

# Arzneimittel im Blickpunkt

## Nr. 27 / 2009

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns

Stand: September 2009

[Verordnungsberatung@kvb.de](mailto:Verordnungsberatung@kvb.de)  
[www.kvb.de](http://www.kvb.de) / Praxisinformationen

### ■ WHI und kein Ende – der lange Weg von Studien zu Leitlinien



Foto: iStockphoto.com

Kürzlich erschien eine nachträgliche Analyse der WHI Studie (**Women's Health Initiative**) zum Lungenkarzinom in der Postmenopause<sup>1</sup> sowie zeitgleich die erste deutschsprachige S3-Leitlinie zur Hormonersatztherapie<sup>2</sup>. Unser Arzneimittel im Blickpunkt fasst für Sie die neuesten Erkenntnisse zusammen.

#### Das Wichtigste im Überblick:

- Daten aus der Zeit nach Abschluss der WHI Studie wurden nun nach 2,4 Jahren nachträglich ausgewertet. Frauen, die während der Interventionsphase einer kombinierten Hormontherapie unterworfen waren, hatten dabei ein erhöhtes Risiko, an den Folgen eines Lungenkarzinoms zu sterben. Dieses Ergebnis fand sich allerdings nur für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom.
- Im September 2009 wurde die erste deutschsprachige S3-Leitlinie zur Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause veröffentlicht, die im Wortlaut eine deutliche Abkehr von der 2006 erschienenen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe bedeutet.<sup>3</sup>

#### Post-hoc-Analyse der WHI

WHI war eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppel-blind, multizentrische Studie an über 16 000 postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 79 Jahren. Diese erhielten entweder eine kombinierte Hormontherapie (0,625 mg konjugierte Östrogene + 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat) oder Placebo.<sup>4</sup> Nach durchschnittlich 5,6 Jahren Interventionsphase und 2,4 Jahren Nachbeobachtung wurde erneut eine post-hoc-Analyse durchgeführt. Bisher wurden bereits post-hoc Untersuchungen zur Häufung von Kolonkarzinom und Brustkrebs jeweils unter Östrogen-therapie allein und kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat publiziert.<sup>5</sup> Diese Auswertung untersuchte nun das Auftreten von und die Sterblichkeit unter Lungenkarzinomen allgemein und aufgedgliedert in kleinzellige und nicht-kleinzellige Lungenkrebsarten.

#### Ergebnisse:

Das Neuauftreten eines Lungenkarzinoms pro Jahr (Inzidenz) war zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich (Verum 0,16% versus Placebo 0,13%, hazard ratio [HR] = 1,23 [95% Konfidenzintervall [CI] 0,92-1,63, p = 0,16). Demgegenüber starben in der Gruppe mit kombinierter Hormontherapie signifikant mehr Frauen an Lungenkrebs als in der Placebogruppe (0,11% versus 0,06%, HR = 1,71 [CI = 1,16-2,52, p = 0,01]). Die erhöhte Sterblichkeit ging vorrangig auf Fälle von nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zurück. (0,09% versus 0,05%, HR = 1,87 [1,22-2,88, p = 0,004]). Die Patientinnen unter Hormontherapie, die ein Lungenkarzinom entwickelten, hatten weniger differenzierte und höhergradig metastasierte Tumoren als in dem Placeboarm. Bezüglich des kleinzelligen Karzinoms unterschieden sich sowohl Inzidenz als auch Sterblichkeit nicht von der Placebogruppe.

**Diskussion:**

Während sich beim Mammakarzinom gehäuft eine Überexpression von Östrogenrezeptor  $\alpha$  [ER- $\alpha$ ] findet, scheinen Adenokarzinome der Lunge vermehrt eine Expression von Östrogenrezeptor  $\beta$  [ER- $\beta$ ] aufzuweisen.<sup>6</sup> Ein Einfluss von Östrogenen auf das Wachstum von entsprechenden Tumoren ist somit denkbar. Daneben wird postuliert, dass Östrogene die Angiogenese der verschiedenen Neoplasien stimulieren könnten. Die Schwäche der besprochenen Analyse liegt sicherlich in der nachträglichen Auswertung von Daten, die hinsichtlich des hier interessierenden Parameters der Lungenkrebsinzidenz bzw. –sterblichkeit ursprünglich nicht geplant war. Zahlreiche Störgrößen wären möglich. So wurde nicht betrachtet, wie die Patientinnen jeweils nach Diagnosestellung weiterbehandelt wurden. Insofern besteht die Möglichkeit eines Zufallsbefunds. Die Stärke der Untersuchung wiederum liegt darin, dass es sich bei den zugrunde liegenden Daten um solche aus einer umfangreichen randomisierten, kontrollierten Studie handelt. Die Ergebnisse legen nahe, bei Risikopatientinnen, in der Regel Raucherinnen, abgesehen von den daneben bestehenden Einschränkungen (s.u.) von einer Hormontherapie in der Postmenopause abzusehen.

