

FORTBILDUNG

Hormonersatztherapie (HRT)

Bilanz nach 10 Jahren

Ausgangslage 2012: Die unkritische „Vermarktung“ der WHI-Studie durch die Medien im Jahre 2002 hatte negative Folgen für die Hormonersatztherapie. Bis 2002 galt die Oestrogenersatztherapie (ERT) und die kombinierte Oestrogen+Gestagenersatztherapie (oder Hormonersatztherapie, HRT) als sicher und zuverlässig. Nach allen damaligen Daten aus soliden Beobachtungsstudien wie der Nurses' Health Study (1,2) überwog der Nutzen einer ERT/HRT klar über deren Risiken. Trotzdem wurde in der Erstpublikation zu den Daten der Women's Health Initiative Study (WHI), einem RCT, der Eindruck vermittelt, dass alle bisherigen Daten zur HRT falsch und jede ERT/HRT potentiell schädlich sei (3). Dass dieser Eindruck entstand, ist der provokativen Pressemitteilung der WHI Study Group und der folgenden unkritischen und sensationell aufgemachten Weitergabe von Teilinformationen durch die Laienmedien zuzuschreiben.

Situation en 2012: Les conséquences de la communication déformée de l'étude WHI par les médias en 2002. Jusqu'en 2002, la thérapie de remplacement d'oestrogène (ERT) et la thérapie de remplacement d'oestrogène + progestatif combinée (ou thérapie de remplacement d'hormone, HRT) a été jugé sûr et fiable. D'après toutes les données d'études d'observation solides tels que l'étude Nurses' Health (1,2), les avantages de l'ERT/HRT emportaient clairement sur les risques. Puis, la première publication des données de l'étude Women's Health Initiative Study (WHI), un RCT, a donné l'impression que toutes les données antérieures sur HRT étaient tout fausses et que la ERT/HRT est potentiellement dangereux (3). Cette impression est attribuable au communiqué de presse provocateur du Groupe d'étude WHI et à la dissémination suivante faite non critique et sensationnaliste d'informations partielles par les médias laïcs.



Prof. Dr. med.
Martin Birkhäuser
Basel

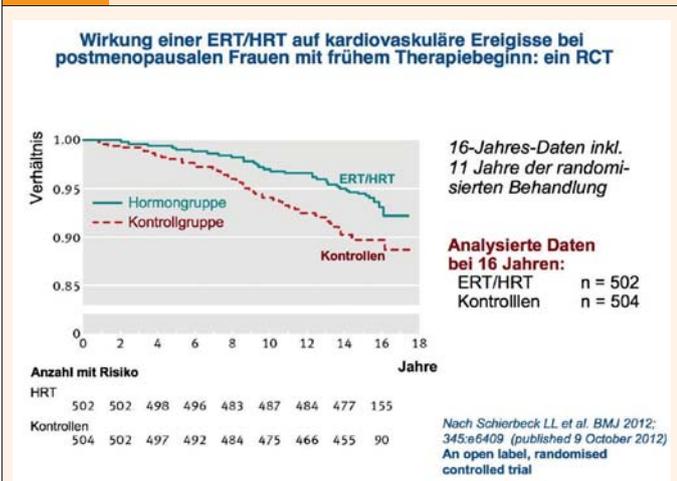
Die Autoren behaupteten 2002 (3): „Insgesamt überwiegen die Risiken einer HRT über den Nutzen“ und weiter unten „das substantielle Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten und Mammakarzinome muss gegen den Nutzen der Frakturprävention abgewogen werden. Dies muss bei der Wahl der heute verfügbaren osteoprotektiven Medikamente berücksichtigt werden.“ Dass das mittlere Alter der Studienteilnehmerinnen mit rund 63 Jahren mehr als 10 Jahre jenseits des normalen Menopausenalters lag, wurde übersehen. Dies hat zahlreichen jüngeren Frauen geschadet, denen mit falschen Argumenten von einer ERT/HRT abgeraten wurde. Richtig gelesen und interpretiert ist die WHI jedoch eine wertvolle Studie, wenn alle nach 2002 dazu publizierten Daten zusammen mit den Resultaten aus guten Beobachtungsstudien in die Analyse mit einbezogen werden.

