

Journal für

# Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

## Editorial

Birkhäuser M

*Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2007; 1 (1)*

*(Ausgabe für Schweiz), 4-7*

**Offizielles Organ der Österreichischen  
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen  
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

Member of the



**Homepage:**

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

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

F.b.b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Nach der Veröffentlichung der letzten Resultate aus der Women's Health Initiative (WHI) ist die Zeit für ein Umdenken in der Beurteilung der Hormonersatztherapie gekommen.

Die erste Publikation zu den vorläufigen Resultaten zur WHI [1] hatte die Einstellung zur Hormonersatztherapie bei vielen Laien und Ärzten dramatisch verändert. In der Folge brachen zahlreiche Frauen in den USA und in Europa brüsk ihre Hormoneinnahme ab [2], weil sie von den WHI-Autoren, massiv verstärkt durch die Medien, die Meinung vermittelt erhielten, eine Hormontherapie sei gefährlich. Das amerikanische National Institute of Health (NIH) verbreitete kurz danach die Empfehlung, dass eine Hormontherapie (der bisherige Begriff Hormonersatztherapie wurde aus dem Sprachgebrauch verbannt) zur Vorbeugung von chronischen Erkrankungen des höheren Alters (z. B. von Osteoporose oder koronarer Herzkrankheit) ungeeignet sei und dafür nicht verschrieben werden sollte. Nach dem NIH durfte eine Hormontherapie allein noch über kurze Zeit zur Behandlung schwerer klimakterischer Beschwerden eingesetzt werden. Aus den äusserst negativen Kommentaren der Medien leiteten zahlreiche Frauen ab, dass eine Hormontherapie (HT) das Risiko von koronaren Herzkrankheiten und Mammakarzinomen signifikant erhöhe, und zogen es daher vor, ihre menopausalen Beschwerden zu erdulden und einen Abfall ihrer Lebensqualität in Kauf zu nehmen.

Obschon im Prinzip die Datenlage bereits früh dahingehend eindeutig war, dass das kardiovaskuläre Risiko unter HT bei jüngeren Frauen nicht ansteigt, unterliessen es leider die im eigenen Netz gefangenen Forscher der WHI-Studie, uns rechtzeitig mitzuteilen, dass der entscheidende Faktor für die Nutzen-Risikobilanz einer Hormonersatztherapie das Alter der Patientin bei Beginn der Hormongabe ist, wie dies seit langem von Clarkson et al. postuliert worden war [3]. An sich war es bereits 2002 bekannt, dass Frauen, welche bei Beginn der Hormoneinnahme ein mittleres Alter von 63 Jahren aufwiesen, auf eine Hormontherapie negativ antworteten: Schon die HERS-Studie hatte keine bessere kardiovaskuläre Prognose bei älteren Frauen gezeigt, wenn sie eine Östrogen-Gestagen-Kombination statt Placebo verabreicht erhielten [4]. Die WHI-Resultate brachten also im Prinzip nichts Neues. Die erste Interpretation der WHI-Daten beging aber den Fehler, dass sie von den Gesamtergebnissen bei älteren Frauen unkritisch auf die Reaktion von jüngeren peri- und unmittelbar postmenopausal-symptomatischen Frauen schloss.

Die sorgfältigere Schlussanalyse der WHI-Daten [5] korrigiert nun diese Fehlinterpretation und bestätigt, dass die ersten vorschnellen Schlüsse zu Nutzen und Risiken der HT [1] irreführend waren. Die jetzt zugänglichen Daten zum kardiovaskulären Risiko einer alleinigen Östrogengabe (ET) zeigen eindeutig, dass bei jüngeren Frauen eine ET nicht nur das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht, sondern dass sie bei unter 60jährigen Frauen möglicherweise sogar einen kardio-protectiven Effekt besitzt [5, 6]. Wird die Verkalkung der Koronararterien untersucht [6], so haben hormonsubstituierte Frauen nach 8,7 Jahren Behandlung im Vergleich zur Placebogruppe 61 % weniger arterielle atherosklerotische Plaques und kalzifizierte Atherome ( $P = 0,004$ ). Das mittlere Alter der Frauen beim Einschluss in diesen Studienteil betrug 55 Jahre [6].

