

6/16

Die Information für Ärzte und Apotheker
Neutral, unabhängig und anzeigefrei

arznei-telegramm®

47. Jahrgang, 10. Juni 2016

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

a-t 2016; 47: 53-4

Im Blickpunkt

POSTMENOPAUSALE HORMONTHERAPIE ... gynäkologische Fachgesellschaften setzen weiterhin auf Desinformation

Wie wenige andere Studien hat die 2002 publizierte WHI-Studie¹ zur postmenopausalen Hormontherapie die moderne Medizin vorgebracht. Sie hat einer skandalösen Praxis, der millionenfachen Einnahme von Sexualhormonen zur kardiovaskulären Prophylaxe, einen Riegel vorgeschoben. Und sie ist ein Lehrstück über Beobachtungsstudien und Surrogatparameter und die folgenschweren Trugschlüsse, zu denen diese verleiten können, wenn sie als Nutzenbelege herangezogen werden. Noch im September 2000 hatten deutsche gynäkologische Fachgesellschaften in einer gemeinsamen Stellungnahme erklärt, dass laut großen prospektiven Studien die Sterblichkeit durch eine Hormonsubstitution um etwa 50% gesenkt würde, hauptsächlich durch günstige Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System. Insgesamt, so bilanzierten die Autoren, überwiege der Nutzen der Hormonsubstitution die Risiken „bei weitem“.² Im randomisierten Design der WHI-Studie zeigte sich dagegen, dass die Kombination aus Östrogen plus Gestagen kardiovaskuläre Komplikationen nicht nur nicht senkt, sondern steigert. In der Bilanz schwerwiegender Ereignisse wie Brustkrebs oder Schlaganfall einerseits und Hüftfrakturen andererseits, die durch die Hormone negativ oder positiv beeinflusst werden, überwiegt der Schaden (a-t 2002; 33: 81-3).¹ Die Nachricht über die aus Sicherheitsgründen vorzeitig gestoppte Studie wurde damals binnen Stunden weltweit bekannt.³ Keine andere medizinische Studie dürfte auf eine solche Resonanz in den Medien gestoßen sein, keine andere so bekannt sein wie die WHI-Studie. Sie hat ein Umdenken eingeleitet und weltweit zu einem Rückgang der Hormontherapie um bis zu 80% geführt, begleitet – nach vielen, wenngleich nicht allen, meist ökologischen Studien – von einer Abnahme der Brustkrebsinzidenz in westlichen Ländern.⁴⁻⁷

Folgt man jedoch den Verfechtern der Hormontherapie, dann hat der Verordnungsrückgang vielen Frauen unnötiges Leid aufgebürdet. Für jüngere Frauen, deren Menopause noch nicht lange zurückliegt und die unter Wechseljahresbeschwerden leiden, sollen die WHI-Ergebnisse nämlich gar nicht gelten.^{8,9} Sexualhormone hätten hier eher eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz, darauf haben sich mehrere internationale Fachgesellschaften, vor allem Menopausegesellschaften, 2012 ohne nähere Begründung geeinigt.¹⁰ Der schlechte Ruf der Hormone beruhe lediglich auf falscher Auslegung der WHI-Studie,⁸ deren Teilnehmerinnen zu Beginn im Mittel bereits 63 Jahre alt waren.¹ Einen solchen Ton schlägt befremdlicherweise auch das britische NICE inzwischen an.^{11,12}

Wenige Jahre nach Publikation der WHI-Studie wurde die so genannte Timing-Hypothese in den Raum gestellt, die hauptsächlich auf der Basis von Tierversuchen und Beobachtungsstudien weiterhin eine günstige Wirkung der Hormone auf das koronare Risiko postuliert, wenn die Therapie nur früh genug nach der Menopause beginnt.¹³ Hinreichende Belege für diese Hypothese fehlen jedoch bis heute. Die WHI-Studie selbst ist nach wie vor die mit Abstand größte Studie zur Hormontherapie auch bei 50- bis 59-jährigen Frauen (n = 5.520), und sie bietet in prädefinierten Subgruppenanalysen keinen Anhalt dafür, dass sich die Effekte der Östrogen-Gestagen-Kombination bei diesen Frauen von denen bei älteren Teilnehmerinnen unterscheiden. Wie die Autoren in einer Nachauswertung 2013 ausdrücklich betonen, überwiegen die Risiken der Therapie ihren Nutzen in allen Altersgruppen (vgl. a-t 2007; 38: 65-8).¹⁴ Zwei neuere, deutlich kleinere Hormonstudien (KEEPS, ELITE) mit 727 bzw. 643 Frauen, die primär ohnehin nur auf den Surrogatparameter der Intima-media-Dicke der Karotis

