

HRT heute: Wann? Welche?

Im vierten Jahr nach Bekanntwerden der beunruhigenden Studienergebnisse der Women's Health Initiative (WHI) wird eine Hormonsubstitution nur noch bei Frauen in den ersten Jahren nach der Menopause bei schweren klimakterischen Beschwerden empfohlen. Die transdermale Östrogenapplikation, gegebenenfalls kombiniert mit oralem natürlichem Progesteron, weist dabei das geringste Brustkrebs- und kardiovaskuläre Risiko auf, so die Überzeugung der Autoren aus Genf und Lausanne.

Noch heute, im vierten Jahr nach Bekanntwerden der ersten WHI-Ergebnisse (1), besteht in der Ärzteschaft Unsicherheit bezüglich der komplexen Wechselwirkungen zwischen Menopause, einer Hormonsubstitution und den jeweiligen Risiken insbesondere für Brustkrebs und kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Frauen, welche, häufig aufgeschreckt durch Medienberichte, sozusagen über Nacht ihre Behandlung abbrechen, fühlen sich mit ihren Symptomen und Ängsten allein gelassen, vor allem seitdem die Ärzte nur unsichere Angaben über Indikationen und optimale Therapieformen einer HRT machen können.

Aktuelle Fragen

In Zusammenhang mit neueren, feiner strukturierten Untersuchungen (2, 3) lassen sich zentrale Fragestellungen für die Praxis herauskristallisieren:

- Lassen sich die WHI-Studienergebnisse auf die allgemeine menopausale Patientinnenklientel anwenden, für die hierzulande eine HRT verordnet wurde/wird (bezüglich Alter, Vorerkrankungen)?
- Bezüglich des kardiovaskulären Risikos: Ist eine HRT zur Primärprävention tatsächlich ungeeignet?
- Hängen die kardiovaskulären und Mammakarzinomrisiken mit der Verabreichungsform und/oder dem Gestagentyp zusammen?
- Wie sollte bei der Indikationsstellung grundsätzlich vorgegangen werden?
- Welche Therapieform bietet den besten Nutzen?

Unbestritten ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand, so betonen die Autoren, die Wirksamkeit einer HRT bei vasomotorischen Symptomen. Für die aktuelle Bewertung der postmenopausalen HRT erscheint die Tatsache, dass alle Patienten in den grossen Studien, HERS und WHI, oral 0,625 mg konjugierte equine Östrogene (CEE) – bei intaktem Uterus –, kontinuierlich kombiniert mit 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) erhielten, sehr wichtig. Weitere HRT-Behandlungsarten, das heisst andere, in der Praxis häufig verwendete Applikationsarten und Gestagenkombinationen, wurden nicht untersucht.

Kenntnisstand zum kardiovaskulären Risiko

Schon in der 1993 angelaufenen HERS-Studie, welche den HRT-Effekt bei knapp 3000 Frauen mit bestätigter KHK untersuchte, zeigte sich, dass trotz verbessertem Lipidprofil im ersten Behandlungsjahr mehr Kreislaufergebnisse in der

Verum- als in der Placebogruppe eintraten (ein Trend, der sich nach vier Jahren umgekehrt hatte). Die Folgerung war, dass sich eine HRT zur kardialen Sekundärprävention nicht eignet.

In der folgenden WHI-Studie (1), welche unter anderem die HRT-Wirkung in der kardialen Primärprävention herausfinden sollte, wurden Frauen eingeschlossen, die durchschnittlich bereits zwölf Jahre in der Menopause waren. Der Östrogen-plus-Gestagen-Arm (bei Frauen mit intaktem Uterus) wurde wegen ungünstigem Nutzen-Risiko-Verhältnis im Verumarm respektive erhöhter Zahl an Mammakarzinomen (HR: 1,26; 95% KI 1–1,59) und kardiovaskulären Ereignissen (HR für KHK: 1,29; 95% KI 1,2–1,85; Thromboembolie: HR: 2,13; 95% KI 1,39–3,25) im Juli 2002 abgebrochen, trotz verringerter Zahl an Kolorektalkarzinomen und Hüftfrakturen. Die WHI-Teilstudie (2) mit der Östrogen-Monotherapie (bei hysterektomierten Frauen) wurde im März 2004 wegen erhöhter Zahl an Hirninsulten (HR: 1,39; 95% KI 1,1–1,77) im Verumarm abgebrochen. Bezüglich ischämischer Kardiopathien, Brust- und Dickdarmkrebs konnte kein signifikanter Effekt der HRT in dieser Teilstudie festgestellt werden.

