

Mueck-DMG.doc; 21.05.2007

Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. Roussouw JE et al., JAMA 2007; 297: 1465-1477

Einleitung

In der Arbeit wird der "Einfluss einer postmenopausalen Hormontherapie auf das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen in Abhängigkeit vom Alter und Zeitpunkt der Menopause" untersucht. Dabei handelt es sich um die Studie 'Women's Health Initiative' (WHI), die bekanntlich bislang größte plazebo-kontrollierte Studie zur Hormontherapie (HT) mit klinischen Endpunkten, d.h. Feststellung der Häufigkeiten der für postmenopausale Frauen prognostisch wichtigsten Erkrankungen.

Methode

In der vorliegenden Publikation wurden die beiden Arme der WHI mit Estrogen-Monotherapie (Conjugierte Equine Estrogene, 0.625 mg/die, n = 5.310) und kombinierter HT (CEE 0.625 mg/die plus Medroxyprogesteronacetat, 2,5 mg/die, n = 8.506), jeweils im Vergleich mit Plazebo (n = 5.429 bzw. 8.102) kombiniert für die Endpunkte Herzinfarkt (inklusive kardiale Todesfälle), sowie Hirninsult und Gesamtmortalität ausgewertet, unter Stratifizierung nach Altersgruppen und Menopausenintervall (Zeitspanne seit Menopause). Ziel war festzustellen, inwieweit sich die bereits in den ersten Auswertungen (1,2) festgestellten tendenziellen Abhängigkeiten dieser Risiken vom Zeitpunkt des Beginnes der HT mit den größeren Patientenzahlen in den entsprechend gepoolten stratifizierten Subgruppen klarer verifizieren ließen.

Ergebnisse

Bei Vergleich der Hormongruppen mit den Plazebogruppen zeigte sich in der stratifizierten Analyse nach den Altersgruppen 50-59 J., 60-69 J., 70-79 J. für Herzinfarkte für keine Altersgruppe eine signifikante Risikoveränderung; für Insult ergab sich das Risiko in der Altersgruppe 60-69 J. signifikant erhöht (HR 1.50, 1.17-1.92). Bezogen auf das Menopausen-Intervall mit den stratifizierten Auswertungen für < 10 J., 10-19 J. sowie \geq 20 J. nach der Menopause war das Risiko für Herzinfarkte für Frauen nur in der Gruppe mit Beginn einer HT \geq 20 J. nach der Menopause signifikant erhöht (HR 1.28, 1.03-1.58); für Insult ergab sich eine signifikante Risikoerhöhung nur für den Beginn einer HT < 10 J. nach der Menopause (HR 1.77, 1.05-2.98). Auffallenderweise war die Gesamtmortalität in der altersstratifizierten Analyse in der Altersgruppe 50-59 J. signifikant reduziert (HR 0.70, 0.51-0.96); auch bei der Auswertung nach Menopausenintervall ergab sich für die jüngste Altersgruppe – Beginn der HT < 10 J. nach der Menopause - eine Risikoreduktion, verfehlte jedoch eine Signifikanz (HR 0.76, 0.53-1.09).

Für alle Subgruppen wurden auch die absoluten Risiken berechnet, die zumeist im Bereich von ca. 10 Fällen pro 10.000 Frauen/Jahr lagen, d.h. die Veränderungen waren insgesamt mit ca. 1 Promille absolut sehr gering. Auffallend war allerdings eine relativ höhere Risikozunahme für Herzinfarkte bei Beginn > 20 Jahre nach der Menopause mit 17 zusätzlichen Fällen pro 10.000/Jahr, jedoch eine deutliche Abnahme der Gesamtmortalität in der entscheidenden Altersgruppe < 60 Jahre, mit einer Abnahme von 26 Fällen pro 10.000/Jahr. Die Analysen nach Trend zeigten für die jüngeren Frauen eine Risikoreduktion für Herzinfarkte und Mortalität, jedoch nicht signifikant.

Kommentar

In einer Vielzahl von experimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass kardiovaskuläre Hormoneffekte entscheidend abhängig vom Ausgangsstatus sind, vor allem betreffend der arteriellen Wirkungen. So wurde in den bekannten, seit 30 Jahren mit Affen durchgeführten Untersuchungen der Arbeitsgruppe Tom Clarkson das Konzept eines "Window of opportunity" systematisch verifiziert, wonach bei Beginn einer Estrogenbehandlung direkt nach Ovariectomie (chirurgische Menopause)

arterielle Verkalkungen, speziell auch in den Koronarien, vermieden werden, während bei späterem Beginn (Zeitfenster ca. 5 Jahre) eine vaskuläre Prävention nicht mehr erreicht wird (3).

