

Die Nutzen-Risiko-Relation der Hormontherapie in den Wechseljahren - Internationaler Forschungsstand -

CHARITÉ CAMPUS BENJAMIN FRANKLIN

Klinisches Forschungszentrum Frauengesundheit
Univ.-Prof. Dr. med. Martina Dören



Hormontherapie - Indikation

„Zur Hormonersatzbehandlung bei Beschwerden durch einen Mangel an dem weiblichen Geschlechtshormon Estrogen bei Frauen nach der letzten Periodenblutung (Menopause)“

„niedrigste wirksame Dosis“

„, Behandlung nur so lange ...wie der Nutzen bei der Linderung ausgeprägter Symptome die Risiken überwiegt“

s. BfArm; Stufenplanverfahren / Bescheid 06. 05. 2004

Hormontherapie

„Zur Vorbeugung einer Osteoporose (Knochen-schwund) bei Frauen nach der letzten Perioden-blutung, bei denen ein hohes Risiko für zukünftige Knochenbrüche besteht

und

die andere zu diesem Zweck angewendete Arzneimittel nicht vertragen haben oder nicht anwenden dürfen.“

s. BfArm; Stufenplanverfahren / Bescheid 06. 05. 2004

Keine Indikationen

- **Hautalterung, Haarausfall**

- **Harninkontinenz**

Zunahme von Inkontinenz:

**in der HERS-, in beiden Armen
der WHI-Studie**

Hendrix SL et al

JAMA 2005; 293: 935–948

- **Prävention**

Neue Bewertungen der Hormontherapie

durch Arzneimittelbehörden seit 2002

Im wesentlichen beeinflusst durch

Women's Health Initiative RCT (WHI) – USA

n = 16.608 / Östrogen + Gestagen

„E + G“

n = 10.739 / Östrogene

„E“

„Million Women Study“

Observationsstudie - Großbritannien

Women's Health Initiative (WHI) – E + G

Frauen	CEE 0.625mg + MPA 2.5mg / Tag	Plazebo
n	8506	8102
Mittelwert Alter (J.)	63.2	63.3
Altersgruppen		
50-59	33.4 %	33.1 %
60-69	45.3 %	45.1 %
70-79	21.3 %	21.7 %
Hypertension	35.7 %	36.4 %

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

Erkrankungen (absolute n)

hochgerechnet auf 10.000 Frauen / Jahr – WHI



E+G

Plazebo

Herzinfarkte	37	30
Schlaganfall	29	21
Brustkrebs (invasiv)	38	30
Thrombosen / Embolien	34	16
Kolorektale Karzinome	10	16
Schenkelhalsfrakturen	10	15
Endometriumkarzinom	5	6
Todesfälle	52	53

Aufgetretene Erkrankungen (absolute n) innerhalb 5.6 Jahre

	E+G	Plazebo
Herzinfarkte (mit / ohne Todesfolge)	188	147*
Schlaganfall	151	107**
Brustkrebs	199	150***
Thrombosen	123	59****
Lungenembolien	86	38****

*Manson JE et al

New Engl J Med 2003; 349: 523 – 534

**Wassertheil-Smoller S et al

JAMA 2003; 289: 2673 – 2684

***Chlebowski RT et al

JAMA 2003; 289: 3243 – 3253

****Cushman M et al

JAMA 2004; 292: 1573 - 1580

Women's Health Initiative (WHI) - E

Frauen	CEE 0.625mg	Plazebo
n	5310	5429
Mittelwert Alter (J.)	63.6	63.6
Altergruppen		
50-59	30.8 %	30.8 %
60-69	45.0 %	45.4 %
70-79	24.2 %	23.8 %

The Women's Health Initiative Steering Committee
JAMA 2004; 291: 1701 - 1712

Erkrankungen (absolute n)

hochgerechnet auf 10.000 Frauen / Jahr – WHI



	E	Plazebo
Herzinfarkte	49	54
Schlaganfall	44	32
Brustkrebs	26	33 (HR 0.77; CI .59-1.01)
Thrombosen / Embolien	28	21
Kolorektale Karzinome	17	16
Schenkelhalsfrakturen	11	17
Endometriumkarzinom	k. A.	K. A.
Todesfälle	53	50