Vorgenannte Risikokonstellation hat keinen Eingang in die gerade erschienene **erste deutschsprachige S3-Leitlinie zur Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause** gefunden.

Diese im September erschienene Leitlinie stellt übersichtlich das bisherige Erkenntnismaterial zusammen und erleichtert eine Entscheidung anhand der individuell vorliegenden Risikokonstellation der Patientin. Wir haben im folgenden entsprechend der Systematik der S3-Leitlinie die Vor- und Nachteile einer Hormontherapie zusammengefasst.

Klimakteriumsbeschwerden:	3
Lebensqualität:	3
Harninkontinenz:	3
Rezidivierende Harnwegsinfekte:	3
Knochenfrakturen:	3
Koronare Herzkrankheit:	4
Schlaganfall:	5
Thromboembolien:	5
Hautalterung/Androgenisierungserscheinungen der Haut:	5
Gallenwegserkrankungen:	5
Kognition	5
Demenz:	6
Brustkrebs:	6
Endometriumkarzinom:	7
Ovarialkarzinom:	7
Kolorektalkarzinom:	7
Belegte Effekte der Hormontherapie (HT) nach S3-Leitlinie, Stand 09/09	8
Literatur:	<a href="http://www.kvb.de">www.kvb.de</a> **

\*\* Den Literaturnachweis finden Sie in der Online-Version unter [www.kvb.de](http://www.kvb.de) in der Rubrik Verordnung. Dort bieten wir Ihnen auch einen Link auf die erste deutschsprachige Leitlinie zur Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT).

Klimakteriumsbeschwerden: .....	4
Lebensqualität: .....	4

Harninkontinenz: .....	4
Rezidivierende Harnwegsinfekte: .....	4
Knochenfrakturen: .....	4
Koronare Herzkrankheit: .....	5
Schlaganfall: .....	6
Thromboembolien: .....	6
Hautalterung/Androgenisierungserscheinungen der Haut: .....	6
Gallenwegserkrankungen: .....	6
Kognition.....	6
Demenz: .....	7
Brustkrebs: .....	7
Endometriumkarzinom: .....	8
Ovarialkarzinom: .....	8
Kolorektalkarzinom:.....	8
Belegte Effekte der Hormontherapie (HT) nach S3-Leitlinie, Stand 09/09.....	9

### **Klimakteriumsbeschwerden:**

In der Vergangenheit wurden zahlreiche körperliche Beschwerden mit dem Übergang von Prä- zu Postmenopause in Verbindung gebracht, die mit dem Einsatz von Hormonen positiv beeinflusst werden sollten. So wurde u.a. eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Abmilderung von Depressionen, eine verbesserte Leistungsfähigkeit, auch im Hinblick auf Kognition und Verhinderung von Demenz, im Zusammenhang mit der Gabe von Hormonpräparaten vermutet. Einzig als gesichert gilt heute ein Zusammenhang von Hitzewallungen<sup>7</sup> und vaginaler Trockenheit mit der Umstellung des weiblichen Hormonhaushalts in der Menopause. Entsprechend kann mit der Gabe der vom Körper nicht mehr selbständig produzierten Hormone eine Behandlung von vasomotorischen Beschwerden (Hitzewallungen) und Vaginalatrophien wirksam erfolgen. Geeignet ist zur Umgehung von systemischen Wirkungen und Nebenwirkungen bei der Bekämpfung der vaginalen Trockenheit die lokale Applikation von möglichst niedrig dosierten Östrogenen.<sup>8</sup> Hierbei sollte jedoch bedacht werden, dass die Resorptionsquote von Östrogenen vaginal zehnfach höher ist als oral. Estriol lokal verabreicht soll die geringste Resorptionsquote aufweisen.<sup>7</sup> Schon 0,1 mg Östradiol pro Gramm Creme können systemisch relevante Plasmakonzentrationen erzielen.<sup>2</sup> Daneben konnte in einer Studie gezeigt werden, dass auch ein wirkstoffreies Gel zu ähnlich guten Resultaten in der Bekämpfung von vaginaler Trockenheit kam wie die lokale Anwendung von Östrogenen.<sup>9</sup>

### **Lebensqualität:**

Die Studien zur Verbesserung der Lebensqualität unter Hormontherapie haben unterschiedliche Instrumente zur Erfassung verwendet und sind zu widersprüchlichen Ergebnissen gekommen. Derzeit ist damit weder eine positive noch eine negative Beeinflussung der Lebensqualität durch eine Hormontherapie in der Menopause erwiesen.

