DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 41, S. 85; Ausgabe 11 / 2007

„Hormonersatz-Therapie" nach der Menopause und die so genannte „Timing-Hypothese"

Vor einem Jahr haben wir in einem Leitartikel über den (vor-)letzten Stand der Debatte zur „Hormonersatz-Therapie" („HRT") berichtet (1). Alle in diesem Artikel gegebenen Empfehlungen sind auch jetzt noch gültig, jedoch wurden in der Zwischenzeit weitere Ergebnisse der oft zitierten Women's Health Initiative (WHI)-Studien veröffentlicht, deren Besprechung sich lohnt.

Zur Erinnerung: Die umfangreiche WHI-Studie zur Wirksamkeit von „HRT" wurde aus US-Steuergeldern finanziert und sollte die Frage klären, ob eine Östrogen- oder Östrogen/Gestagen-Einnahme nach der Menopause vor kardiovaskulären Komplikationen schützt, was aus manchen Tierversuchen und epidemiologischen Studien geschlossen worden war. Es war eine Studie mit Frauen jenseits des Alters, in dem die stärksten klimakterischen Beschwerden auftreten, die durch Einnahme von Östrogenen deutlich gebessert werden können. Die Frauen dieser prospektiven, doppeltblinden, randomisierten WHI-Studie nahmen konjugierte Östrogene mit oder ohne Medroxyprogesteron-Azetat (letzteres nach früherer Hysterektomie) oder aber Plazebo ein. Sie waren zwischen 50 und 79 Jahre alt (im Mittel ca. 65 Jahre). Der Studienarm mit Östrogen/Gestagen-Therapie wurde nach etwas mehr als fünf Jahren wegen einer erhöhten Inzidenz von Brustkrebs bei ebenfalls erhöhter Inzidenz von Herzinfarkten und Schlaganfällen vorzeitig abgebrochen. Der Studienarm mit Östrogen allein wurde nach knapp sieben Jahren wegen eines erhöhten Schlaganfall-Risikos abgebrochen.

Die Autoren der WHI-Studie veröffentlichten im April dieses Jahres (2) eine nachträglich geplante Analyse der kardiovaskulären Ereignisse unter Verum oder Plazebo und zwar getrennt für die Altersgruppen 50 bis 59 Jahre bei Beginn der Studie (Gruppe A), 60-69 Jahre (Gruppe B) und 70-79 Jahre (Gruppe C). Eine andere Auswertung geschah getrennt für Frauen, die bei Studienbeginn 10 Jahre, 10-19 Jahre bzw. > 20 Jahre jenseits der Menopause waren.

Hier interessieren in erster Linie die Ergebnisse bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren (Gruppe A), da es diese Gruppe ist, die heute fast ausschließlich mit Östrogenen mit oder ohne Gestagenen wegen klimakterischer Beschwerden behandelt wird. Leider wurden keine Ergebnisse der Frauen zwischen 50 und 55 Jahren vorgelegt, da die statistische „Power" der Daten dieser Untergruppe gering war.

Bei Frauen der Altersgruppe A war unter Östrogen/Gestagen das Risiko für KHK im Vergleich mit Plazebo mit 0,22 vs. 0,17 pro 10 000 Frauenjahre und das von Schlaganfällen mit 0,15 vs. 0,10 Ereignissen pro 10 000 Frauenjahre erhöht. Die Gesamtletalität war mit 0,21 vs. 0,30 Todesfällen pro 10 000 Frauenjahre niedriger als unter Plazebo. Diese Unterschiede waren nicht signifikant (s. Abb. 1).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Bei Frauen der Altersgruppe A war unter Östrogen allein (Frauen mit Hysterektomie) das KHK-Risiko im Vergleich mit Plazebo mit 0,17 vs. 0,27 Ereignissen pro 10 000 Jahre niedriger und das Schlaganfallrisiko mit 0,15 vs. 0,17 Ereignissen pro 10 000 Jahre fast identisch mit Plazebo. Die Gesamtletalität war mit 0,28 vs. 0,38 Todesfällen pro 10 000 Frauenjahre ebenfalls niedriger. Auch diese Unterschiede sind nicht signifikant, u.a. weil die Zahl der Studienteilnehmerinnen, die nur Östrogene einnahmen, kleiner war als die der Östrogen/Gestagen-Gruppe. In der Arbeit von Rossouw et al. (2) sind die hier besprochenen Ereigniszahlen denen für die Altersgruppen B und C gegenübergestellt (s. Abb. 1). Generell nehmen mit zunehmendem Alter alle Risiken absolut zu. Das Relative Risiko der „HRT" ist besonders für Schlaganfall erhöht, steigt aber auch für KHK, besonders in Gruppe C unter kombinierter „HRT", so stark an, dass es in dieser Gruppe signifikant wird.