Was bleibt 2012 von der Behauptung, dass die Risiken über den Nutzen überwiegen?

Kardiovaskuläre Erkrankungen:

Wie wir heute wissen, ist das kardiovaskuläre Risiko unter einer ERT/HRT vom Zeitpunkt des Beginns der Hormongabe nach der Menopause abhängig. Dies wird als „Timing Hypothesis“ oder als „günstiges Fenster“ bezeichnet, das durch den Beginn der ERT/HRT innert der ersten 10 Jahre nach der Menopause oder vor dem Alter von 60 Jahren definiert ist. Alle Daten aus der Nurses Health

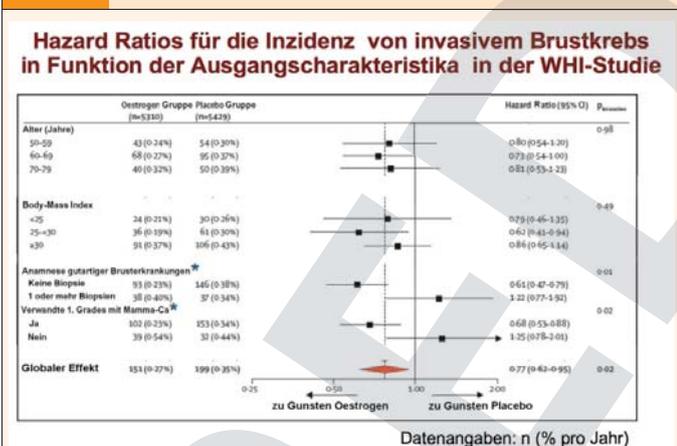
ABB. 1 Risiko von Spitaleintritt oder Tod wegen Herzversagen oder Myokardinfarkt (primärer Studienendpunkt)



Bei der Studienpopulation handelt es sich um gesunde postmenopausale dänische Frauen bis zum Alter von 52 Jahren, bei denen in den ersten Jahren nach der Menopause randomisiert entweder eine Behandlung mit 2 mg 17beta-Oestradiol oder mit Placebo begonnen wurde. In der Oestrogengruppe wurde bei Frauen mit intaktem Uterus als Gestagen Norethisteron-Acetat eingesetzt. Diese 16-Jahresdaten schliessen 11 Jahre der randomisierten Behandlung ein. Es hat sich auch in dieser prospektiven Studie nicht bestätigt, dass eine in der frühen Postmenopause begonnene ERT/HRT dem kardiovaskulären System schadet.

(nach 8)

ABB. 2 WHI-Studie: Risiko, unter einer CEE-Monotherapie an einem Mamma-Karzinom zu erkranken



Hazard Ratios für die Inzidenz von invasivem Brustkrebs in Funktion der Ausgangscharakteristika in der WHI-Studie. In der CEE-Gruppe ist die globale Hazard Ratio der Inzidenz eines Mammakarzinoms im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant niedriger.

(nach 7)

TAB. 1 Nurses' Health Studie: Risiko, unter einer CEE-Monotherapie an einem Mamma-Karzinom zu erkranken

Multivarianzanalyse des relativen Risikos (RR) und der 95% Vertrauensintervalle (CI) für Brustkrebs bei Anwenderinnen von Estrogen-Monotherapie

Daten aus der Nurses' Health Study:

«never users»	n = 3288		
«users»	< 5 y, n = 3255	5-10 y, n = 5006	> 10 y, n = 4492

Alle Mammakarzinome in Funktion der Einnahmedauer:

< 5 Jahre	0,96 (95% CI, 0,75-1,22)
5 bis 9,9 Jahre	0,90 (95% CI, 0,73-1,12)
10 bis 14,9 Jahre	1,06 (95% CI, 0,87-1,30)
15 bis 19,9 Jahre	1,18 (95% CI, 0,95-1,48)
≥ 20 Jahre	1,42 (95% CI, 1,13-1,77 p for trend 0,001)

(nach 10)

denz darin überein, dass eine Oestrogen-Gabe kardioprotektiv sein kann, wenn sie um die Zeit der Menopause begonnen und über längere Zeit fortgeführt wird.