### **Harninkontinenz:**

Durch eine orale, postmenopausale kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie wird die Gefahr der Entwicklung einer Inkontinenz erhöht<sup>10</sup> und eine bestehende Inkontinenz der Frau verschlechtert.<sup>11</sup> Die WHI kam zu demselben Ergebnis, auch für die Östrogen-Monotherapie.<sup>12</sup> Für eine transdermale oder lokal vaginale Östrogentherapie sind die Daten uneindeutig, so dass hierfür auch keine Indikation besteht.<sup>13</sup>

### **Rezidivierende Harnwegsinfekte:**

Die rekonstituierende Wirkung von Östrogen auf das Vaginalepithel<sup>14</sup> unterstützt die Ansiedelung von Döderlein-Keimen und dadurch eine Absenkung des vaginalen pH-Werts. Infolgedessen könnte es seltener zu bakteriellen Infekten der Vagina und aufgrund der direkten Nachbarschaft zur Harnröhre zu einer Verbesserung rezidivierender Harnwegsinfekte kommen. In allerdings nur zwei kleineren Studien konnte die lokale, vaginale Östrogentherapie, nicht jedoch die orale, systemische eine Absenkung von Harnwegsinfekten belegen.<sup>15</sup>

### **Knochenfrakturen:**

Neben zahlreichen randomisierten, kontrollierten Studien sowie Metaanalysen, die nicht nur klinische, sondern auch morphometrische Wirbelkörperfrakturen (die jedoch klinisch nicht in Erscheinung treten) bei Osteoporose untersuchten, zeigte die WHI-Studie erstmals, dass durch eine kombinierte Hormontherapie die klinische Gesamtfrakturnrate gegenüber Placebo signifikant gesenkt werden konnte.<sup>4</sup> Durch eine Östrogen-Monotherapie wurde ebenfalls die klinische Gesamtfrakturnrate signifikant gesenkt.<sup>16</sup> Für die separate Betrachtung von Hüft- bzw. Wirbelkörperfrakturen ergab sich nur bei nominaler, nicht adjustierter Auswertung ebenfalls ein signifikant positives Ergebnis. Da bei der Vielzahl der in der WHI Studie untersuchten Parame-

ter eine Adjustierung auf multiples Testen durchgeführt wurde, um ein nur zufällig signifikantes Ergebnis auszuschließen, erscheint eine Angabe der nicht signifikanten, adjustierten Werte, zumindest neben den nominalen, als geboten. Da heute in ihrer Nutzen-Schadens-Bilanz verträglichere Arzneimittel zur Verhinderung von Frakturen zur Verfügung stehen, bedarf es entsprechender Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeitsreaktionen, bevor eine Hormontherapie zur Verhinderung von Frakturen in Erwägung gezogen werden sollte.

### **Koronare Herzkrankheit:**

Die **WHI-Studie** untersuchte den Effekt von kombinierter und alleiniger Östrogengabe auf das erstmalige Auftreten von koronarer Herzkrankheit als primärer Studienendpunkt. In der ersten Veröffentlichung aus dem Jahr 2002, der die Daten bis zur Entscheidung des Data Safety and Monitoring Board zum Abbruch der Studie im Mai 2002 zugrunde lagen, führte die kombinierte Hormontherapie zu einer signifikanten Risikoerhöhung (HR = 1,29, 95% CI = 1,02-1,63). Dies ging auf vermehrte Fälle von nichttödlichen Ereignissen zurück (HR = 1,32, 95% CI = 1,02-1,72). Die Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse (HR = 1,18, 95% CI = 0,70-1,97).<sup>4</sup> Aufgrund der zeitnahen Einreichung der Daten waren die einzelnen Ereignisse vor Ort lokal bewertet worden. Eine spätere Veröffentlichung kam nur zu einer grenzwertig signifikanten Risikoerhöhung in der Verumgruppe (HR = 1,24, 95% CI = 1,00-1,54).<sup>17</sup> Hier sind noch Patientendaten bis zur endgültigen Schließung der Studie im Juli 2002 mitaufgenommen worden. Daneben wurde hier, wie vorab geplant, eine zentralisierte Beurteilung der kardiovaskulären Ereignisse als Datengrundlage herangezogen.

Die Ergebnisse aus dem Östrogen-Studienarm zeigten keine Unterschiede im Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse insgesamt (0,91, 95% CI = 0,75-1,12).<sup>16</sup> Da die Studien ursprünglich konzipiert worden waren, um zu zeigen, dass die Hormonersatztherapie in der Menopause mit einem kardiovaskulären Vorteil verbunden ist, müssen diese Ergebnisse besonders hervorgehoben werden. Erneut zeigte sich hier, dass sich über Jahrzehnte als sicher angenommene Hypothesen aus Beobachtungsstudien als unrichtig erweisen können.

