

Erneut "Entwarnung" Für postmenopausale Hormone – Was ist dran?

Nach dem vorzeitigen Abbruch der WHI-Studie (1) wegen negativer Nutzen-Schaden-Bilanz der postmenopausalen Hormontherapie vor 15 Jahren hat es an Versuchen, die Ergebnisse umzudeuten und die Hormone zu rehabilitieren, nicht gefehlt. Seit Langem etwa wird ohne hinreichende Datenbasis die so genannte Timing-Hypothese, nach der die schädlichen Effekte der Hormone für jüngere Frauen nahe der Menopause nicht gelten sollen, gegen die WHI-Studie ins Feld geführt – allen voran übrigens auch aus den Reihen der WHI-Autoren selbst (a-t 2007; 38: 65-8; 2012; 43: 92-3 und 2016; 47: 53-4).

Aktuell wird erneut und mit großem Medienecho (2,3) Entwarnung gegeben. „Hormonersatztherapie sicher rehabilitiert“, wird der Präsident der Deutschen Menopause Gesellschaft zitiert (3). Anlass ist eine Nachauswertung der WHI-Studie, die einen Zeitraum von 18 Jahren seit Studienbeginn und von 12,5 Jahren seit Abbruch des Studienarms zur kombinierten Östrogen-Gestagen-Einnahme überblickt. Danach unterscheidet sich die Gesamtsterblichkeit unter Hormonen nicht von der unter Placebo. Auch hinsichtlich kardiovaskulärer Sterblichkeit und Krebssterblichkeit insgesamt findet sich kein Unterschied (4). Diese Ergebnisse, so erfreulich sie sind, sind aber im Grunde nicht wirklich neu: Auch bei Studienabbruch (1) und in früheren Nachauswertungen (5,6) war die Gesamtsterblichkeit nicht erhöht. Anders jedoch die Brustkrebssterblichkeit: Die Daten zur Hormonkombination belegen nicht nur ein erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, sondern deuten auch auf einen Anstieg des krankheitsbedingten Sterberisikos hin. In einer früheren Nachauswertung zur kombinierten Einnahme von Östrogen und Gestagen nimmt die Brustkrebssterblichkeit unter Verum grenzwertig signifikant zu (Hazard Ratio (HR) 1,96; 95% Konfidenzintervall (CI) 1,00-4,04; $p = 0,049$) (7), in der aktuellen Auswertung besteht hier nach wie vor ein Trend (HR 1,44; 95% CI 0,97-2,15; $p = 0,07$) (4).

Die verlässlichsten Daten der WHI-Studie sind ohnehin die bei Abschluss der randomisierten Phase. Alle Ergebnisse in der Folgezeit sind mit sehr viel mehr Unsicherheit behaftet. Wie sich beispielsweise die Risikobefunde und die Entblindung der Gruppenzugehörigkeit nach dem vorzeitigen Stopp auf das gesundheitsbezogene Verhalten der teilnehmenden Frauen und damit indirekt auch auf ihr Sterberisiko ausgewirkt haben, ist unbekannt. Die unter Einnahme der Hormonkombination vermehrt aufgetretenen Thromboembolien, Herzinfarkte, Schlaganfälle, Brustkrebs- und operationsbedürftigen Gallenblasenerkrankungen bleiben schwerwiegende Risiken für Anwenderinnen, auch wenn sich eine Auswirkung auf die Gesamtsterblichkeit nicht nachweisen lässt. Für diesen Endpunkt war die Studie nicht primär ausgelegt und trotz ihrer Größe möglicherweise nicht ausreichend gepowert. Zur Bilanzierung von Nutzen und Schaden der Hormontherapie wurde in der WHI-Studie ein so genannter Global Index definiert, in den – als durch Hormone potenziell positiv oder negativ beeinflusste schwerwiegende Ereignisse – Brustkrebs, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Lungenembolie, Endometriumkarzinom, Darmkrebs, Hüftfraktur und Tod wegen anderer Ursachen einfließen. Laut Originalpublikation wurde der Index gewählt, weil den Studienautoren die Gesamtsterblichkeit als „zu insensitiv“ erschien (1). Der Global Index weist nicht nur bei Studienabbruch (1), sondern auch noch drei Jahre

später, und nachdem 96% der Frauen die Einnahme beendet hatten, auf ein Überwiegen des Schadens hin (HR 1,12; 95% CI 1,03-1,21) (5).*

Von einer Trendwende, den die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Hormone und Stoffwechsel kürzlich ausgerufen hat (8), kann also, was die Datenbasis der Hormontherapie angeht, keine Rede sein. An der Nutzen-Schaden-Bilanz ändert die aktuelle WHI-Publikation nichts. Frauen, die wegen ausgeprägter Wechseljahresbeschwerden Sexualhormone einnehmen wollen, stehen weiterhin vor einer schwierigen Entscheidung. Sie müssen den Vorteil einer symptomatischen Linderung beschwerlicher, aber nicht bedrohlicher Befindlichkeitsstörungen gegen das erhöhte Risiko schwerwiegender, potenziell lebensbedrohlicher Schädigungen abwägen. Fällt die Entscheidung für die Therapie, sollten die Hormone so kurz wie möglich und in möglichst niedriger Dosierung angewendet werden, –Red.
(R = randomisierte Studie)

R 1 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: JAMA 2002; 288: 321-33

2 SMYTH, C.: The Times vom 13. Sept. 2017; <http://www.a-turl.de/?k=eutk>
(kostenlose Registrierung erforderlich)

3 SPIEGEL ONLINE vom 13. Sept. 2017; <http://www.a-turl.de/?k=erzo>

R 4 MANSON, J.E. et al.: JAMA 2017; 318: 927-38

R 5 HEISS, G. et al.: JAMA 2008; 299: 1036-45

R 6 MANSON, J.E. et al.: JAMA 2013; 310: 1353-68

R 7 CHLEBOWSKI, R.T. et al.: JAMA 2010; 304: 1684-92

8 Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Hormone und Stoffwechsel:
Pressemitteilung vom 24. Aug. 2017; <http://www.a-turl.de/?k=utli>

* Die Risikobilanz von Östrogenen allein fällt etwas günstiger aus (6). Sie kommen aber nur für eine Minderheit der Frauen ohne Gebärmutter in Betracht.
Arznei-Telegramm (September 2017)