Diskussionspunkt Alter für eine HRT-Indikation

In der Analyse fällt auf, dass die Studienteilnehmerinnen sich altersmässig sehr von den Frauen unterscheiden, die in der

Diskussion um das optimale Progesteron

Das endogene Progesteron, welches u.a. im Eierstock der prämenopausalen Frau gebildet wird, unterliegt bei oraler Verabreichung einem raschen hepatischen und intestinalen Abbauprozess. Wegen seiner geringen Bioverfügbarkeit wurden synthetische Derivate bzw. synthetische Gestagene entwickelt, z.B. als MPA und Norgestrel, zur oralen Einnahme. Diese werden in Zusammenhang mit einer kombinierten HRT aktuell aber für ein erhöhtes Brustkrebs- und kardiovaskuläres Risiko verantwortlich gemacht.

Beim sogenannten mikronisierten Progesteron, bei dem das endogene Molekül durch einen Pflanzenwirkstoff ausgetauscht und dieses gewonnene Molekül durch den Prozess der Mikronisierung in kleinste Kristalle gespalten wird, ist die Verfügbarkeit erhöht, das heisst die Aufnahme des Hormons im Verdauungsapparat verbessert. Mit diesem Progesteron (in einer kombinierten HRT) wurde bisher kein erhöhtes Risiko beobachtet.

Schweiz in der Alltagspraxis eine HRT verordnet bekommen: Hierzulande gehören dazu vor allem Frauen kurz nach Beginn der Menopause mit klimakterischen Beschwerden; in den Studien dagegen hatte die Menopause bei mehr als 84% der Patientinnen bereits vor mehr als fünf Jahren eingesetzt (Durchschnittsalter bei Beginn der Studie: 63 Jahre). Zudem litten fast 8% der Studienteilnehmerinnen unter einer Herzkrankheit, über ein Drittel unter arterieller Hypertonie, ein Viertel wurde mit Statinen oder ASS behandelt.

Vorläufige Ergebnisse neuerer Studien ergaben, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der HRT vom Alter der Patientinnen abhängt. Möglicherweise führen die in der HRT eingesetzten Östrogene bei älteren Patientinnen zu einer Destabilisierung der atheromatösen Plaques, während sie bei jüngeren Frauen das Auftreten von Plaques geradezu hinauschieben (4).

Aktueller Kenntnisstand zum Mammakarzinomrisiko

Während sich in dem Östrogen-plus-Gestagen-Arm der WHI-Studie eine Zunahme des Brustkrebsrisikos abzeichnete, war in der Teilstudie mit der Östrogen-Monotherapie sogar eine leichte (nicht signifikante) Abnahme zu verzeichnen. Seitdem wird die Wirkung des Gestagentyps untersucht.

Eine 2005 publizierte Metaanalyse (5) untersuchte alle bis 2003 publizierten HRT-Studien hinsichtlich der Östrogen- und der Östrogen-plus-Gestagen-Wirkung auf das Brustkrebsrisiko. Sie bestätigte die Ergebnisse der WHI für beide Therapiegruppen. Die 2004 publizierte französische E3N-Studie (3) analysierte das Brustkrebsrisiko bei rund 54 500 Frauen in der frühen Menopause (mittleres Alter: 52,8 Jahre): Grundsätzlich war bei den hormonell behandelten Frauen im Gegensatz zur Kontrollgruppe ein leichter Anstieg des Brustkrebsrisikos zu beobachten (RR: 1,2; 95% KI 1,1–1,4). Allerdings fielen deutliche Unterschiede auf: Das Risiko stieg signifikant unter der Kombination Östrogen plus Gestagen, wenn auch gering (RR: 1,3; 95% KI 1,1–1,5). Dabei waren vor allem Frauen betroffen, die ein synthetisches Gestagen bekommen hatten (der Grossteil, zirka 67 000); dieje-