Auch in der Sekundärprävention fand sich für die kombinierte und die separate Östrogentherapie kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlungs- und der Placebogruppe bezüglich des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen.<sup>18</sup> In der HERS-Studie zur Sekundärprophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen reduzierte eine kombinierte Hormontherapie mit 0,625 mg equinen Östrogenen und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat täglich, also derselben Dosierung wie bei WHI, trotz einer 11%igen Abnahme des LDL-Cholesterins und einer 10%igen Erhöhung des HDL-Cholesterols nicht den primären Studienendpunkt aus nicht-fatalem Myokardinfarkt und kardiovaskulär bedingtem Tod.<sup>19</sup> Dieser Befund zeigt erneut, dass Surrogatparameter für jede Substanz(klasse) bezüglich harter klinischer Endpunkte wie Morbidität und Mortalität neu und separat validiert werden müssen. In den Focus des Interesses ist zuletzt der zeitliche Risikoverlauf gerückt. So ließ sich durchweg in den verschiedenen Studien feststellen, dass das KHK-Risiko im ersten Jahr der Hormoneinnahme signifikant stieg, um dann in den folgenden Jahren erheblich zu sinken. Die Diskussion dreht sich nun darum, ob dies daran lag, dass im zeitlichen Verlauf der Anteil an Risikoträgerinnen kontinuierlich durch das Auftreten von Ereignissen abnahm, oder ob es ein therapieimmanenter Effekt war.<sup>20</sup>

### **Schlaganfall:**

In beiden Armen der WHI-Studie erhöhte sich unter Verum das Schlaganfallrisiko signifikant, wobei dies vorwiegend auf nichttödliche Insulte zurückzuführen war. Die Rate der tödlichen Insulte unterschied sich nicht von der Placebogruppe. Auch hier findet man die signifikante Risikoerhöhung bei der nominalen, nicht bei der adjustierten Auswertung. Auch unterschied sich das Risiko nicht, wenn man zuvor bereits einen Schlaganfall hatte.<sup>4,16</sup>

### **Thromboembolien:**

In der WHI-Studie erhöhte eine kombinierte orale Hormontherapie in der Postmenopause das Thromboembolierisiko erheblich (18 zusätzliche Fälle pro 10 000 Frauenjahre, HR = 2,11, 95% CI = 1,26-3,55, adjustiert).<sup>4</sup> Eine orale Östrogen Therapie allein erhöhte dieses auch, allerdings nicht signifikant (sieben zusätzliche Fälle pro 10 000 Frauenjahre, HR = 1,33, 95% CI = 0,99-1,79, nominal)<sup>16</sup> Metaanalysen, bei denen die WHI-Studie aufgrund der hohen Patientinnenzahl ein starkes Gewicht hat, kommen allerdings auch für die alleinige Östrogengabe zu einer signifikanten Risikoerhöhung für Thromboembolien.<sup>21,29</sup> Über den Effekt einer transdermalen Östrogenapplikation ist man sich uneins. Auf der einen Seite werden transdermal höhere Serumspiegel erreicht als oral.<sup>22</sup> Auch wurde bereits infolge einer Postmarketing-Studie von einer Risikoverdopplung unter transdermaler Anwendung berichtet.<sup>23</sup> Auf der anderen Seite wird ein schubförmiges Anfluten von Östrogenen in der Leber durch den first-pass-Metabolismus bei oraler Gabe für eine stärkere Beeinflussung der Synthese von Gerinnungsfaktoren und damit eine stärkere Erhöhung des Thromboembolierisikos verantwortlich gemacht.<sup>24</sup>

### **Hautalterung/Androgenisierungserscheinungen der Haut:**

Zahlreiche kleinere, methodisch unzureichende Studien haben versucht, einen Beleg für den Zusammenhang von Hormontherapie und Verzögerung der Hautalterung nachzuweisen. Dies ist nicht gelungen. Eine entsprechende Therapieempfehlung besteht grundsätzlich nicht.<sup>25</sup> Daneben sollte auf die Möglichkeit systemischer Effekte bei dermalen Applikation und entsprechende unerwünschte Wirkungen hingewiesen werden. Auch gibt es keinen Beleg für die erfolgreiche Behandlung von Androgenisierungserscheinungen der Haut (z.B. Akne, Alopezie, Hirsutismus) durch eine Hormongabe in der Peri- und Postmenopause.<sup>3</sup>

### **Gallenwegserkrankungen:**

Es findet sich unter alleiniger und kombinierter Hormontherapie in zahlreichen zitierten Studien, sowohl in WHI<sup>26</sup> und HERS<sup>17</sup>, als auch in diversen Metaanalysen eine Risikoerhöhung für Gallenwegserkrankungen (Gallenblasen-/ Gallenwegsentzündungen, Gallensteine) bzw. Gallenblasenoperationen. Eine entsprechende Warnung hat Eingang in verschiedene Leitlinien gefunden. Vermutet wird, dass Östrogene den Cholesterolgehalt der Galle erhöhen, indem sie die Aufnahme von Lipoproteinen durch die Leber fördern und die Gallensäurebildung hemmen.<sup>27</sup>

