

# Hormonersatztherapie und Lebensqualität

## Fokussierte Auswertung der Ergebnisse der WISDOM-Studie

**Kombinierte Östrogen-Progesteron-Präparate können bei postmenopausalen Frauen viele Beschwerden lindern und so zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Arzt und Patientin müssen aber Notwendigkeit, Nutzen und Risiken der Behandlung sorgfältig abwägen.**

### BRITISH MEDICAL JOURNAL

In der randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden WISDOM-Studie (Women's international study of long duration oestrogen after the menopause) sollten die langfristigen Auswirkungen einer kombinierten Hormonersatztherapie (HRT) bei 22 300 Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren in Grossbritannien, Australien und Neuseeland über einen Zeitraum von zehn Jahren untersucht werden. Die Rekrutierung der Patientinnen begann 1999, endete jedoch bereits 2002, als die WISDOM-Studie vorzeitig geschlossen wurde, nachdem in einer Studie der Women's Health Initiative (WHI) die gesundheitlichen Risiken der kombinierten Hormonersatztherapie den Nutzen überwogen hatten.

Im Rahmen der WHI-Studie wurden nur geringfügige Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Hormonbehandlung beobachtet, sodass auch dieser potenziell positive Aspekt der HRT infrage gestellt war. Allerdings wurde die Lebensqualität der Patientinnen lediglich mit allgemeinen Fragebögen erfasst, sodass Verbesserungen des Wohlbefindens im Zusammenhang mit der Linderung postmenopau-

saler Beschwerden durch die HRT möglicherweise übersehen wurden.

### Methodik

In der WISDOM-Studie wurde ergänzend zur Evaluierung der klinischen Ergebnisse eine detaillierte Erhebung der Auswirkungen einer HRT sowohl auf das allgemeine gesundheitliche Wohlbefinden als auch auf die Lebensqualität im Zusammenhang mit postmenopausalen Symptomen vorgenommen. Amanda J. Welton und ihr Team präsentieren in ihrer Arbeit im «British Medical Journal» die Ergebnisse der WISDOM-Studie nach einem Untersuchungszeitraum von einem Jahr mit Fokus auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In die WISDOM-Studie waren 3721 postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus oder unvollständiger Hysterektomie aus Allgemeinarztpraxen in Grossbritannien, Australien und Neuseeland eingebunden, die zum Zeitpunkt der Randomisierung zwischen 50 und 69 Jahre alt waren. 1862 der Patientinnen erhielten ein Jahr lang täglich oral eine Kombination aus konjugiertem equinem Östrogen (0,625 mg) und Medroxyprogesteronacetat (2,5/5,0 mg), die anderen 1859 Teilnehmerinnen bekamen Plazebo.

Nach einem Jahr standen die Daten von 1043 Frauen der HRT- und von 1087 Frauen der Plazebogruppe zur Auswertung zur Verfügung. Das mittlere Alter dieser Teilnehmerinnen betrug zum Zeitpunkt der Randomisierung 63,8 Jahre.

Die Lebensqualität der Patientinnen wurde zu Studienbeginn und bei der Folgeuntersuchung nach einem Jahr mithilfe verschiedener Fragebögen untersucht. Die Lebensqualität im Zusammenhang mit der Postmenopause wurde mit dem Women's Health Questionnaire erhoben, der speziell zur Erfassung des

physischen und emotionalen Wohlbefindens von Frauen im mittleren Alter entwickelt wurde. Die Prävalenz individueller menopausaler Symptome im Zeitraum von vier Wochen vor der Befragung wurde anhand eines symptombezogenen Fragebogens ermittelt. Emotionale Veränderungen der Teilnehmerinnen im Untersuchungszeitraum erfasste das WISDOM-Team mit der Depressionsskala des Center for Epidemiologic Studies (CES-D). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem bewährten «European quality of life instrument» (EuroQL) erhoben. Auf einer visuellen Analogskala ordneten die Teilnehmerinnen ihre Gesamtlebensqualität auf einer einzigen Skala von 0 («könnte genauso gut tot sein») bis 100 («perfekte Lebensqualität») ihrem gefühlten Wert zu.