Aufgetretene Erkrankungen (absolute n)

Innerhalb 6.8 Jahre

	E	Plazebo
Herzinfarkte	177	199
Schlaganfall	158	118
Brustkrebs	94	124
Thrombosen / Embolien	101	78
Kolorektale Karzinome	61	58
Schenkelhalsfrakturen	38	64
Endometriumkarzinom	k. A.	K. A.
Todesfälle	291	289

Gallenblasenerkrankungen und Hormontherapie

Ergebnisse beider Arme der WHI-Studie

Signifikanter Anstieg:

Entzündungen, Steinbildungen, Gallenblasenentfernung

Relatives Risiko für „alle“ Erkrankungen der Gallenblase

Östrogen-Arm	HR	1.67 (KI 1.35-2.06)
Östrogen-Gestagen-Arm	HR	1.59 (KI 1.28-1.97)

Brust- und kolorektale Karzinome

Die Karzinome in der Gruppe

- Östrogen + Gestagen -

waren bei Diagnosestellung weiter fortgeschritten

Brustkrebs:

Chlebowski et al
JAMA 2003; 289: 3243-3253

Kolorektale Karzinome:

Chlebowski et al
New Engl J Med 2004; 350: 991 – 1004



Demenz, kognitive Fähigkeiten

Women's Health Initiative Memory Study

Frauen
65–79 Jahre (n)

E+G*
2145

Plazebo
2236

E**
1887

Plazebo
1421

Erkrankungen (absolute n)

WHIMS

E+G

Plazebo

Wahrscheinliche Demenzen

40

21

Geringgradige
kognitive Beeinträchtigung

56

55

*Shumaker S et al

JAMA 2003; 289: 2651 - 2662

*Rapp SR et al

JAMA 2003; 289: 2663 – 2672

Erkrankungen (absolute n)