Mammakarzinom:

Es hat sich nicht bestätigt, dass unter alleiniger Oestrogengabe an der Brust der Schaden über den Nutzen überwiegt. Dabei muss in der WHI scharf zwischen den Daten unterschieden werden, die unter konjugierten equinen Oestrogenen (CEE) allein erhalten worden sind, und denjenigen, die aus dem WHI-Studienarm mit der Kombination von CEE mit Medroxyprogesteron-Acetat (MPA) stammen.

Daten unter Oestrogen-Monotherapie

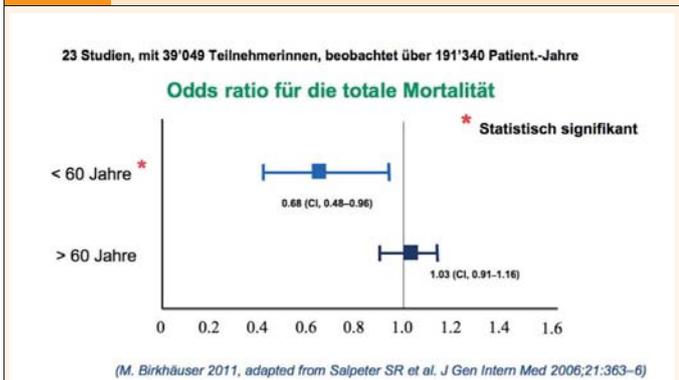
Alle neueren Daten aus der WHI (6, 7) (mit CEE als Oestrogen), aus der Nurses' Health Study (10) (mit CEE) und aus der dänischen Studie (8) (mit 17-beta-Oestradiol) stimmen darin überein, dass unter Oestrogen-Monotherapie das Mamma-Karzinom-Risiko nicht ansteigt, sondern nach den WHI-Daten tendenziell geringer ist als in der Placebo-Gruppe. Aus der WHI-Studie liegen heute zur ERT solide Daten bis zu Einnahmedauer von 10,6 Jahren (inklusive Nachbeobachtung: 13 Jahren) (Abbildung 2), aus der Nurses' Health Study von über 15 Jahren (Tabelle 1) (10) und aus der dänischen Studie von bis zu 16 Jahren (8) vor. In der WHI (7) sinkt nicht nur das Erkrankungsrisiko, sondern auch die Mortalität an Brustkrebs bei einer medianen Einnahmedauer von 5,9 J. und einem medianen Follow-Up von 4,7 Jahren nach Absetzen der ERT signifikant ab (HR 0.37 (95% CI 0.13-0.91; p=0,03). Auch in der dänischen Studie sinkt die Mortalität an Brustkrebs signifikant (8).

Anderson et al. kommen im Mai 2012 gestützt auf die WHI zu folgendem Schluss: „die Daten sind für Frauen unter alleiniger Oestrogeneinnahme beruhigend; sie erlauben jedoch nicht, Oestrogene mit dem Ziele einer Verminderung des Brustkrebsrisikos einzunehmen“ (7). Also bewegten sich die Autoren aufgrund der gleichen Studie in ihren Aussagen fast von einem Extrem (2002 Schaden) ins andere (2012 Nutzen)! Einzig für Frauen mit vorbestehenden senologischen Risikofaktoren besteht keine potenzielle Risikosenkung, aber gegenüber Placebo auch kein Risikoanstieg (Abb. 2).

Study (4), der WHI (5-7), der diesen Oktober publizierten prospektiven europäischen Studie (8) und der grossen Metaanalyse von Salpeter et al. (9) stimmen darin überein, dass das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Todesfälle durch eine ERT/HRT nicht erhöht, sondern gesenkt wird, wenn sie kurz nach der Menopause begonnen wird (siehe Abb. 1). Somit stimmt die heutige Evi-

ABB. 3

Gesamtmortalität bei jüngeren und bei älteren Frauen unter einer ERT/HRT (Metaanalyse)



Wird die ERT/HRT innerhalb des "günstigen Fensters" begonnen, so kommt es zu einer signifikanten Senkung der Odds Ratio für die Gesamtmortalität. Bei späterem Beginn ist dies nicht der Fall.