Hieraus ergibt sich, dass auch bei relativ jungen postmenopausalen Frauen eine kombinierte Therapie mit konjugierten Stutenharn-Östrogenen plus Medroxyprogesteron kardiovaskuläre Ereignisse vermehrt. Östrogen allein könnte protektiv sein. Rossouw et al. (2) und H. Roberts (3) konstruieren aus diesen Ergebnissen eine „Timing-Hypothese", die besagt, dass eine postmenopausale Östrogen-Therapie bei relativ jungen Frauen ohne Arteriosklerose durch günstige Effekte auf Gefäßmuskulatur und -endothel sowie den Lipidstoffwechsel die Entstehung der Arteriosklerose verhindern oder retardieren und kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren könnte. Im Gegensatz dazu könnten bei schon vorhandenen Gefäßveränderungen, u.a. durch prothombotische Effekte, Komplikationen provoziert werden. Die Wahrscheinlichkeit hierfür ist mit steigendem Alter größer. Die negativen Ergebnisse der HERS-Studien zur Sekundärprophylaxe von Ereignissen bei Frauen mit KHK mittels „HRT" (4) stützen diese Annahme.

Die „Timing-Hypothese", die jetzt in vieler Munde ist, wurde von den Leitern der WHI-Studien schon früh konzipiert. Denn sehr bald nachdem die relativ günstigen Ergebnisse für jüngere Frauen, die nach Hysterektomie nur Östrogene eingenommen hatten, bekannt wurden, wurde die „ancillary" WHI-CACS-Studie auf den Weg geschickt (5): Bei 1064 Frauen im Alter von 50-59 Jahren, die konjugierte Östrogene oder Plazebo eingenommen hatten, wurde im Mittel 1,3 Jahre nach Beendigung der Östrogeneinnahme im Rahmen der WHI-Studie der Kalkgehalt der Koronararterien als Surrogatparameter der KHK mittels Computertomografie gemessen. Es ergab sich, dass der koronare Kalkgehalt unter Einnahme von Östrogen hochsignifikant geringer war als unter Plazebo. Am deutlichsten waren die Unterschiede zu Plazebo bei Frauen, deren Compliance bei der Einnahme des Östrogens besonders gut war. Diese Ergebnisse wurden in einem begleitenden Editorial des N. Engl. J. Med. freudig kommentiert (6). Dessen Autoren gehören offenbar zu jenen, die „es schon immer gewusst haben". Andere Autoren sehen die Bedeutung der WHI-CACS-Studie aus methodischen Gründen allerdings sehr kritisch (7).