Wie dies bereits früher gute Beobachtungsstudien wie die Nurses' Health Study getan hatten [7, 8], zeigt nun auch die WHI bei denjenigen Teilnehmerinnen, die bei Studienbeginn unter 60 Jahre alt waren, unter ET eine *Verminderung* zahlreicher schwerwiegender Erkrankungen (ausgedrückt als Fälle pro 10 000 Frauenjahre):

- minus 11 Erkrankungen der Koronararterien
- minus 2 Schlaganfälle
- minus 14 Erkrankungen an Diabetes
- minus 56 Knochenfrakturen
- minus 8 Neuerkrankungen an Brustkrebs
- minus 10 Todesfälle

Das einzige in der WHI-Studie signifikant erhöhte Risiko (4 zusätzliche Fälle von tiefer Venenthrombose pro 10 000 Frauenjahre) [9] betraf mehrheitlich Frauen mit erhöhtem thromboembolischen Risiko. Diese Komplikation ist durch eine transdermale Gabe vermeidbar, wie die Studie von Canonico et al. zeigt [10].

Dieser beeindruckende Umschwung in der Datenlage sollte zu einem Umdenken bei unseren Behörden in ihrer Beurteilung der Hormonersatztherapie führen. Aufgrund der oben zitierten Schlussanalyse der WHI-Daten scheint es eindeutig, dass bei jüngeren postmenopausalen Frauen der Nutzen klar die Risiken überwiegt. So ist es heute nicht mehr nachvollziehbar, dass eine

Hormonersatztherapie zur Primärprävention einer Osteoporose nicht mehr eingesetzt werden sollte, wie dies die EMEA beschlossen hat. Wie von Gambacciani et al. [11] berechnet worden war, wird in den USA in den nächsten Jahren wegen des Unterlassens einer an sich indizierten Hormontherapie eine vermeidbare Zunahme von 43 000 Frakturen pro Jahr eintreten. Unsere Gesundheitsbehörden sollten deshalb zum Schluss kommen, dass bei jüngeren Frauen nichts gegen den Einsatz einer Hormonersatztherapie zur Prävention der Osteoporose spricht, dass aber umgekehrt bei älteren Frauen der Schluss auf eine wenig günstige Nutzen-Risiko-Bilanz weiter anwendbar bleiben darf.

Nachdem heute die detaillierten Daten für eine alleinige Östrogengabe vorliegen, sollte die in der WHI-Studie vereinigte Forschergruppe dringend gleichwertige Daten zu Risiko und Nutzen einer kombinierten Hormonersatztherapie bei jüngeren postmenopausalen Frauen bekannt geben: Es gibt keinen Grund, diese Daten der Welt vorzuenthalten.

**Schlussfolgerung:** Auch im Namen der Internationalen Menopausengesellschaft möchte ich die Heilmittelbehörden der europäischen Länder dazu aufrufen, die letzten Daten der WHI-Studie und die Empfehlungen der Internationalen Menopausengesellschaft [12] genau zu studieren und den Mut aufzubringen, ihre noch geltenden Empfehlungen zu revidieren, die auf den ersten unrichtigen Schlussfolgerungen der WHI und auf den umstrittenen Daten der One Million Women Study [13], einer Beobachtungsstudie, basieren. Die heutige Botschaft muss lauten, dass eine früh begonnene Östrogen-therapie sicher ist und dass sie zusätzlich zu dem bei symptomatischen Frauen zu erwartenden Zuwachs an Lebensqualität auch das Risiko osteoporotischer Frakturen, frühzeitig koronarer Erkrankung und frühzeitigen Todes vermindert.