(nach 9)

Daten unter kombinierter Oestrogen-Gestagen-Gabe (HRT)

Wirkung von MPA: Das in der WHI verwendete MPA „neutralisiert“ die günstige Wirkung von CEE, allerdings ohne dass unter CEE/MPA das Risiko für Brustkrebs bei Frauen ohne vorherige Hormoneinnahme bis zu einer Einnahmedauer von 5,6 Jahren angestiegen wäre (HR 1,02; 95% CI: 0,77–1,36). Nach 7 Jahren fand sich mit MPA ein Trend zu einem Risikoanstieg, der aber nicht signifikant war (HR = 1,24; 95% CI 0,75–2,05) (11). Andererseits resultierte bei Frauen, die bereits früher irgendwann Hormone eingenommen hatten, unter erneuter Einnahme von CEE+MPA ein signifikanter Risikoanstieg für Brustkrebs (HR 1,87; 95% CI 1,19–2,92).

Wirkung anderer Gestagene: Nach den heute verfügbaren Daten hängt die Risikobilanz unter HRT vom verwendeten Gestagen ab. Die französische E3N-Studie zeigte für Progesteron und Dydrogesteron im Gegensatz zu den andern untersuchten Gestagenen keinen Anstieg des Brustkrebsrisikos (12): das relative Risiko betrug 1,00 (95% CI: 0,83–1,22) für Oestradiol+Progesteron, 1,16 (95% CI: 0,94–1,43) für Oestradiol+Dydrogesterone und 1,69 (95% CI: 1,50–1,91) für Oestradiol kombiniert mit andern Gestagenen. Für Gestage gibt es keinen Klasseneffekt!

Nie bestrittener Nutzen einer ERT/HRT

Auch von der WHI-Studie wurde folgender Nutzen einer ERT/HRT nie bestritten:

Die Behandlung von klimakterischen Beschwerden

Eine ERT/HRT bleibt bei mittleren und schweren klimakterischen Beschwerden die Methode der Wahl und verbessert gleichzeitig die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dieser Nutzen konnte in der WHI bei ihren überwiegend asymptomatischen Frauen allerdings nicht beurteilt werden.

Frakturprävention

Die Zweitindikation einer ERT/HRT ist die primäre Prävention von Frakturen. Hier bestätigte die WHI alle bisherigen Daten aus soliden Beobachtungsstudien

Nie bestrittene Risiken einer ERT/HRT

Thrombo-embolische Ereignisse (VTE)

Bei gesunden Frauen unter dem Alter von 60 Jahren ist das VTE-Risiko minimal. Bei oraler ER/HRT besteht ein geringes, dosisabhängiges Risiko für thromboembolische Ereignisse, das mit dem

Alter zunimmt und mit Adipositas und Thrombophilie positiv assoziiert ist. Das VTE-Risiko wird zudem durch den Typ des Gestagens beeinflusst. Eine transdermale Oestrogengabe kann dieses zusätzliche Risiko abwenden (13).

Cerebrovaskuläre Ereignisse (CVI)

CVI sind vor dem Alter von 60 Jahren bei gesunden Frauen sehr seltene Ereignisse, die mit arterieller Hypertonie und Adipositas assoziiert sind. Das CVI-Risiko korreliert mit dem Alter. Für CVI gibt es kein "günstiges Fenster". Bei Frauen unter dem Alter von 60 Jahren ohne persönliche Riskofaktoren (Hypertonie, Adipositas) ist unter ERT das CVI-Risiko nicht erhöht (HR 1,09 (0,59 – 2,21) (14). Es scheint, dass auch der Anstieg des CVI-Risiko durch die Wahl einer niedrig-dosierten transdermalen ERT/HRT (<50 microg Oestradiol) weitgehend vermieden werden kann.

Reduktion der Gesamtmortalität

Alle vorhandene Evidenz aus der Nurses' Health Study (1), der WHI-Studie (7), der dänischen Studie (8) und der bisher wichtigsten Metaanalyse (9) stimmt darin überein, dass unter einer Hormonsubstitution die Gesamtmortalität im Vergleich zur Placebo-Gruppe sinkt (Abb. 3). Dies wäre nicht möglich, wenn die Risiken über den Nutzen dominierten.