### **Kognition**

Für ältere postmenopausale Frauen besteht gute Evidenz, dass sowohl eine kombinierte als auch eine alleinige Östrogen Therapie keinen positiven Effekt auf die Kognition hat.<sup>28</sup>

**Demenz:**

Die Cache County Studie, eine prospektive Beobachtungsstudie, fand für Frauen, die in der Vergangenheit über mindestens zehn Jahre eine Hormonersatztherapie erhalten hatten, eine geringere Inzidenz für Alzheimer Demenz als bei Nichtanwenderinnen. Demgegenüber hatten Frauen, die aktuell noch Hormone einnahmen, auch wenn sie diese schon mindestens zehn Jahre lang einnahmen, keinen Vorteil.<sup>29</sup> Im Jahr 2001 kam eine Metaanalyse ebenfalls zu einem positiven Ergebnis für die Hormonersatztherapie, die Autoren selbst weisen jedoch darauf hin, dass die eingeschlossenen Studien derart inhomogen und methodisch unzureichend waren, dass das Ergebnis bezweifelt werden kann.<sup>30</sup> Demgegenüber kommt eine Cochrane Metaanalyse für Frauen älter als 65 Jahre sogar zu dem Ergebnis dass eine kombinierte Hormontherapie die Inzidenz einer Demenz erhöht.<sup>31</sup> Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass weder zur Prophylaxe noch zur Therapie einer Demenz eine Hormonersatztherapie empfohlen werden kann.

**Brustkrebs:**

2002 wurde der kombinierte Arm der **WHI-Studie** abgebrochen, da die Anzahl der aufgetretenen Brustkrebsfälle die vordefinierte Sicherheitsgrenze überschritten hatte. Brustkrebs war bei Konzeption der Studie als primärer Sicherheitsendpunkt definiert worden. Die Gabe der Östrogen-/Gestagenkombination erhöhte zu diesem Zeitpunkt in der ungewichteten Auswertung die Brustkrebsinzidenz grenzwertig signifikant (HR = 1,26, 95% CI = 1,00-1,59). Die gewichtete Analyse ergab demgegenüber eine signifikante Risikoerhöhung, was in der Folgezeit eine hochkontroverse Diskussion über die korrekte Art der statistischen Auswertung auslöste.<sup>32</sup> 2004 wurde der Östrogenarm der WHI ebenfalls frühzeitig aufgrund von vermehrten Schlaganfällen (s.o.) abgebrochen. Für den primären Sicherheitsendpunkt Brustkrebs war das Risiko zu diesem Zeitpunkt nicht erhöht (HR = 0,77, 95% CI = 0,59-1,01).

Die britische **Million Women Study**, eine prospektive Kohortenstudie, kam auch für die Östrogenmonotherapie zu einer signifikanten Risikoerhöhung (relatives Risiko [RR] = 1,30, 95% CI = 1,21-1,40, adjustiert). Daneben erhöhte sich für die kombinierte Hormontherapie (RR = 2,00, 95% CI = 1,88-2,12) und für Tibolon (RR = 1,45, 95% CI = 1,25-1,68) das Brustkrebsrisiko signifikant. Diese Ergebnisse ergaben sich allerdings nur für gegenwärtige, nicht für ehemalige Hormonnutzer. Unterschiedliche Östrogene (Ethinylestradiol, konjugierte equine Östrogene) in ihren unterschiedlichen Dosierungen, unterschiedliche Gestagene (Medroxyprogesteronacetat, Norethisteron, Levonorgestrel und Norgestrel), kontinuierliche versus sequenzielle Gabe und auch unterschiedliche Applikationsformen (transdermal, oral, implantativ) führten nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen.<sup>33</sup> Insofern ergibt sich aus dieser Studie eine Entkräftung der von vielen postulierten Annahme, dass sich die Ergebnisse aus der WHI-Studie nicht auf andere Östrogene/Gestagene übertragen ließen. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2005<sup>34</sup> fand in europäischen Studien eine stärkere Risikoerhöhung unter kombinierter Hormontherapie als in amerikanischen Studien. Als eine mögliche Erklärung hierfür wird die überwiegende Anwendung von Norethisteronacetat und Norgestrel als Gestagenkomponente in Europa angeführt. Diese Substanzen sollen einen bis zu doppelt so starken Effekt auf das Endometrium ausüben als Medroxyprogesteronacetat, mithin also systemisch auch einen entsprechend stärkeren progestagenen Effekt aufweisen.