### Ergebnisse

Bei der Auswertung des Women's Health Questionnaire zeigten sich bei Teilnehmerinnen der HRT-Gruppe im Vergleich zu Plazebo in drei von neun Bereichen kleine, aber statistisch signifikante Verbesserungen. Positive Veränderungen wurden bei vasomotorischen Symptomen, sexuellen Funktionen und Schlafstörungen beobachtet.

Im Vergleich zur Plazebogruppe berichteten signifikant weniger Frauen der HRT-Gruppe über Hitzewallungen, Nachtschweiss, Gelenk- und Muskelschmerzen, Schlaflosigkeit und Scheidentrockenheit. Allerdings klagten mehr Frauen unter der Hormonersatztherapie über druckempfindliche Brüste und vaginalen Ausfluss als unter Plazebo.

Zu Studienbeginn litten 30 Prozent der Frauen aus der HRT- und 29 Prozent der Plazebogruppe unter Hitzewallungen,

## Merksatz

- Hinsichtlich der Auswirkungen auf die Lebensqualität wurden unter HRT kleine, aber signifikante positive Veränderungen bei vasomotorischen Symptomen, sexuellen Funktionen und Schlafstörungen beobachtet.

## KOMMENTAR

Johannes Bitzer,  
Universitätsspital Basel

### Was bedeutet dies für die Praxis?



Nachteil liegt darin, dass sich auch in dieser Studie die meisten Frauen in der «späten Postmenopause» befanden, also die HRT einige Jahre nach der Menopause begonnen wurde.

Verglichen wurde eine kontinuierlich kombinierte HRT mit 0,625 mg konjugierten equinen Östrogenen plus 2,5/5,0 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) mit Placebo.

Die Ergebnisse zeigen, dass je ausgeprägter die klimakterischen Beschwerden bei den Frauen in dieser Altersgruppe sind, desto mehr verbessert sich ihre Lebensqualität unter einer HRT. Die wichtigsten betroffenen Bereiche sind dabei vasomotorische Symptome, sexuelle Funktionsstörungen, Muskel- und Gelenksbeschwerden sowie Schlafstörungen. Negative Effekte der HRT sind Brustspannen und vaginaler Ausfluss. Gleichzeitig wird deutlich, dass depressive Symptome und weiterreichende Aspekte der Lebensqualität, wie sie in einem generischen Fragebogen erfasst wurden, nicht wesentlich beeinflusst werden.

Die Studie bestätigt die praktisch-klinischen Erfahrungen, dass sich menopausenspezifische Symptome unter einer HRT signifikant verbessern. Der Einfluss auf die allgemeine Lebensqualität hängt dabei von der Intensität der Beschwerden und der subjektiven Bedeutung der Symptome für den Alltag der individuellen Patientin ab. In einem generischen Instrument zur Lebensqualität mit Selbsteinschätzung von Dimensionen der Gesundheit können diese praktisch durchaus wichtigen individuellen Effekte statistisch nicht nachgewiesen werden. ■

Die WISDOM-Studie weist einige wichtige positive Merkmale auf, welche ihre Ergebnisse besonders relevant erscheinen lassen:

Es handelt sich um eine grosse (22 300 Frauen) Studie, und die Untersuchung wurde bei Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren durchgeführt. Weiterhin handelt es sich um eine plazebokontrollierte Doppelblindstudie. Damit sind wichtige Voraussetzungen für eine gute externe Validität, also eine klinische Relevanz, gegeben, da hier Frauen untersucht wurden, die gewöhnlich von Gynäkologinnen und Gynäkologen bei Beschwerden eine Hormonersatztherapie erhalten. Ein weiterer wichtiger positiver Aspekt dieser Studie ist die Verwendung eines menopausenspezifischen Fragebogens, der mit krankheitsspezifischen Instrumenten (CES-D) und dem European Quality of Life Instrument kombiniert wird.