#### Literatur:

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al 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 randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
2. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS, et al. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47–53.
3. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007; 14: 373–84.
4. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49–57.
5. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
6. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591–602.
7. Grodstein F, Stampfer MR, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–75.
8. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MR, et al. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 15: 35–44.
9. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogens in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
10. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER Study. *Circulation* 2007; 115: 840–5.
11. Gambacciani M, Ciaponi M, Genazzani AR. The HRT misuse and osteoporosis epidemic: a possible future scenario. *Climacteric* 2007; 10: 273–5.
12. Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al on behalf of the Board of the International Menopause Society. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181–94.
13. Shapiro S. The Million Women Study: potential biases do not allow uncritical acceptance of the data. *Climacteric* 2004; 7: 3–7.

*Prof. Dr. Martin Birkhäuser*  
*Abteilungsleiter gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,*  
*Universitäts-Frauenklinik, Inselspital Bern*



Après la publication des derniers résultats de la Women's Health Initiative (WHI), il est temps de réévaluer le traitement hormonal substitutif.

La première publication des résultats préliminaires de la WHI [1] avaient énormément influencé l'attitude envers le traitement hormonal substitutif chez de nombreuses personnes, aussi bien chez le grand public que chez les professionnels de la santé. Suite à cela, beaucoup de femmes aux États-Unis et en Europe ont brusquement arrêté de prendre leurs hormones [2] parce que les auteurs de l'étude de la WHI leur avaient donné l'impression – avec un impact multiplié de façon massive par les médias – que le traitement aux hormones était dangereux. Le NIH (National Institute of Health, États-Unis) a publié peu après qu'un traitement hormonal (l'ancienne notion de traitement hormonal substitutif a été banni du langage) n'était pas approprié pour la prévention des maladies chroniques de l'âge avancé (par exemple ostéoporose et cardiopathie coronarienne), et recommandé de ne plus le prescrire dans cette indication. Selon le NIH, un traitement hormonal pouvait encore être utilisé seul pour une période limitée pour traiter les symptômes climactériques sévères. Sur la base des commentaires extrêmement négatifs des médias, de nombreuses femmes ont conclu qu'un traitement hormonal (TH) fait significativement accroître le risque de développer un cancer du sein. Par conséquent, elles ont préféré supporter leurs problèmes associés à la ménopause et se sont résignées à accepter une dégradation de leur qualité de vie.

Bien que les données aient montré clairement, déjà au début, que le risque cardio-vasculaire n'augmente pas sous TH chez les femmes jeunes, les chercheurs de l'étude WHI – pris dans leur propre réseau – ont omis de nous apprendre à temps que le facteur décisif pour le rapport avantages-risques d'un traitement hormonal substitutif est l'âge de la patiente au début de l'administration des hormones, ainsi que l'avaient déjà suggéré Clarkson et al. il y a longtemps [3]. En principe, on savait déjà en 2002 que les femmes âgées en moyenne de 63 ans au début d'un traitement aux hormones ont une réponse négative à ce traitement : déjà l'étude HERS n'avait pas montré un meilleur pronostic cardio-vasculaire chez les femmes âgées recevant une association œstro-progestative au lieu d'un placebo [4]. Les résultats de l'étude de la WHI n'ont donc fondamentalement rien apporté de nouveau. Les premières interprétations des données de la WHI ont cependant fait l'erreur de conclure sans réfléchir, à partir des résultats d'ensemble chez les femmes âgées, à une réaction similaire des femmes plus jeunes souffrant de symptômes pendant ou juste après la ménopause.

L'analyse plus soignée des données de la WHI [5] corrige à présent cette interprétation erronée et confirme que les premières conclusions trop hâtives au sujet des avantages et des risques du TH [1] induisaient en erreur. Les données désormais disponibles au sujet du risque cardio-vasculaire associé à une administration d'œstrogènes (estrogénothérapie, ET) montrent clairement que chez les femmes jeunes, une ET n'accroît pas du tout le risque cardio-vasculaire, mais peut au contraire éventuellement avoir des effets cardioprotecteurs chez les femmes de moins de 60 ans [5, 6]. En examinant le degré d'athérosclérose des artères coronaires [6], on constate que les femmes sous traitement hormonal substitutif depuis 8,7 ans ont par rapport aux femmes du groupe sous placebo un taux inférieur de 61 % de plaques athéroscléroses et d'athéromes calcifiés ( $p = 0,004$ ). L'âge moyen des femmes au moment de leur inclusion à cette partie de l'étude était de 55 ans [6].