(„CIMT“) angelegt sind und die Timing-Hypothese testen sollen, kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen.^{15,16} Die ebenfalls relativ kleine, offen durchgeführte DOPS-Studie, angeblich ein Beleg für die Hypothese, ist aus methodischen Gründen von zweifelhafter Aussagekraft (a-t 2012; **43**: 92-3).¹⁷

Dennoch hält sich die Timing-Hypothese hartnäckig. Auch aus den Reihen der WHI-Autoren selbst gehören einige seit Jahren zu den Befürwortern dieser Hypothese und geben wiederholt Entwarnung für jüngere Frauen.^{8,13,18} In einem aktuellen Beitrag im New England Journal of Medicine, mit dem sie die Behandlung von Menopausenbeschwerden wieder „auf den richtigen Weg“ bringen wollen, beklagen zwei dieser WHI-Autoren erneut die „unsachgemäße“ Übertragung der WHI-Daten auf jüngere Frauen mit vasomotorischen Symptomen. Die Entscheidung dieser Frauen über eine Hormontherapie sei seit Publikation der Studie von „Angst und Verwirrung“ begleitet. Dabei gäbe es doch inzwischen einen „Konsens“, dass der Nutzen der Hormone ihre Risiken bei diesen Frauen „wahrscheinlich“ überwiegt.⁹ Gemeint sein dürfte das oben zitierte Statement¹⁰ der Menopausegesellschaften.

Die deutschen gynäkologischen Fachverbände frohlocken: „Autoren der WHI-Studie bedauern Fehlinterpretation von Studiendaten“, so der Berufsverband der Frauenärzte, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und die Deutsche Menopause Gesellschaft in einer Presseerklärung.¹⁹ Bei den hiesigen Meinungsbildnern klingt die Botschaft gleich noch besser: Jetzt „übersteigt der Nutzen“ der Ersatzbehandlung mögliche Risiken „bei weitem“.¹⁹ Wie sich die Bilder gleichen! All die Frauen, die jahrelang wegen Hormonen um ihre Gesundheit gefürchtet haben, „können jetzt wirklich erleichtert sein“, wird der Präsident des Berufsverbandes der Frauenärzte zitiert, „und wir ... Frauenärzte sind es auch“.¹⁹

Frauen, die wegen Wechseljahresbeschwerden Sexualhormone einnehmen wollen, stehen spätestens seit den Ergebnissen der WHI-Studie vor einer schwierigen Entscheidung. Abzuwägen ist der Vorteil einer symptomatischen Linderung beschwerlicher, aber nicht bedrohlicher Befindlichkeitsstörungen gegen das Risiko potenziell lebensbedrohlicher Schädigungen. Die absoluten Risikosteigerungen sind bei jüngeren Frauen sicher geringer als bei älteren, aber sie sind nicht null. Nach der besten verfügbaren Evidenz ist bei fünfjähriger Einnahme einer Östrogen-Gestagen-Kombination in der Bilanz bei einer von 100 Frauen von einem zusätzlichen schwerwiegenden Ereignis wie Brustkrebs oder Lungenembolie auszugehen. Aus der WHI-Studie ergibt sich für die 50- bis 59-jährigen Frauen in der Bilanz der positiv oder negativ beeinflussten Komplikationen unter der Hormonkombination eine absolute Zunahme um 0,6% in fünf Jahren.¹⁴ Die britische Arzneimittelbehörde MHRA errechnet bei ähnlicher Bilanzierung eine absolute Risikosteigerung um 1,4% in fünf Jahren für diese Altersgruppe.²⁰ Der Risikoanstieg beispielsweise für Thromboembolien beginnt dabei bereits im ersten Jahr der Einnahme. Transdermale Präparate könnten wegen Wegfalls der ersten Leberpassage das Gerinnungssystem weniger beeinflussen und so beispielsweise mit geringerem Thromboembolierisiko einhergehen als perorale. Hinreichende Belege dafür fehlen jedoch bislang, und das Brustkrebsrisiko ist unter transdermalen Zubereitungen nach bisheriger Datenlage ähnlich hoch wie unter peroralen (a-t 2012; **43**: 82-4). Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) führen hierzulande etwa 20% der Erkrankungen an invasivem Brustkrebs auf die postmenopausale Hormontherapie zurück. Die Forscher mahnen zu einem Verzicht auf die Hormontherapie, wo sie nicht unbedingt nötig ist.²¹