WHIMS

E

Plazebo

Wahrscheinliche Demenzen

28

19

Geringgradige

kognitive Beeinträchtigung

76

58

Shumaker SA et al

JAMA 2004; 291: 2947 - 58

Espeland MA et al

JAMA 2004; 291: 2959 - 68

Million Women Study

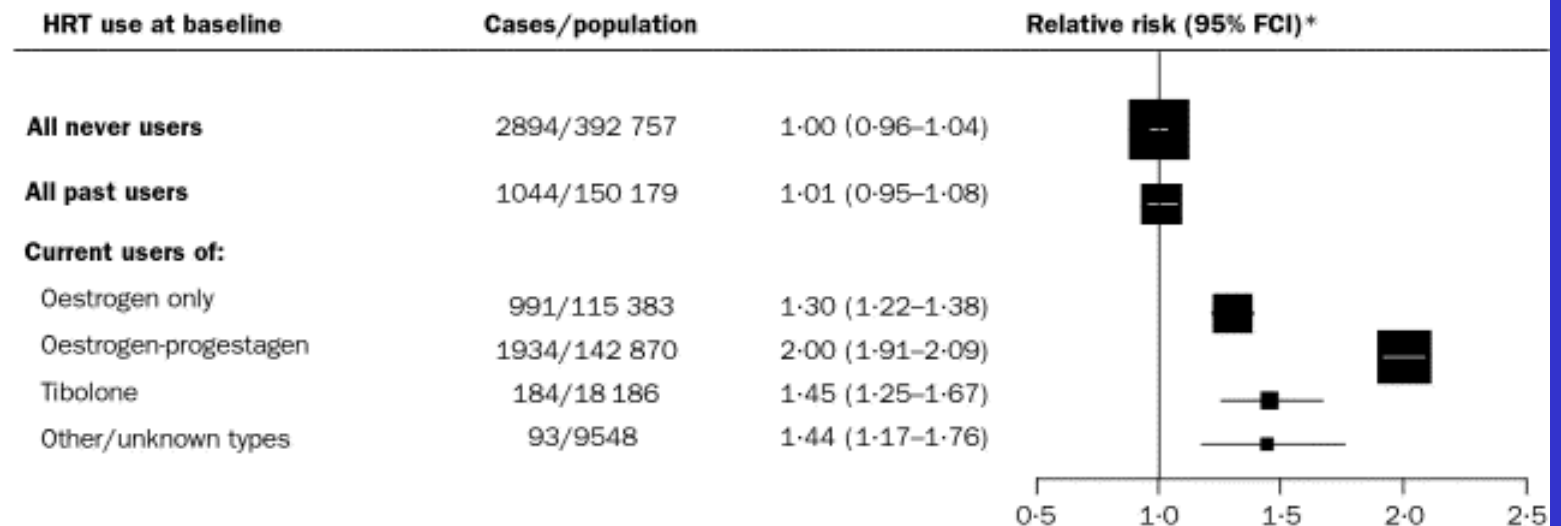
Als prospektive Kohortenstudie geplant

Im Kontext des Mammografie-Screenings

1.08 Mio Frauen, Alter 50 – 64

entspricht einem Viertel der weiblichen Bevölkerung
Großbritanniens dieser Altersgruppe

Querschnittsanalyse von 9.364 inzidenten
Mammakarzinomen Anwendung verschiedener Formen
von Hormontherapie



Brustkrebs

Art und Dauer der Hormontherapie relevant

Östrogene + Gestagen haben grössere Risiken als alleinige Östrogentherapie

Tibolon geht auch mit einer Erhöhung des Risikos einher

Mit zunehmender Therapiedauer jeglicher Therapie steigt das Erkrankungsrisiko

WHI

Lebensqualität / Eigenbewertung des Gesundheitszustands

Östrogen-Gestagen-Arm

Lebensqualität / verschiedene Funktionsbereiche (SF-36)
Kognitive Fähigkeiten (3M-SE)
Depressive Gestimmtheit (CES-D)
Schlafstörungen validiertes Instrument

Hitzewallungen
modifiziertes Instrument / PEPI Studie
(nicht nochmals validiert)

Sexualität nicht validiertes Instrument

KEINE Unterschiede zwischen Hormontherapie und Plazebo

Hays J et al N Engl J Med 2003; 348:1839-54

Lebensqualität

Study of **W**omen across the **N**ation – **SWAN**

Querschnittsbefragung von 13.874 Amerikanerinnen (alle Ethnien), Alter 40 – 55 Jahre

Bei *zusätzlicher* Berücksichtigung von Selbstangaben zu Lebensqualität, Gesundheitszustand, Lebensstil und psychosozialen Faktoren, z. B. soziale Unterstützung

gibt es kaum Hinweise auf Beeinflussung der Lebensqualität durch „klimakterische Beschwerden“

Avis NE et al

Qual Life Res 2004; 13: 933-946

Lebensqualität

Melbourne Women's Midlife Health Project

Bevölkerungsbasierte prospektive Kohortenstudie seit Beginn der 90er Jahre

Befragungen und Untersuchungen bei 438 Frauen im Alter 45 – 55 Jahre, die keine Sexualhormone anwenden:

- a) „Well-being“ verbessert sich je länger die perimenopausale Übergangsphase zurückliegt
- b) Hitzewallungen, nächtliche Schwitzen oder Trockenheit der Scheide hatten keinen Einfluss auf das Befinden

„Hormontherapie - Vergleiche sind zulässig“

„Deutsche Einnehmerinnen sind mit den Teilnehmerinnen der WHI-Studie hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils weitgehend identisch“

Vergleich soziodemografischer und medizinischer Daten von 991 Frauen im Alter von 50 – 74 Jahren aus der Region Augsburg und WHI-Frauen

Löwel H et al

Dt. Ärzteblatt 2003, 40: A2561-2

Anwendung von Steroidhormon-Präparaten zur Kontrazeption und zur Östrogensersatztherapie in Deutschland unter Berücksichtigung der Co- bzw. Multimedikation Ergebnisse der pharmakoepidemiologischen Surveys von BGA und RKI von 1984 bis 1999 Dissertation Y. Du, 2004; FU Berlin/RKI