Aus jüngerer Zeit gibt es aus verschiedenen Ländern (USA, Niederlanden, Deutschland) Berichte, dass parallel zum Verordnungsrückgang von (kombinierten) Hormonersatzpräparaten die Brustkrebsinzidenzen von Jahr zu Jahr abnehmen.<sup>35</sup> Zur Hormontherapie bei Frauen nach Brustkrebs existiert bislang eine kleine, offene Studie, die eine Erhöhung des Rezidivrisikos unter Hormontherapie zeigte.<sup>36</sup>

### **Endometriumkarzinom:**

Eine Östrogentherapie bei postmenopausalen Frauen erhöht aufgrund des proliferativen Effektes auf das Endometrium ohne gleichzeitige Anwesenheit eines die Proliferation hemmenden Gestagens die Inzidenz von Endometriumkarzinomen.<sup>37</sup> Deshalb sollte bei Durchführung einer Hormontherapie bei Frauen mit intaktem Uterus möglichst eine kontinuierliche kombinierte Therapie mit einem ausreichend hoch dosierten Gestagen (mindestens 1mg Norethisteron bzw. 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat) durchgeführt werden. Denn auch bei der sequenziellen Zugabe eines Gestagens lassen sich Hinweise auf ein erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko gegenüber Nichtanwenderinnen finden.<sup>38</sup> Bei einer nicht langjährigen Therapie kann auch eine sequenzielle Gestagengabe in einem monatlichen Umfang von mindestens zehn, besser zwölf Tagen gewählt werden.<sup>39</sup> Dann sollte die Dosierung entsprechend erhöht werden (mindestens 5 mg Medroxyprogesteronacetat). Die gestagene Komponente wirkt dem proliferativen Effekt der Östrogene entgegen.

### **Ovarialkarzinom:**

Die **Million Women Studie** zeigte sowohl für die kombinierte als auch die alleinige Hormontherapie unabhängig von der Art des verwendeten Östrogens/Gestagens, der Darreichungsform und des Therapieregimes (kontinuierlich/sequenziell) eine signifikante Risikoerhöhung für neu aufgetretene Ovarialkarzinome (RR = 1,20, 95 % CI = 1,09-1,32) und Tod infolge eines Ovarialkarzinoms (RR = 1,23, 95 % CI = 1,09-1,38) für die gegenwärtige Anwendung.<sup>40</sup> Zwei neuere Metaanalysen, die überwiegend Fall-Kontroll- und Kohortenstudien einschlossen, kommen ebenfalls zu einer signifikanten Risikoerhöhung für Ovarialkarzinome unter Hormontherapie, wobei die alleinige Gabe von Östrogenen ein höheres Risiko mit sich brachte als eine kombinierte Gabe.<sup>41</sup>

### **Kolorektalkarzinom:**

WHI erbrachte in dem Studienarm mit kombinierter Hormontherapie eine signifikante Risikosenkung für das kolorektale Karzinom (HR = 0,63, 95% CI = 0,43-0,92, nominal, nicht adjustiert).<sup>4</sup> Der Östrogen-Studienarm erbrachte dieses Ergebnis nicht (HR = 1,12, 95% CI = 0,77-1,63, nominal).<sup>42</sup> Eine Cochrane Metaanalyse aus diesem Jahr kommt auch nur für die kombinierte Hormoneinnahme zu einer signifikanten Senkung von Dickdarmkrebsfällen.<sup>27</sup>

**Fazit:** Sieben Jahre nach Veröffentlichung der ersten Daten der WHI Studie, eine der größten jemals durchgeführten und unabhängig finanzierten klinischen Studien, haben deren weit reichenden Ergebnisse den Tenor der ersten deutschsprachigen S3-Leitlinie zur Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause entscheidend mitgeprägt. Diese Studie dient auch heute noch zur Generierung neuer Hypothesen, wie die Frage zeigt, ob es einen hormonellen Einfluss auf das Entstehen von Lungenkarzinomen gibt.

Die Indikation einer Hormontherapie muss heute äußerst streng gestellt werden. Vor dem Hintergrund der Gefahr verschiedener potentiell letal verlaufender Erkrankungen erscheint der nachgewiesene positive Einfluss auf Hitzewallungen und vaginale Trockenheit im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Abwägung als nachrangig. Für die Therapie der manifesten Osteoporose stehen andere Therapieoptionen zur Verfügung. Ob jüngere Frauen mit erst kürzlich zurückliegender oder gerade stattfindender Menopause und stark beeinträchtigenden klimakterischen Beschwerden durch eine kurzzeitige Hormontherapie profitieren und nicht gefährdet werden, kann erst durch entsprechend konzipierte Studien zukünftig gezeigt werden.