Fazit: Neuere Ergebnisse der WHI-Studien sprechen dafür, dass ein früher postmenopausaler Beginn einer Einnahme konjugierter Östrogene, d.h. bei Frauen mit Hysterektomie, einen positiven Effekt hinsichtlich Entwicklung von KHK und Schlaganfall haben könnte. Das trifft nach den vorliegenden Daten aber nicht auf die Kombination konjugierter Östrogene mit Medroxyprogesteron zu. Bei älteren Frauen, führt die „HRT" häufiger zu kardiovaskulären Komplikationen. Aus diesen Befunden wurde eine so genannte Timing-Hypothese konstruiert. Unter Berücksichtigung aller Risiken und Vorteile

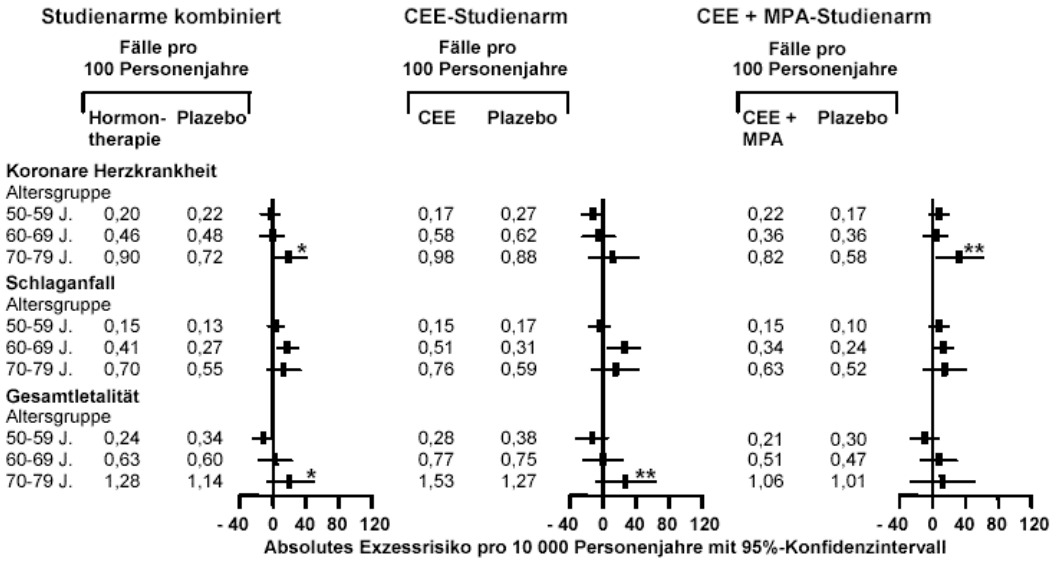
Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

einer „HRT" ändert das nichts an der zur Zeit geltenden Empfehlung (1), Östrogene und Östrogene/Gestagene nur bei erheblichen klimakterischen Beschwerden anzuwenden, diese Behandlung nach wenigen Jahren zu beenden und sie keinesfalls zu Anti-Aging-Zwecken zu verordnen.

Literatur

1. AMB 2006, **40**, 57. Link zur Quelle
2. Rossouw, J.E., et al. (WHI = **W**omen's **H**ealth **I**nitiative): JAMA 2007, **297**, 1465. Link zur Quelle
3. Roberts, H.: BMJ 2007, **335**, 219. Link zur Quelle
4. AMB 2001, **35**, 17. Link zur Quelle
5. Manson, J.E., et al. (WHI and WHI-CACS = **W**omen's **H**ealth **I**nitiative – **C**oronary-**A**rtery **C**alcium **S**tudy): N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 2591. Link zur Quelle
6. Mendelsohn, M.E., und Karas, R.H.: N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 2639. Link zur Quelle
7. Hofbauer, C.L., et al.: N. Engl. J. Med. 2007, **357**, 1253. Link zur Quelle

Abbildung 1
„Hormonersatz-Therapie" in der WHI-Studie: Geschätztes absolutes Exzessrisiko pro 10 000 Personenjahre, gestaffelt nach Altersgruppen (Alter bei Beginn; nach 2)



CEE = konjugierte equine Östrogene; MPA = Medroxyprogesteron-Azetat; * = p = 0,03 verglichen mit der Altersgruppe 50-59 Jahre; ** = p = 0,02 verglichen mit der Altersgruppe 50-59 Jahre

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.