nigen, die die Kombination mit mikronisiertem Progesteron erhielten, hatten sogar ein verringertes Risiko (RR: 0,9; 95% KI 0,7–1,2). Die Nachuntersuchungen dieser Studie besagten, dass allein die kombinierte HRT aus Östrogenen plus mikronisiertem Progesteron keinen Anstieg des Brustkrebsrisikos bewirkte.

Diskussionspunkt HRT-Behandlungsart

Aufgrund dieser Erkenntnisse wird nach der günstigsten, das heisst für das Herzkreislauf-System und den Brustkrebsrisikoärmsten, HRT-Kombination gesucht. Die Östrogenapplikation als auch der Gestagentyp stehen dabei im Zentrum des Interesses.

In der laufenden KEEPS-Studie (Kronos Early Estrogen Prevention Study) wird CEE (0,45 mg) gegen transdermales Östradiol (0,5 µg), kombiniert mit mikronisiertem Progesteron, untersucht, und zwar in Bezug auf HRT-induzierte Veränderungen auf Zwischenmarker des Atherosklerosefortschritts bei jüngeren Frauen.

Die ESTHER-Studie analysiert Risiken für venöse Thromboembolien. Im Vorfeld der Studie wurden Risikosituationen für eine Thromboembolie erkannt; zu denen gehören wahrscheinlich

- oral verabreichtes Östrogen
- Gestagene vom Typ Nor-Pregnan (Norethisteron oder Promegestonacetat)
- ein vorbestehende Thromboembolierisiko.

Die jüngeren Studien tendieren dazu, eher die Gestagene als die Östrogene für das Brustkrebsrisiko verantwortlich zu machen und untersuchen diese Hypothese.

Schlussfolgerungen der Autoren

- Die WHI-Studienergebnisse lassen sich nicht auf die typische HRT-Klientel in der Schweiz übertragen, da diese deutlich jünger (in der frühen Menopause) und (Herz-Kreislauf-)gesünder ist.
- Nach einer unbedingt erforderlichen individuellen Nutzen-Risiko-Analyse sollten Frauen in der frühen Menopause, die unter klimakterischen Symptomen leiden, eine HRT erhalten, wie beschrieben.
- Das Risiko einer Thromboembolie

kann durch die nicht orale Gabe von E2, das Brustkrebsrisiko durch Gabe von mikronisiertem Progesteron deutlich gesenkt bis vermieden werden.

- Favorisiert wird die Gabe von transdermal appliziertem Östrogen, gegebenenfalls mit mikronisiertem, oral verabreichtem Progesteron.
- Die HRT ist weder zur kardiovaskulären Primär- noch zur Sekundärprävention geeignet. ■

Bärbel Hirrlle

Quelle:

Reuse, C., Fraise, T., Luzuy, F., de Ziegler, D.: Ménopause: Où sommes-nous trois ans après la WHI? La Revue Médicale Suisse 2006; 53: 467–475.

Referenzquellen:

1. Fletcher, S.W., Colditz, G.A. et al. (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators): Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled Trial. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321–333.
2. The Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004; 291: 1701–1712.
3. Fournier, A.; Berrino, F.; Riboli, E.; Avenel, V.; Clavel-Chapelon, F.: Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int. J. Cancer 2005; 114: 448–454.
4. Lobo, R.A.: Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women. Results from 2 large clinical trials. Arch Intern Med. 2004; 164: 482–484.
5. Shah, N.R. et al.: Postmenopausal hormone therapy and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Menopause 2005; 12: 668–678.