Faustregeln für die Praxis: heutiger Stand

Aus der oben zusammengefassten heutigen Evidenz lassen sich folgende aktuelle 10 Regeln zur postmenopausalen Hormonsubstitution ableiten:

1. Bis zu einer Anwendungsdauer von 15 Jahren bestehen punkto kardiovaskulärem Risiko und Brustkrebsrisiko unter alleiniger Gabe von Oestrogenen (ERT) keine Bedenken hinsichtlich der Sicherheit, wenn eine individualisierte Hormonbehandlung innerhalb des „günstigen Fensters“ begonnen wird (siehe oben). Solide Daten über einen längeren Zeitraum liegen nicht vor. Hingegen ist die kardiovaskuläre Primärprävention und die Prävention von Demenz keine alleinige Indikation für eine ERT/HRT.
2. Bei der HRT entscheidet die Wahl des Gestagens über die Risiken. Das in den USA in allen grossen Studien eingesetzte MPA sollte nicht mehr als Gestagen der ersten Wahl und nicht über längere Zeit verwendet werden, da es in Kombination mit einem Oestrogen das kardiovaskuläre Risiko und das Brustkrebsrisiko verschlechtert (siehe oben). Es gibt starke Anhaltspunkte, dass in einer Kombination von Oestradiol mit Progesteron oder mit Dydrogesteron und wahrscheinlich auch mit andern in Europa eingesetzten Gestagenen wie Dienogest und Drospirenon keine Risikozunahme im Vergleich zur Oestrogen-Monotherapie eintritt. Auch das klassische Norethisteron-Azetat (NETA) mit seiner geringen androgener Partialwirkung scheint günstiger als MPA zu sein. Bis heute fehlen RCTs zum Direktvergleich verschiedener Gestagene. Ab circa 2 Jahren nach der Menopause kann als HRT auch Tibolon eingesetzt werden, vor allem bei Frauen mit Libidoabnahme.
3. Die endometriale Sicherheit ist bei alleiniger Oestrogengabe durch die Einlage einer Gestagen-freisetzenden Intrauterin-Spirale gewährleistet.

4. Bis zu einer Dauer von 3 Jahren ist die Dosis zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden so niedrig als möglich zu wählen. Indikation und Dosierung sind mindestens einmal jährlich zu überprüfen.
5. Besteht allein eine urogenitale Atrophie, so soll die Behandlung mit Oestrogenen lokal-vaginal erfolgen: vaginale Oestrogene sind hier wirksamer als eine systemische ERT/HRT.
6. Innerhalb des günstigen Fensters ist zur Frakturprävention die Hormonsubstitution die Methode der Wahl. Dabei ist zu beachten, dass alle Daten, die eine signifikante Senkung des Frakturrisikos zeigen, mit der klassischen Dosierung (0,625 mg konjugierte Oestrogene per os, 2mg Oestradiol per os, 50 microg Oestradiol transdermal) erhalten worden sind. Anstelle von Oestrogenen können zur Frakturprävention auch Tibolon (2,5 mg/Tag) und bei asymptomatischen Frauen SERMs eingesetzt werden. Für beide Möglichkeiten ist die Wirksamkeit durch RCT gesichert. SERMs senken zudem das Risiko für ER+ Mammakarzinome und sind in den USA neben der Frakturprävention auch zur Prävention Rezeptor-positiver Mamma-Ca zugelassen. Bei Risikopatientinnen für eine Hormongabe besteht die Möglichkeit eines Wechsels auf Denosumab oder Bisphosphonate (siehe Webpage www.svg.ch).
7. Die Risiken für venöse thrombotische Ereignisse (VTE) und für cerebrovaskuläre Insulte (CVI) sind Alters- und Dosis-abhängig. Für VTE und für CVI gibt es kein günstiges Fenster (siehe oben). Besteht ein erhöhtes Thromboserisiko, so soll eine HRT/HRT transdermal und nicht peroral durchgeführt werden, da hier kein Anstieg des VTE-Risikos gesehen wird.
8. Bei bekanntem Risiko für arterielle Hypertonie und bei Frauen mit gut eingestellter behandelter Hypertonie ist die transdermale Hormonsubstitution der peroralen vorzuziehen. Diabetes mellitus tritt unter einer ERT/HRT signifikant seltener neu auf als bei Frauen ohne Hormoneinnahme.
9. Eine ERT/HRT sollte nur so lange als nötig weitergeführt werden. Doch gibt es keine obligatorische obere Grenze für eine Hormongabe, wenn die individualisierte Indikation korrekt gestellt ist und wenn sie mindestens einmal jährlich reevaluiert wird.
10. Bei Kontraindikation gegen eine ERT/HRT stehen bei klimakterischen Beschwerden Alternativen wie SSRIs/SRNIs, Cimifemin, Phytoöstrogene und komplementär-medizinische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, auf die im Rahmen des vorgegebenen Themas nicht genauer eingegangen werden kann.

