

## **Stellungnahme zu den Ergebnissen der WHI-Studie**

### **Herbert Kuhl und Wilhelm Braendle (Deutsche Menopause Gesellschaft)**

Die am 31. Mai 2002 beendete randomisierte Doppelblind-Studie der Women's Health Initiative (WHI) hatte primär das Ziel, das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen, Brust- und Dickdarmkrebs sowie Knochenfrakturen bei postmenopausalen Frauen unter einer längerfristigen kontinuierlich-kombinierten Therapie mit 0,625 mg konjugierten equinen Östrogenen und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (CEE/MPA) zu untersuchen. Die Aufnahme der Frauen in die Studie begann 1993. Obwohl geplant war, die Studie bis zum März 2005 durchzuführen, um eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 8,5 Jahren zu erreichen, wurde sie vorzeitig nach durchschnittlich 5,2 Jahren beendet. Insgesamt begannen 8506 Frauen mit der Einnahme von CEE/MPA und 8102 mit dem Placebo (PL). Die Drop-out-Rate betrug in der CEE/MPA-Gruppe 42% (vor allem wegen Blutungen), in der PL-Gruppe 38%.

Außerdem wurde eine dritte Gruppe von 10.739 hysterektomierten Frauen mit 0,625 mg CEE (ohne Gestagen) behandelt. Da hier anscheinend die Zwischenergebnisse ein günstigeres Bild ergeben, wurde dieser Studienarm nicht vorzeitig beendet, sondern läuft planmäßig bis 2005 weiter.

Begründet wurde der Studienabbruch damit, dass eine Zwischenauswertung ein ungünstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis ergeben habe, insbesondere wegen der zusätzlich diagnostizierten Mammakarzinome bei den Frauen, die mit CEE/MPA behandelt wurden. Diese Entscheidung verwundert deswegen, weil seit der Publikation der großen Re-Analyse 1997 allgemein bekannt war, dass unter einer langfristigen Hormonsubstitution die Zahl der Mammakarzinom-Diagnosen zunimmt [1].

Darüber hinaus ist die Aussagekraft dieser Studie zur primären Prävention von koronaren Herzerkrankungen (KHK) doch etwas fragwürdig, wenn das Alter der beteiligten Frauen zu Beginn der Studie zwischen 50 und 79 Jahren liegt (Durchschnittsalter 63,3 Jahre), wobei 33% zwischen 50 und 59, 45% zwischen 60 und 69 sowie 21% zwischen 70 und 79 Jahre alt waren. Es ist anzunehmen, dass bei einem relativ hohen Anteil dieser Frauen bereits eine Atherosklerose bestanden hat. Dies erklärt die bei vielen Frauen in entsprechender Weise belastete Anamnese: Herzinfarkt (1,7%), Schlaganfall (0,8%), thromboembolische Erkrankung (0,9%), Bypassoperation oder Angioplastie (1,3%), Angina (2,8%), Diabetes mellitus (4,4%), Bluthochdruck (36%), Hypercholesterinämie (12,7%). Insgesamt wurden 6,9% der Frauen mit Statinen und 19% mit Aspirin behandelt. Bei insgesamt 16% der Frauen war in der Familie ein Brustkrebsfall aufgetreten.

## Ergebnisse und Kommentar

*Mortalität:* Die Mortalität war in der CEE/MPA-Gruppe nicht erhöht (relatives Risiko 0,98).

*Mammakarzinom:* Während es hinsichtlich des Carcinoma in situ keinen Unterschied gab, betrug das relative Risiko (Hazard ratio) des invasiven Mammakarzinoms 1,26, was anhand des 95% Vertrauensbereichs gerade signifikant war (95% VB: 1,00-1,59). Die Zunahme beim invasiven Mammakarzinom trat erst nach 4-jähriger Behandlung in Erscheinung. Insgesamt wurde unter CEE/MPA eine Häufigkeit der Mammakarzinomdiagnosen von jährlich 3,8 Fällen und in der PL-Gruppe von 3,0 pro 1000 Frauen errechnet. Auffällig ist der Befund, dass die Risikoerhöhung nur bei den Frauen auftrat, die vor der WHI-Studie mit Hormonen substituiert worden waren (26% der Teilnehmerinnen). Bei Frauen, die nie zuvor eine HRT angewandt hatten (74% der Teilnehmerinnen), war das relative Risiko mit 1,06 nicht erhöht. Dies deutet darauf hin, dass die Hormonsubstitution einen längeren Zeitraum als 4 Jahre benötigt, um einen nachweisbaren Effekt zu haben.