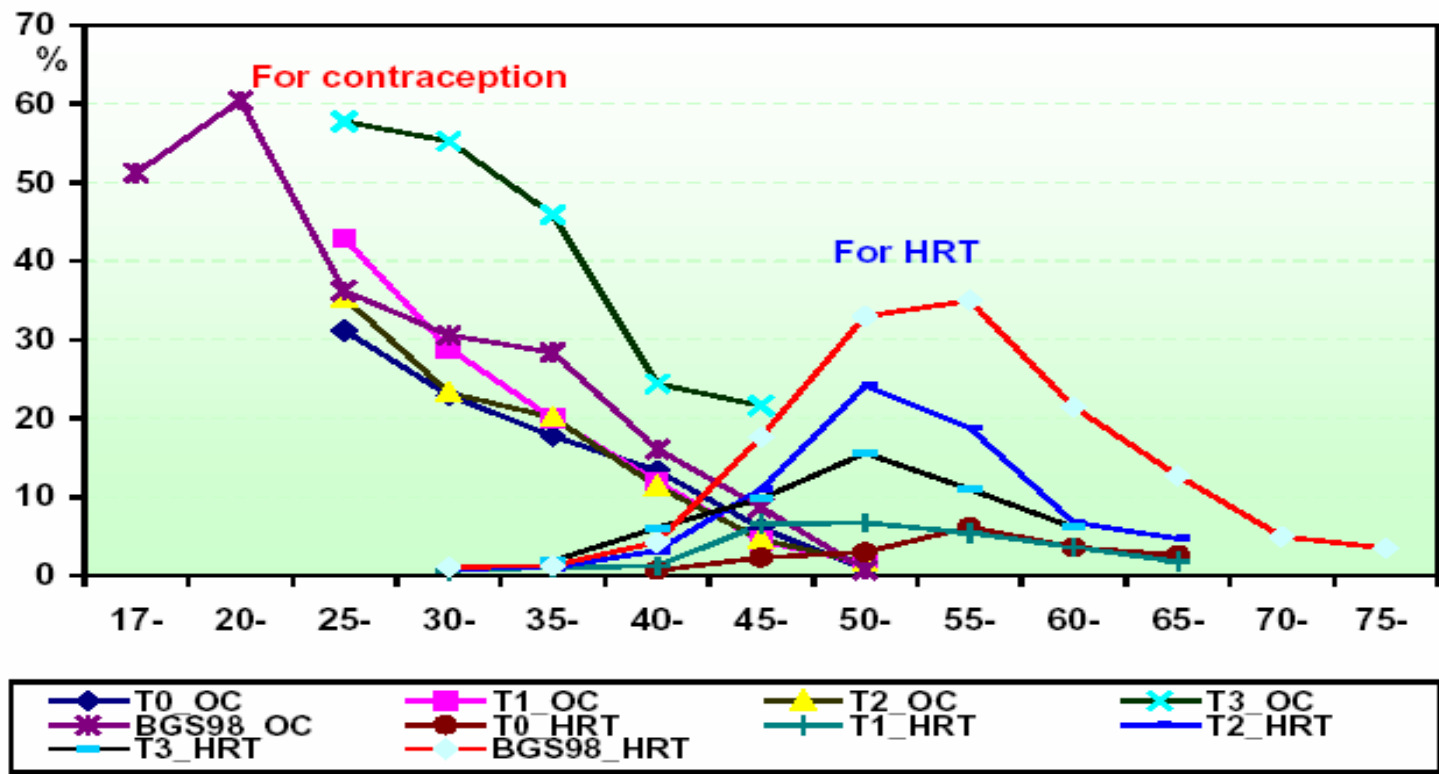


Fig. 4: Age-specified use rate of steroid hormones for contraception and for HRT in the five German National Health Surveys