Die Risikobilanz von Östrogenen allein fällt laut WHI-Studie etwas günstiger aus.¹⁴ Sie kommen aber nur für eine Minderheit der Frauen ohne Gebärmutter in Betracht. Menopausale Symptome werden zudem durch Hormone bei einem Teil der Frauen wahrscheinlich nicht überbrückt, sondern nur verschoben und können nach Absetzen wieder auftreten (a-t 2007; **38**: 65-8). Ärzte sind aufgefordert, von Wechseljahresbeschwerden betroffenen Frauen auf der Basis des besten verfügbaren Wissens und unter Berücksichtigung ihrer Präferenzen zu einer informierten Entscheidung zu verhelfen.

Wer die Nutzen-Risiko-Bilanz von Hormonen bei jüngeren Frauen pauschal für positiv erklärt, will nicht aufklären. Mit dieser Behauptung soll ein Terrain abgesteckt werden, in dem die Hormontherapie wieder bedenkenlos propagiert werden kann. Dies mag gynäkologische Meinungsbildner erleichtern, Frauen sicher nicht.

(R = randomisierte Studie)

- R 1 Writing Group for the WHI Investigators: JAMA 2002; **288**: 321-33
- 2 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe et al.: Dt. Ärztbl. 2000; **97**: A2512-3
- 3 HEMMINKI, E.: Health Policy 2004; **69**: 283-91
- 4 TORIOLA, A.T., COLDITZ, G.A.: Breast Cancer Res. Treat. 2013; **138**: 665-73
- 5 ANTOINE, C. et al.: Climacteric 2014; **17**: 116-32
- 6 AMEYE, L. et al.: Maturitas 2014; **79**: 287-91
- 7 ANTOINE, C. et al.: Maturitas 2016; **84**: 81-8

- 8 International Menopause Society: Presseerklärung vom 21. Mai 2012; <http://www.a-turl.de/?k=ebes>
- 9 MANSON, J.E., KAUNITZ, A.M.: N. Engl. J. Med. 2016; **374**: 803-6
- 10 DE VILLIERS, T.J. et al.: Maturitas 2013; **74**: 391-92
- 11 NICE: „NICE issues first guideline on menopause to stop women suffering in silence“, Presseerklärung vom 12. Nov. 2015; <http://www.a-turl.de/?k=irte>
- 12 NICE: Menopause. Full guideline, 12. Nov. 2015; <http://www.a-turl.de/?k=ooga>
- 13 PHILLIPS, L.S., LANGER, R.D.: Fertil. Steril. 2005; **83**: 558-66
- R 14 MANSON, J.E. et al.: JAMA 2013; **310**: 1353-68
- R 15 HARMAN, S.M. et al.: Ann. Intern. Med. 2014; **161**: 249-60
- R 16 HODIS, H.N. et al.: N. Engl. J. Med. 2016; **374**: 1221-31
- R 17 SCHIERBECK, L.L. et al.: BMJ 2012; **345**: e6409 (11 Seiten)
- 18 MANSON, J.E., BASSUK, S.S.: Am. J. Epidemiol. 2007; **166**: 511-7
- 19 Berufsverband der Frauenärzte et al.: Presseerklärung vom 4. Mai 2016; <http://www.a-turl.de/?k=ulzf>
- 20 MHRA: UK Public Assessment Report. Hormone-replacement therapy: safety update, Sept. 2007; <http://www.a-turl.de/?k=hldi>
- 21 DKFZ: Presseerklärung vom 18. Jan. 2011; <http://www.a-turl.de/?k=iepg>

© 2016 arznei-telegramm