**Belegte Effekte der Hormontherapie (HT) nach S3-Leitlinie, Stand 09/09**

Befindlichkeit / Gesundheitsstörung / Erkrankung	Effekt		
Hitzewallungen	+ <sup>1,2</sup>		
Vaginaltrockenheit	+ lokal vaginale Östrogen-Therapie zu bevorzugen wegen geringerer UAW <sup>5</sup>		
Knochenfrakturen	+		
Kognition		+/- <sup>4</sup>	
Lebensqualität		+/-	
Hautalterung / Androgenisierung der Haut		+/-	
KHK		+/-	
Kolorektal-Ca	Östrogen-/Gestagen-Therapie +	Östrogen-Therapie +/-	
Harnwegsinfekte	lokal vaginale Östrogen-Therapie +	+/-	
Harninkontinenz		lokal vaginale / transdermale Östrogen-Therapie +/-	oral - <sup>3</sup>
Demenz		+/-	bei Frauen älter 65 Östrogen-/Gestagen-Therapie -
Endometrium-Ca		Östrogen-/Gestagen-Therapie +/- (mindestens für 10-12 Tage Gestagen)	Östrogen-Therapie -
Mamma-Ca			-
Ovarial-Ca			-
Insult			-
Thrombose/Embolie			-
Gallenerkrankungen			-

<sup>1</sup>: erfolgt keine Angabe zur kombinierten oder Östrogenmono-Therapie, so tritt der Effekt bei beiden Arten der Hormontherapie auf.; <sup>2</sup>: +: HT hat positiven Effekt auf den angegebenen Parameter; <sup>3</sup> -: HT hat negativen Effekt auf den angegebenen Parameter; <sup>4</sup>: +/-: HT hat keinen eindeutig nachgewiesenen Effekt auf den angegebenen Parameter; <sup>5</sup>: UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkung

## Literatur:

- <sup>1</sup> Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE, Rodabough RJ, Chien JW, Wactawski-Wende J, Gass M, Kotchen JM, Johnson KC, O'Sullivan MJ, Ockene JK, Chen C, Hubbell FA; for the Women's Health Initiative Investigators; Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial; *Lancet*. 2009 Sep 18. [Epub ahead of print].
- <sup>2</sup> <http://www.dggg.de/>
- <sup>3</sup> [http://www.dggg.de/leitlinien/aktuelle-leitlinien/suchen-in-leitlinien/?tx\\_damfrontend\\_pi1\[sort\\_crdate\]=ASC](http://www.dggg.de/leitlinien/aktuelle-leitlinien/suchen-in-leitlinien/?tx_damfrontend_pi1[sort_crdate]=ASC)
- <sup>4</sup> Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial, *JAMA*. 2002;288(3):321-333.
- <sup>5</sup> Prentice RL, Pettinger M, Beresford SA, Wactawski-Wende J, Hubbell FA, Stefanick ML, Chlebowski RT, Colorectal cancer in relation to postmenopausal estrogen and estrogen plus progestin in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 May;18(5):1531-7; Women's Health Initiative Investigators, Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Oct;17(10):2609-18; Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, Manson JE, Pettinger M, Hendrix SL, Hubbell FA, Kooperberg C, Kuller LH, Lane DS, McTiernan A, Jo O'Sullivan M, Rossouw JE, Anderson GL, Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women, *Am J Epidemiol*. 2008 May 15;167(10):1207-16; Women's Health Initiative Steering Committee, Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial, *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1701-12.
- <sup>6</sup> Omoto Y, Kobayashi Y, Nishida K, Tsuchiya E, Eguchi H, Nakagawa K, Ishikawa Y, Yamori T, Iwase H, Fujii Y, Warner M, Gustafsson JA, Hayashi SI, Expression, function, and clinical implications of the estrogen receptor beta in human lung cancers, *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Jul 13;285(2):340-7.
- <sup>7</sup> Eberhardt S; Keil T; Kulp W; Greiner W; Willich SN; Schulenburg JM Graf von der, Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause, DIMDI Schriftenreihe Health Technology Assessment VOL: 52 (1. Auflage) 2007.
- <sup>8</sup> Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L., Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee, *Obstet Gynecol*. 1998 Oct;92(4 Pt 2):722-7.
- <sup>9</sup> Bygdeman M, Swahn ML, Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women, *Maturitas*. 1996 Apr;23(3):259-63.
- <sup>10</sup> Steinauer JE, Waetjen LE, Vittinghoff E, Subak LL, Hulley SB, Grady D, Lin F, Brown JS., Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? *Obstet Gynecol*. 2005 Nov;106(5 Pt 1):940-5.
- <sup>11</sup> Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T; HERS Research Group, Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, *Obstet Gynecol*. 2001 Jan;97(1):116-20.
- <sup>12</sup> Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, Aragaki A, Naughton MJ, Wallace RB, McNealey SG, Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence, *JAMA*. 2005 Feb 23;293(8):935-48.
- <sup>13</sup> Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CM, Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women, *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD001405.
- <sup>14</sup> Notelovitz M, Mattox JH, Suppression of vasomotor and vulvovaginal symptoms with continuous oral 17beta-estradiol, *Menopause*. 2000 Sep-Oct;7(5):310-7.
- <sup>15</sup> Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW., Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women, *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD005131.
- <sup>16</sup> Women's Health Initiative Steering Committee, Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial, *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1701-12.
- <sup>17</sup> Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators, Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease, *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):523-34.
- <sup>18</sup> Magliano DJ, Rogers SL, Abramson MJ, Tonkin AM, Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis, *BJOG*. 2006 Jan;113(1):5-14.
- <sup>19</sup> Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group, *JAMA*. 1998 Aug 19;280(7):605-13.
- <sup>20</sup> Vandenbroucke JP, The HRT controversy: observational studies and RCTs fall in line, *Lancet*. 2009 Apr 11;373(9671):1233-5