Literatur:

1. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz AC. N Engl J Med 1997; 336: 1769–1775
2. Grodstein F, Manson JAE, Colditz AC. Ann Intern Med. 2000;133:933–941
3. Writing group of 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: 321–333
4. Grodstein F, Manson JE, Stampfer J, et al. Arch Intern Med 2008; 168: 861–866
5. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. JAMA 2007; 297: 1465–1477
6. La Croix AZ, Chlebowski RT, Manson JAE et al. JAMA. 2011;305(13):1305–1314
7. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK et al. Lancet Oncology 2012; 13: 476–486
8. Schierbeck LL, Rejnmark L, Landbo et al. BMJ 2012;345:e6409
9. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. J Gen Intern Med 2004; 19: 791–804
10. Chen WY, Manson JAE, Hankinson SE et al. Arch Intern Med. 2006; 166: 1027–1032
11. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE et al. Maturitas 2006; 55: 103–115
12. Fournier A, Berrino F and Clavel-Chapelon F. Breast Cancer Res Treat. 2008; 107: 103–111
13. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G et al. Circulation 2007; 115: 840–845
14. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC et al. Circulation 2006; 113: 2425–2434

Take-Home Message

- ◆ 10 Jahre nach den ersten noch negativen Artikeln kann aus den letzten Resultaten zur Women's Health Initiative in voller Übereinstimmung mit der Nurses' Health Study und der dänischen DOPS geschlossen werden, dass der Beginn einer alleinigen Gabe von Oestrogenen innerhalb des „Window of Opportunity“:
 - das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen,
 - dasjenige von invasiven Mammakarzinomen und
 - die Gesamtmortalität bis zu einer Therapiedauer von 10 Jahren nicht erhöht, sondern eher senkt
- ◆ Auch unter der Beigabe eines Gestagens steigen diese drei Endpunkte bei Frauen innerhalb der Beobachtungszeit der einzelnen Studien nicht an, wobei stoffwechselneutrale Gestagene einzusetzen sind
- ◆ Somit überwiegt bei Frauen ohne spezielle persönliche Risikofaktoren bei individualisierter Behandlung der Nutzen einer postmenopausalen Hormongabe über die Risiken

Message à retenir

- ◆ 10 ans après les premiers articles, encore négatifs on peut tirer des résultats récents sur de la Women's Health Initiative en pleine conformité avec la Nurses' Health Study et la DOPS danoise que le début d'une seule administration d'oestrogènes dans le «fenêtre d'opportunité » :
 - n'augmente pas le risque d'événements cardiovasculaires,
 - celui du cancer du sein invasif et
 - de toutes les causes de mortalité jusqu'à une durée de 10 ans, mais le diminue plutôt
- ◆ Même avec l'ajout d'un progestatif ces trois critères n'augmentent pas chez les femmes au sein de la période d'observation de chaque étude, à condition que des progestatifs métaboliquement neutre soient utilisés
- ◆ Ainsi chez les femmes ne présentant aucun facteur de risque personnel spécifique les avantages d'un traitement individualisé de l'hormonothérapie après la ménopause prédominent sur les risques

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser

Gartenstrasse 67
4052 Basel
martin.birkhaeuser@balcab.ch