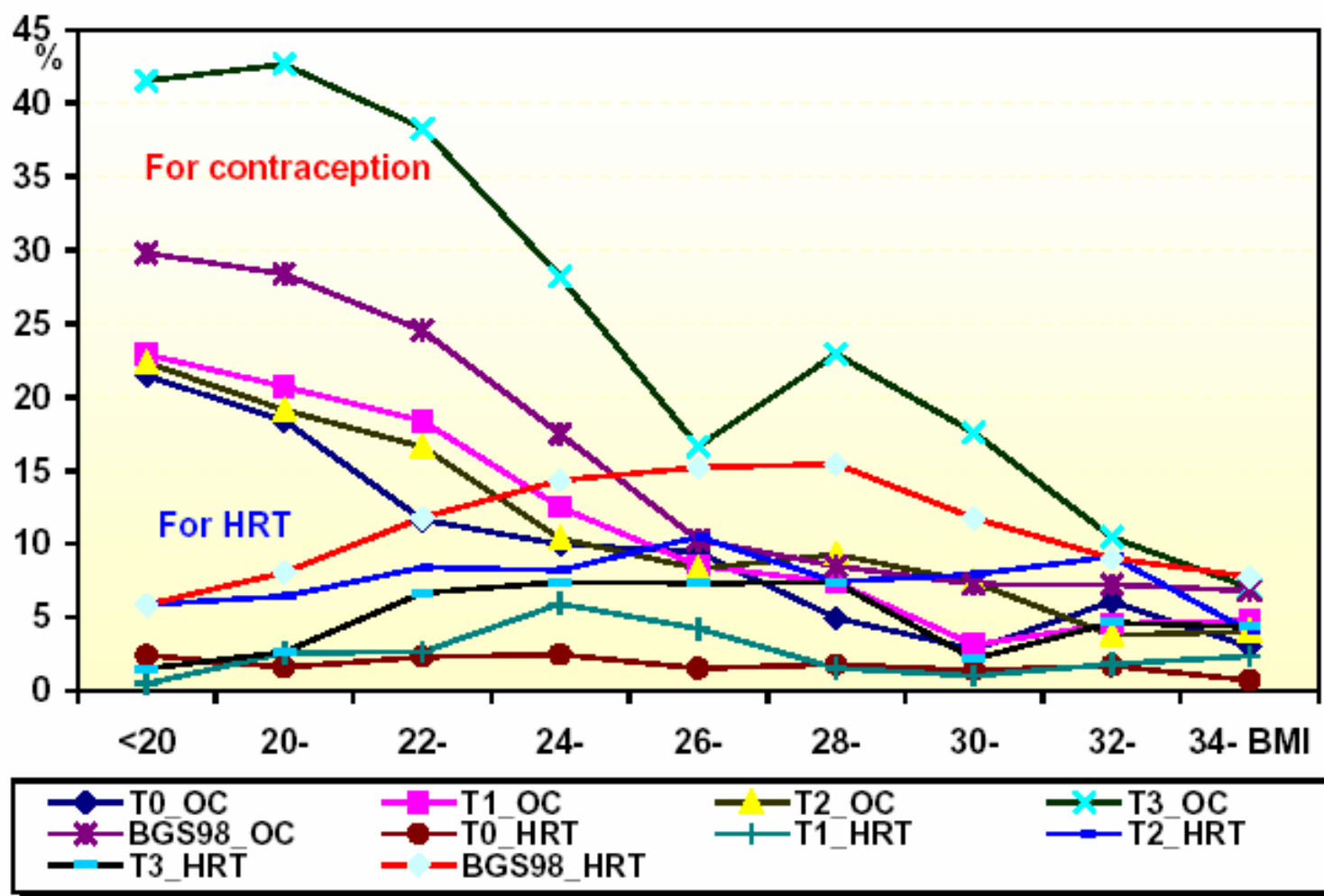


Fig. 5: BMI-specified use rate for contraceptives and for HRT in the five German National Health Surveys