Der Nachteil der Studie liegt darin, dass sie entgegen der ursprünglich geplanten zehn Jahre Beobachtungszeit frühzeitig wegen der WHI-Ergebnisse abgebrochen wurde. Die Ergebnisse beziehen sich also im Wesentlichen auf eine einjährige Beobachtung. Ein weiterer wichtiger

nach einem Jahr waren es noch 9 Prozent unter HRT und 25 Prozent bei Placebo. Die Behandlungsunterschiede zwischen HRT und Placebo waren im Hinblick auf Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche bei Frauen mit starken Beschwerden bei Studienbeginn besonders ausgeprägt. Somit profitierten Frauen mit den heftigsten Ausgangsbeschwerden am meisten von der Hormonbehandlung. Behandlungsbedingte Verbesserungen bei Gelenk- und Muskelschmerzen, Schlaflosigkeit, Scheidentrockenheit, Druckempfindlichkeit der Brust und Vaginalausfluss standen nicht in Verbindung mit den vasomotorischen Ausgangssymptomen.

Bei anderen menopausalen Beschwerden und der Häufigkeit und Schwere von Depressionen sowie bei der gesundheits-

bezogenen Lebensqualität nach dem EuroQL und der Einordnung auf der visuellen Skala wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der HRT- und Placebogruppe festgestellt.

Beim ersten Jahrestreffen nahmen 290 Frauen (28%) der HRT- und 141 (13%) der Placebogruppe ihre Medikation nicht mehr ein. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Hormonersatztherapie waren Vaginalblutungen und Druckempfindlichkeit der Brust.

Insgesamt wurden Verbesserungen des Wohlbefindens durch die Hormonersatztherapie hauptsächlich im symptom-spezifischen Women's Health Questionnaire festgestellt, während in den allgemeinen Fragebögen keine signifikanten Veränderungen der Lebensqualität beobachtet werden konnten.

### Relevanz der Ergebnisse für Arzt und Patientin

Im Rahmen der WISDOM-Studie konnten vasomotorische Symptome, Schlafstörungen, Gelenk- und Muskelschmerzen sowie sexuelle Funktionen auch bei Frauen, die erst spät in der Postmenopause (Durchschnittsalter 63,8 Jahre) mit der Hormonersatztherapie begannen, signifikant verbessert werden.

Wenn Frauen lange nach der Menopause eine HRT in Erwägung ziehen, müssen sie das damit verbundene erhöhte Risiko für kardiale Ereignisse, venöse Thromboembolien und Brustkrebs gegen die möglicherweise verbesserte Lebensqualität abwägen. Auch sollte mit Nebenwirkungen wie Druckempfindlichkeit der Brust, vaginalem Ausfluss und Uterusblutungen gerechnet werden. Zudem waren in der WISDOM-Studie die Unterschiede in der Verbesserung der Lebensqualität zwischen beiden Gruppen gering. Bis auf die vasomotorischen Symptome wurden die meisten Faktoren, die zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beitragen, durch die Hormonersatztherapie nicht beeinflusst.

Die Literatur und zahlreiche Richtlinien stützen die Prämisse, dass Frauen mit schweren vasomotorischen Symptomen bezüglich ihrer Lebensqualität am meisten von einer Hormonersatztherapie profitieren. Und neue Daten belegen ein günstigeres Risikoprofil für jüngere Frauen, bei denen mit der HRT innerhalb weniger Jahre nach der Menopause begonnen wird.

Die Autoren erachten die geringe Teilnehmerzahl und die kurze Untersuchungsdauer aufgrund des vorzeitigen Abbruchs als Schwäche der WISDOM-Studie und raten zur vorsichtigen Interpretation ihrer Ergebnisse. ■

Welton Amanda J, Vickers Madge R et al.: Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: a1190. doi:10.1136/bmj.a1190

Interessenkonflikte: Zwei Autoren haben Gelder von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen erhalten, jedoch nicht im Zusammenhang mit dieser Studie.

Petra Stöltzing