Ainsi que l'ont déjà fait par le passé des études d'observation bien conçues telles que la Nurses' Health Study [7, 8], l'étude WHI montre maintenant chez les participantes âgées de moins de 60 ans au début de l'étude, une *réduction* de nombreuses maladies sérieuses sous ET. Exprimée en cas sur 10 000 femmes-années :

- moins 11 maladies des artères coronaires
- moins 2 accidents vasculaires cérébraux
- moins 14 cas de diabète
- moins 56 fractures osseuses
- moins 8 nouveaux cas de cancer du sein
- moins 10 décès

Le seul risque significativement accru dans l'étude WHI (4 cas supplémentaires de thrombose veineuse profonde sur 10 000 femmes-années) [9] a concerné en majorité des femmes à risque thromboembolique accru. Ainsi que l'a montré l'étude de Canonico et al. [10], cette complication est évitable par une administration transdermique.





Ce retour impressionnant de la situation des données devrait inciter les autorités à une reconsidérer leur évaluation du traitement hormonal substitutif. Sur la base de l'analyse finale citée ci-dessus des données de la WHI, il semble parfaitement clair que chez les femmes ménopausées encore jeunes, les avantages dépassent nettement les risques. Par conséquent, il est désormais incompréhensible qu'un traitement hormonal substitutif ne doive plus – selon la décision de l'EMA – être utilisé dans la prévention primaire de l'ostéoporose. Ainsi que l'ont calculé Gambacciani et al. [11], le renoncement à un traitement hormonal qui serait en soi indiqué sera responsable, au cours des prochaines années, à 43 000 fractures évitables par an aux États-Unis. Nos autorités de santé devraient donc parvenir à la conclusion que chez les femmes encore jeunes, rien ne s'oppose à un traitement hormonal pour prévenir l'ostéoporose, tandis que chez les femmes âgées, l'ancienne conclusion d'un rapport avantages-risques peu avantageux continue à s'appliquer.

Maintenant que nous disposons des données détaillées sur le traitement aux œstrogènes seuls, le groupe de chercheurs réunis dans l'étude de la WHI devrait urgemment publier des données de même ampleur sur les avantages et les risques d'un traitement hormonal combiné chez les femmes ménopausées encore jeunes. Il n'existe aucune raison de cacher ces données au reste du monde.

**Conclusion:** Également au nom de l'IMS (International Menopause Society), j'invite les autorités de santé des pays européens à étudier soigneusement les dernières données de l'étude WHI et les recommandations de l'IMS [12], et de trouver le courage de réviser leurs recommandations encore en vigueur, basées sur les premières conclusions erronées de la WHI et les données controversées de la One Million Women Study [13] (une étude d'observation). Le message qui doit être communiqué aujourd'hui est qu'une estrogénothérapie commencée tôt est sûre et qu'elle permet – en plus du gain de qualité de vie chez les femmes souffrant de symptômes – une réduction du risque de fractures dues à l'ostéoporose, du risque de cardiopathies coronariennes et du risque de mourir prématurément.

#### Références:

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al 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 randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
2. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS, et al. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47–53.
3. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007; 14: 373–84.
4. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49–57.
5. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
6. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591–602.
7. Grodstein F, Stampfer MR, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–75.
8. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MR, et al. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 15: 35–44.
9. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogens in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
10. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER Study. *Circulation* 2007; 115: 840–5.
11. Gambacciani M, Ciapponi M, Genazzani AR. The HRT misuse and osteoporosis epidemic: a possible future scenario. *Climacteric* 2007; 10: 273–5.
12. Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al on behalf of the Board of the International Menopause Society. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181–94.
13. Shapiro S. The Million Women Study: potential biases do not allow uncritical acceptance of the data. *Climacteric* 2004; 7: 3–7.

*Prof. Dr. Martin Birkhäuser*

*Directeur du département d'endocrinologie gynécologique et de médecine de reproduction, clinique universitaire de gynécologie, Inselspital, Berne*

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## 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](#)