Eine höhere Zahl an Mammakarzinomdiagnosen unter der Hormonsubstitution war zu erwarten. In der großen Re-Analyse von 1997 wurde sogar eine Zunahme um 35% (relatives Risiko 1,35) gefunden, wobei das erhöhte Risiko innerhalb von 5 Jahren nach Absetzen wieder zurückging. Dabei waren die zusätzlichen Fälle weniger aggressiv, seltener metastasiert und hatten eine günstigere Prognose [1]. Diese Befunde, die durch andere Untersuchungen bestätigt wurden, sowie der in der WHI-Studie fehlende Effekt auf das Carcinoma in situ lassen den Schluß zu, dass die Hormonsubstitution bereits bestehende okkulte Tumoren im Wachstum beschleunigt, so dass sie in einem früheren Stadium diagnostiziert werden. Außerdem wäre eine Beobachtungszeit von 5,2 Jahren zu kurz, um als karzinogener Effekt, d.h. als Tumorinduktion durch CEE/MPA gedeutet werden zu können. Klinische sowie Primaten-Untersuchungen haben gezeigt, dass der kontinuierliche Zusatz von MPA den proliferativen Effekt des CEE auf das Brustdrüsenepithel nicht hemmt – wie immer wieder behauptet wurde – sondern steigert [2].

*Kolorektales Karzinom:* Das relative Risiko des kolorektalen Karzinoms betrug in der CEE/MPA-Gruppe 0,63 (95% VB: 0,43-0,92). Die Reduktion des Risikos um 37% stimmt mit den Ergebnissen anderer epidemiologischer Untersuchungen überein.

*Endometriumkarzinom:* Das relative Risiko lag bei 0,83 (95% VB: 0,47-1,47). Es war zu erwarten, dass der kontinuierliche Gestagenzusatz die estrogenabhängige Zunahme des Endometriumkarzinomrisikos verhindert.

*Kardiovaskuläre Erkrankungen:* Das relative Risiko der KHK, die überwiegend nicht-fatal waren, betrug unter CEE/MPA 1,29 (95% VB: 1,02-1,63). Die Mortalität wegen Herzinfarkt sowie die Inzidenz einer Bypassoperation oder Angioplastie waren in der CEE/MPA-Gruppe nicht erhöht. Insgesamt wurden jährlich 3,7 KHK pro 1000 Frauen unter CEE/MPA gegenüber 3,0 KHK pro 1000 Frauen unter PL diagnostiziert.

Aufgrund der Ergebnisse der HERS-Studie [3], in der postmenopausale Frauen mit Herzinfarkt oder anderen schweren Herzerkrankungen mit dem gleichen Präparat CEE/MPA oder PL behandelt worden waren, ist davon auszugehen, dass es sich auch in der WHI-Studie bei den betroffenen Patientinnen um Frauen mit bestehenden schweren Koronarerkrankungen handelt. Wie oben dargestellt, hatte ein großer Teil der an der WHI-Studie teilnehmenden Frauen eine belastete Anamnese, so dass es sich zumindest bei einem Teil der Frauen um eine sekundäre Prävention handelte. Inzwischen besteht Grund zu der Annahme (vor allem aufgrund von Erkenntnissen aus Primatenversuchen), dass eine Prävention von KHK durch Östrogene nur möglich ist, wenn noch keine fortgeschrittene Atherosklerose besteht. Deshalb wird empfohlen, möglichst rasch nach Eintreten des Östrogenmangels mit der Hormonsubstitution zu beginnen [4]. In einer Untersuchung mit postmenopausalen Frauen mit Hypercholesterinämie wurde gezeigt, dass 1 mg Estradiol (ohne Gestagen) die Entwicklung einer Atherosklerose in gleichem Maße verhindert wie ein Statin [5]. Auch niedrig dosierte konjugierte equine Estrogene scheinen bei alleiniger Anwendung einen günstigen Effekt zu haben [6].