- <sup>21</sup> Roberts H., Type of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism, *BMJ*. 2008 May 31;336(7655):1203-4. Epub 2008 May 20.
- <sup>22</sup> van den Heuvel MW, van Bragt AJ, Alnabawy AK, Kaptein MC, Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive, *Contraception*. 2005 Sep;72(3):168-74.
- <sup>23</sup> Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM, Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users, *Obstet Gynecol*. 2007 Feb;109(2 Pt 1):339-46.
- <sup>24</sup> Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; EStrogen and THromboEmbolism Risk Study Group, Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk, *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):428-32.
- <sup>25</sup> Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Hormontherapie im Klimakterium, 1. Auflage 2003, <http://www.akdae.de/35/10/index.html>.
- <sup>26</sup> Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, Larson JC, Effect of estrogen therapy on gallbladder disease, *JAMA*. 2005 Jan 19;293(3):330-9.
- <sup>27</sup> Everson GT, McKinley C, Kern F Jr, Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism, *J Clin Invest*. 1991 Jan;87(1):237-46.
- <sup>28</sup> Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K, Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women, *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD003122.
- <sup>29</sup> Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, Breitner JC; Cache County Memory Study Investigators, Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study, *JAMA*. 2002 Nov 6;288(17):2123-9.
- <sup>30</sup> LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD, Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis, *JAMA*. 2001 Mar 21;285(11):1489-99.
- <sup>31</sup> Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q, Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD004143.
- <sup>32</sup> Anderson GL, Kooperberg C, Geller N, Rossouw JE, Pettinger M, Prentice RL., Monitoring and reporting of the Women's Health Initiative randomized hormone therapy trials, *Clin Trials*. 2007;4(3):207-17
- <sup>33</sup> Beral V; Million Women Study Collaborators, Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study, *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):419-27.
- <sup>34</sup> Lee SA, Ross RK, Pike MC, An overview of menopausal oestrogen-progestin hormone therapy and breast cancer risk, *Br J Cancer*. 2005 Jun 6;92(11):2049-58.
- <sup>35</sup> Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, Aragaki AK, Ockene JK, Lane DS, Sarto GE, Rajkovic A, Schenken R, Hendrix SL, Ravdin PM, Rohan TE, Yasmeen S, Anderson G; WHI Investigators, Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women, *N Engl J Med*. 2009 Feb 5;360(6):573-87; Katalinic A, Lemmer A, Zawinell A, Rawal R, Waldmann A., Trends in hormone therapy and breast cancer incidence - results from the German Network of Cancer Registries., *Pathobiology*. 2009;76(2):90-7; Soerjomataram I, Coebergh JW, Louwman MW, Visser O, van Leeuwen FE, Does the decrease in hormone replacement therapy also affect breast cancer risk in the Netherlands?, *J Clin Oncol*. 2007 Nov 1;25(31):5038-9; author reply 5039-40.
- <sup>36</sup> Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J; HABITS Study Group, Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors, *J Natl Cancer Inst*. 2008 Apr 2;100(7):475-82.
- <sup>37</sup> Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D, Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis, *Obstet Gynecol*. 1995 Feb;85(2):304-13.
- <sup>38</sup> Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B, Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women, *Lancet*. 1997 Feb 15;349(9050):458-61.
- <sup>39</sup> Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hensch NM, Felix JC, Wan PC, Mack TM, Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer, *J Natl Cancer Inst*. 1997 Aug 6;89(15):1110-6.
- <sup>40</sup> Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G, Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study, *Lancet*. 2007 May 19;369(9574):1703-10.
- <sup>41</sup> Greiser CM, Greiser EM, Dören M., Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis, *Hum Reprod Update*. 2007 Sep-Oct;13(5):453-63; Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, Wang B, Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis, *Gynecol Oncol*. 2008 Mar;108(3):641-51.
- <sup>42</sup> Women's Health Initiative Investigators, Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Oct;17(10):2609-18.