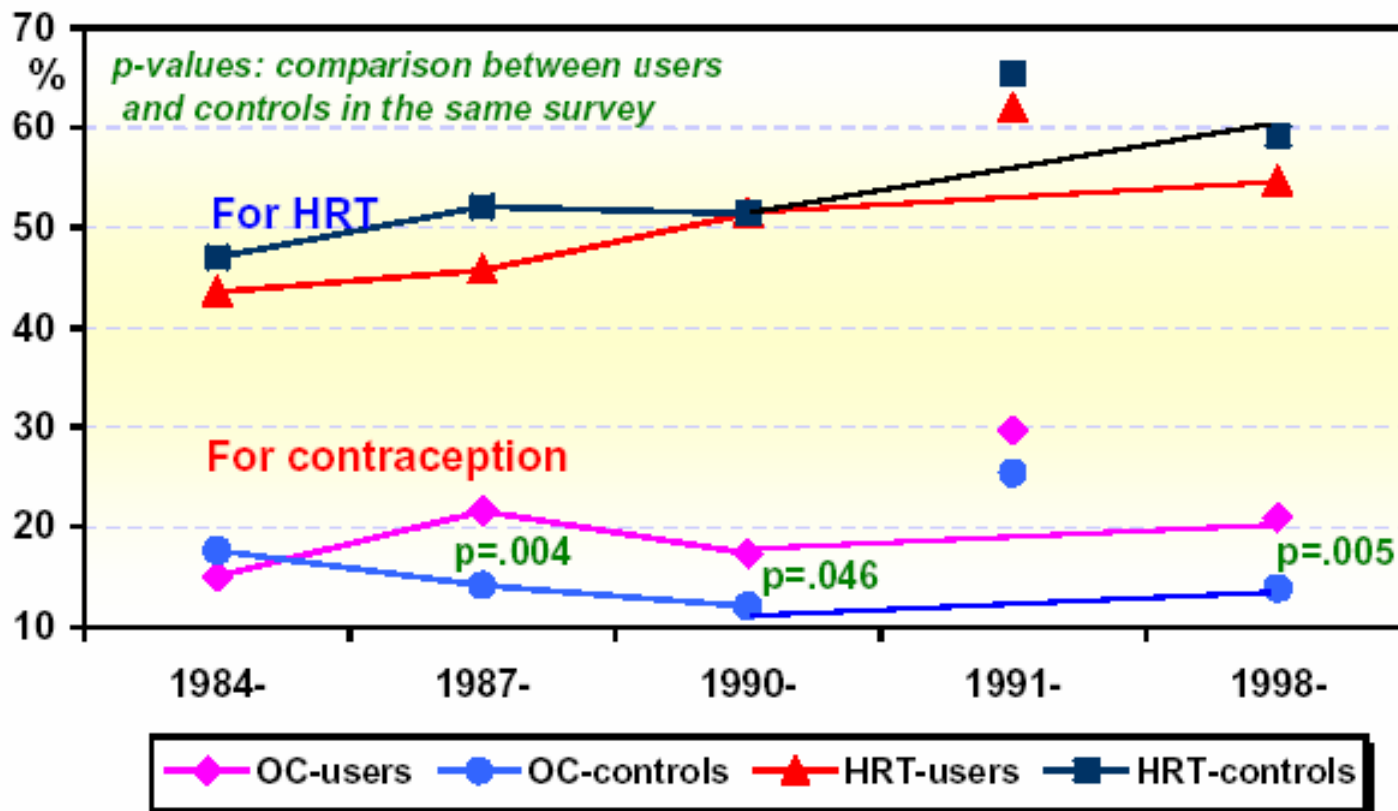


Fig. 48: Prevalence of hypertension for steroid hormone users and controls from 1984 to 1999 in the German women population aged 25-69