An diesem Punkt stellt sich die Frage nach dem Gestagen. Bisher vorliegende Ergebnisse von Primatenversuchen haben gezeigt, dass MPA den protektiven Effekt der Östrogene hinsichtlich der Atherosklerose und der Vasodilatation aufheben kann [7,8]. Möglicherweise spielt hierbei der leichte glukokortikoide Effekt des MPA eine Rolle, der eine Hochregulierung des Thrombinrezeptors in der Arterienwand bewirkt [9]. Eine beim Menopause-Weltkongress 2002 in Berlin vorgestellte Zwischenauswertung der WHISP-Studie zur sekundären Prävention, bei der Frauen über 3 Monate nach einem Herzinfarkt mit einer Kombination von 1 mg Estradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat behandelt worden waren, zeigte keine Zunahme der kardiovaskulären Ereignisse, sondern sogar eine Tendenz zur Reduktion. Auch wenn die Behandlungsdauer zu kurz war, um definitive Aussagen zu treffen, deuten die Daten angesichts der Ergebnisse der HERS-Studie - bei der unter CEE/MPA die Rate der Herzinfarkte in den ersten 4 Monaten am höchsten war – darauf hin, dass es möglicherweise Unterschiede zwischen den verschiedenen HRT-Präparaten zumindest hinsichtlich der KHK-Prävention geben könnte. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass Norethisteron keine glukokortikoiden Eigenschaften hat und die Expression des Thrombinrezeptors nicht beeinflusst.

*Schlaganfall und venöse Thromboembolien:* In der CEE/MPA-Gruppe war betrug das relative Risiko des Schlaganfalls 1,41 (95% VB 1,07-1,85) und der venösen thromboembolischen Erkrankungen 2,11 (95% VB: 1,58-2,82). Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten bisheriger epidemiologischer Studien überein [6].

*Schenkelhalsfrakturen:* Unter der Behandlung mit CEE/MPA betrug das relative Risiko einer Schenkelhalsfraktur oder einer Wirbelkörperfraktur jeweils 0,66 (95% VB: 0,45-0,98), d.h., anders als unter der Behandlung mit Raloxifen war nicht nur das Risiko der Wirbelkörperfraktur, sondern auch das der Schenkelhalsfraktur um 34% reduziert. Die Ergebnisse stimmen mit den bisher vorliegenden epidemiologischen Daten überein.

### **Fazit**

1. Die Autoren interpretieren die Ergebnisse der WHI-Studie dahingehend, dass die kontinuierlich-kombinierte Behandlung mit 0,625 mg CEE und 2,5 mg MPA nicht zur primären Prävention von KHK geeignet sei. Hinsichtlich der Prävention der Osteoporose muss das Nutzen/Risiko-Verhältnis gegenüber den Vor- und Nachteilen alternativer Medikamente (z.B. Bisphosphonate) abgewogen werden.
2. Demgegenüber muss darauf hingewiesen werden, dass eine Hormonsubstitution in erster Linie zur Behandlung klimakterischer Beschwerden (Hitzewallungen, atrophische Erscheinungen usw.) verordnet wird. Dafür gibt es keine gleichwertigen Alternativen. Die Re-Analyse von 1997 hat bis zu einer Behandlungsdauer von 5 Jahren kein erhöhtes Mammakarzinomrisiko gefunden.
3. Als Definition der primären Prävention von KHK wurde in der WHI-Studie – entsprechend den kardiologischen Gepflogenheiten - die Verhinderung des Herzinfarkts angenommen. Aufgrund des hohen Durchschnittsalters und der bei vielen Frauen auffälligen Anamnese ist davon auszugehen, daß zahlreiche Patientinnen in die Studie aufgenommen wurden, die bereits erhebliche Gefäßschäden aufwiesen. Da der Herzinfarkt überwiegend im Zusammenhang mit einer fortgeschrittenen Atherosklerose auftritt, sollte die Prävention der Atherosklerose im Vordergrund stehen, die offensichtlich durch eine rechtzeitige Estrogensubstitution möglich ist.
4. Die Ergebnisse der WHI-Studie lassen sich – zumindest hinsichtlich der KHK – nicht auf die möglichen Wirkungen anderer Hormonsubstitutionspräparate übertragen. Allerdings fehlen für die meisten Östrogen/Gestagen-Kombinationen entsprechende Untersuchungen.

## Literatur

[1] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 350 (1997) 1047-1059.

[2] Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR et al.: Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84 (1999) 4559-4565.

[3] Hulley S, Grady D, Bush T et al.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280 (1998) 605-613.

[4] Clarkson TB: The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? *Int. J. Fertil.* 47 (2002) 61-68.

[5] Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA et al. : Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 135 (2001) 939-953.

[6] Grodstein F, Manson JA, Colditz GA et al.: A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann. Intern. Med.* 133 (2000) 933-941.

[7] Adams MR, Register TC, Golden DL et al.: Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17 (1997) 217-221.

[8] Miyagawa K, Rösch J, Stanczyk F et al.: Medroxyprogesterone interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. *Nature Med* 3 (1997) 324-327.

[9] Herkert O, Kuhl H, Sandow J et al.: Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression. Role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 104 (2001) 2826-2831.