relatives Risiko von 2,16 (RR 2,16; 95% CI: 0,26–7,05) festgestellt wurde.

In der WHI-Gruppe der Frauen, die sich einer Hysterektomie unterzogen hatten¹¹, sind die Ergebnisse noch ermutigender: Bei 10.739 postmenopausalen Frauen mit einem mittleren Alter von 63 Jahren und einer Follow-up-Dauer von 7 Jahren betrug das relative Risiko 0,77 (RR 0,77; 95% CI: 0,59–1,01), was einem neutralen bis protektiven Effekt gleichkommt. Eine neuere französische Beobachtungsstudie förderte ein neues Bewusstsein in Bezug auf die heutigen therapeutischen Möglichkeiten der HRT im Zusammenhang mit dem Brustkrebsrisiko. Die Patientinnen unserer Arztpraxen sind verschieden, und das sind auch – nicht zu knapp – ihre Therapien.

Die Kohorte E3N¹², gestartet im Jahr 1990, sollte in erster Linie die Krebsrisikofaktoren bei Frauen – dabei speziell jene Faktoren, die mit den Lebensgewohnheiten wie z.B. Ernährungsgewohnheiten oder Durchführung einer hormonellen Therapie – untersuchen. Diese Kohorte schließt 98.997 freiwillige Frauen ein, die bei einer LehrerInnenversicherung sind. Diese Frauen werden alle zwei Jahre gebeten, einen Fragebogen zu ihren Lebensgewohnheiten und ihrem Gesundheitszustand auszufüllen, wobei speziell auch nach dem Auftreten von Krebs gefragt wird. Das mittlere Alter bei Eintritt war 49,4 (SE=6,7). E3N ist der französische Teil der großen europäischen EPIC-Studie (European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition), die in mehr als 10 europäischen Staaten mit insgesamt 500.000 Patientinnen durchgeführt und vom internationalen Krebsforschungszentrum koordiniert wird.

Der letzte Fragebogen wurde im Juli 2005 versendet und die Ergebnisse werden demnächst veröffentlicht. Sie wurden im Herbst 2005 in Buenos Aires im Rahmen des Menopausen-Weltkongresses vorgestellt. Die Verteilung der Therapien

ist sehr interessant, da 70% der Östrogengaben transdermal erfolgen und 30% peroral, und zwar ausschließlich als 17-β-Östradiol in Kombination mit oralem mikronisiertem Progesteron.

Das relative Brustkrebsrisiko beträgt allgemein 1,4 (95% CI: 1,2–1,6) in der Gesamtgruppe der Patientinnen, aber mit neutraler Wirkung und einem relativen Risiko von 1 bei der Kombination 17-β-Östradiol/mikronisiertes Progesteron (RR 1,0; 95% CI: 0,7–1,2). Die letzte Erhebung nach mehr als 7 Jahren zeigte keine Erhöhung in dieser Therapieperiode!

In der Gesamtheit der Studien sind die Brustkarzinome, die nach einer HRT aufgetreten sind, charakteristisch. Es gibt mehr lobuläre Karzinome (RR 1,8; 95% CI: 1,4–2,4) als duktale (RR 1,3; 95% CI: 1,2–2,5), jedoch ohne Erhöhung des Risikos einer Metastasierung in die axillären Lymphknoten.

Zusammenfassung

Angeichts dieser Umschwungsperiode von 2007 sollte unser Anliegen als Ärzte darin bestehen, die Erwartungen der Patientinnen erneut zu würdigen: Es geht um ihre Lebensqualität nach der Menopause. Es besteht die Notwendigkeit, nicht nur den Erwartungen, sondern auch den Symptomen der Frauen nach der Menopause – beeinflusst durch rein biologische Faktoren und durch soziokulturelle Einflüsse – gerecht zu werden. Anders als 2002 aufgrund der Ergebnisse der WHI-Studie behauptet, sind diese schwarzmalerschen Daten nicht unbedingt relevant bei jüngeren Patientinnen oder bei Frauen mit anderen Therapien. Die Resultate neuerer Studien erinnern uns daran, dass die HRT noch nicht eindeutig beurteilbar ist, sondern dass sehr zahlreiche Faktoren – allen voran die Verabreichungsart der verwendeten Produkte, aber auch ihre chemische Bezeichnung und ihre Dosierung – eine Rolle spielen. Eine HRT sollte immer gemeinsam mit der gut aufgeklärten Patientin beschlossen werden. Bezüglich der ewigen Frage der Therapiedauer ist die Antwort individuell. Dies impliziert, dass bei jeder einzelnen Patientin die Nutzen-Risiko-Beziehung beurteilt werden muss. Da das Brustkarzinom eine wichtige Sorge darstellt: Die sogenannte natürliche Option – 17-β-Östradiol/orales

Progesteron – scheint die erste Wahl und frei von negativen Wirkungen zu sein. Und schließlich, vom kardiovaskulären Standpunkt: Kann man wirklich Beobachtungsstudien mit randomisierten Studien vergleichen?¹³ Es erscheint mir immer klarer, dass die Praxis in unseren Sprechstunden recht nahe an diese große Beobachtungsstudie herankommt.

Literatur

- ¹Grodstein F et al: Hormone therapy and coronary heart disease. *J Women's Health* 2006; 15: 35–44
- ²Hsia J et al: For the Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357–365
- ³Salpeter S R et al: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363–366
- ⁴Luzuy F: Traitement hormonal de substitution chez la femme ménopausée: le point de vue du gynécologue. *Med Hyg* 2004; 62: 286–8
- ⁵Manson J E et al: Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials. *Menopause* 2006; 13(1): 139–147
- ⁶Hodis H N: USC Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). Available at: www.usc.edu/medicine/aru. Accessed June 9, 2006
- ⁷Harman S M et al: KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2005; 8: 3–12
- ⁸Rossouw J E et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321–33
- ⁹Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–1059
- ¹⁰Chlebowski R T et al: Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA*, June 25, 2003; 289(24): 3243–3254
- ¹¹Women's health initiative steering committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701–12
- ¹²Fournier A et al: Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448–454
- ¹³Lawlor D A et al: Commentary: the hormone replacement coronary heart disease conundrum: is this the death of observational epidemiology? *Int J Epidemiol* 2004; 33: 464–467

Autor:
Dr. Frank Luzuy

FMH Gynäkologie und Geburtshilfe
Dozent an der Medizinischen Fakultät Genf
57, rue du Rhône
1204 Genf

Tel.: +41/223 12 30-60
Fax: +41/223 12 30-15
E-Mail: f.luzuy@deckpoint.ch
fau070316

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