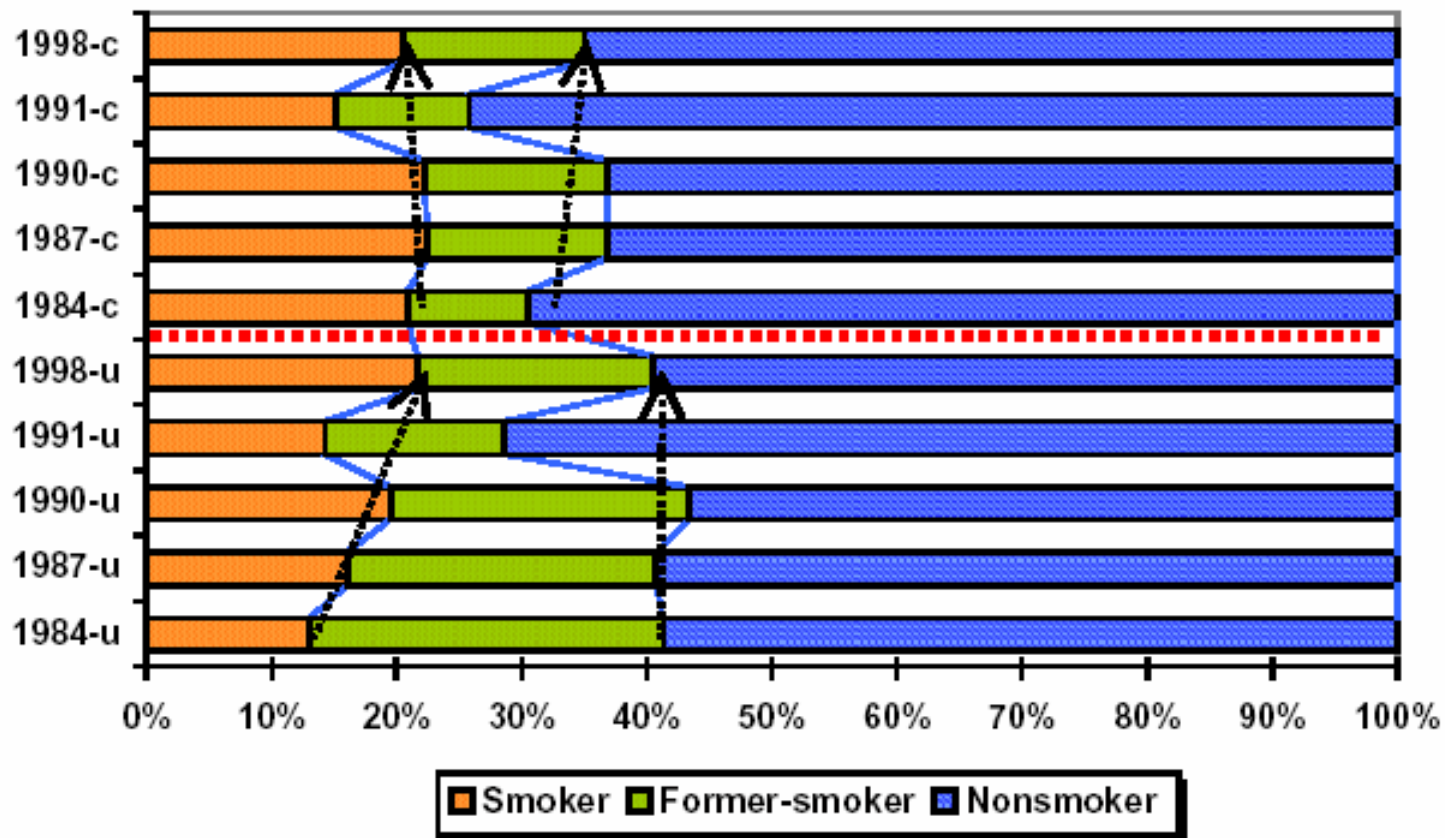


Fig. 29: Smoking status for HRT users (with 'u') and controls (with 'c') in German women population aged 25-69 years

Welche Symptome sind altersbedingt, welche der Menopause zuzuordnen ?

- **ungelöste Fragen** -

nur Hitzewallungen, nächtliches Schwitzen und vaginale Trockenheit stehen in reproduzierbarer Beziehung zur menopausalen Transition

- viele andere Zeichen und Beschwerden, die traditionell mit Wechseljahren in Verbindung gebracht werden - **nicht** -

**NIH State-of-the-Science Conference
Statement 21.-23. März 2005**

The impact of the Women's Health Initiative randomized controlled trial 2002 on perceived risk communication and use of postmenopausal hormone therapy in Germany

Cornelia Heitmann, Eberhard Greiser, Martina Dören

Objective: The purpose of this representative, nationwide telephone survey was to collect information about postmenopausal hormone therapy (HT) use in relation to women's knowledge about the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial 2002 (WHI-RCT) in Germany.

Design: During July 2003, telephone interviews were conducted with randomly selected women aged 45-60 years (n=10.030; response 59.9%; completed interviews n=6.007). They were asked about information sources regarding the WHI-RCT, and use of HT in conjunction with it.

Conclusions:

The survey demonstrates the impact of the WHI-RCT in Germany, both media and advice by physicians were important.

Women who continued use of HT did so largely because of their physician's advice.

Women who discontinued were mainly those who had a negative subjective perception about risk of HT.

Menopause, 2005, im Druck