Auch klinisch-experimentellen Studien mit Endpunkten wie z.B. Intima media Messungen verifizieren dieses Prinzip, und die meisten Beobachtungsstudien (Fall/Kontroll- und Kohorten-Studien) mit gezielt frühzeitigem Behandlungsbeginn weisen darauf hin, dass zumindest das Risiko für Herzinfarkte durch eine HT reduziert werden kann. So zeigt eine jüngste Metaanalyse von 23 prospektiv randomisierten Studien bei Beginn < 60 J. eine signifikante Risikoreduktion für Infarkte (gepooltes relative Risiko 0.68, 0.48-0.96) (4). Bezogen auf Hirninsulte ist die Datenlage insgesamt allerdings unklar, obwohl es sowohl experimentell als auch klinisch Hinweise gibt, dass auch hier die Ergebnisse abhängig vom Alter oder Zeitpunkt der Menopause – als indirekte Parameter für die kardiovaskuläre Ausgangssituation - variieren können.

Der entgeltliche Beweis einer präventiven Wirkung hinsichtlich Herzinfarkte steht jedoch auch nach der nun vorliegenden gepoolten Analyse der beiden WHI-Arme aus – andererseits wurde ein erhöhtes Infarktrisiko ausschliesslich für Frauen beobachtet, die später als 20 Jahre mit der HT begonnen hatten. Insgesamt war die Nutzen/Risiko-Bilanz in dieser Altersgruppe eindeutig und deutlich hinsichtlich aller Auswertungen negativ. Nach praktischen Aspekten muss man allerdings fragen, warum eine solche Altersgruppe überhaupt in der WHI geprüft wurde. Auch verschleiert die additive Auswertung beider WHI-Arme die praktisch wichtige Tatsache, dass das potentielle Risiko ganz offensichtlich durch die Gestagenkomponente bedingt ist, denn sowohl für die Frauen < 60 J. als auch < 10 J. nach Menopause zeigte sich eine 40-50%ige Risikoreduktion, allerdings nicht signifikant und nach absoluten Zahlen auch nur mit geringen Veränderungen.

Im arteriellen Schenkel ergibt sich zweifellos als wesentliches Risiko das eines Schlaganfalles, das offensichtlich auch in der Altersgruppe bestehen kann, die für eine HT relevant ist. Obwohl für die WHI nur in zwei der bewerteten Subgruppen signifikant, zeigen sich doch praktisch in allen Auswertungen Risikoerhöhungen. Hier ist weitere Forschung speziell auch hinsichtlich der unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen von ischämischen versus hämorrhagischen Insulten dringend notwendig. Vermutlich können proinflammatorische Hormonwirkungen zur Destabilisierung arterieller Plaques führen, wobei dieses Risiko vor allem noch für hypertensive Patientinnen verstärkt wird. In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, dass die Frauen in beiden WHI-Armen zu ca. 50% stark mit kardiovaskulären Risikofaktoren belastet waren. So hatten ca. 40% eine vorbestehende behandlungsbedürftige Hypertonie (wichtigster Risikofaktor für Insulte), und während der Studie wurde der Blutdruck (weiter) erhöht. Die praktische Konsequenz ist, dass unter HT der Blutdruck unbedingt im Normbereich gehalten werden muss, wobei für primär hypertensive Frauen die Verwendung einer transdermalen HT (Vermeidung der verstärkten hepatischen Angiotensinogen-Produktion) oder des Aldosteronantagonisten Drospirenon zu empfehlen ist (5). Frauen nach Insult sollten eher keine HT erhalten.

Die für die Praxis wichtigste Fragestellung ist die Bilanzierung des allgemeinen Nutzen und Risikos bei Indikationsstellung einer HT in der relevanten Altersgruppe unter 60 Jahren. Hier zeigt die WHI, die als Goldstandard zur Bewertung der HT (auch von den Behörden) herangezogen wird, für die hier vorgelegte Endauswertung unter Pooling des Estrogen-Monoarmes und des Estrogen/Gestagenarmes mit nun auch für die stratifizierte Auswertung hohen Fallzahlen (n = 9.132) eine signifikante Risikoreduktion für den härtesten Parameter – 30%ige Reduktion der allgemeinen Mortalität ('total mortality'), bzw. in absoluten Zahlen eine Abnahme von 25 Todesfällen pro 10.000 pro Jahr unter HT im Vergleich zu Placebo, wobei diese Mortalität indirekt alle in der WHI ermittelten klinischen Endpunkte reflektiert, d.h. Herzinfarkte, Hirninsulte, venöse Thromboembolien, Mamma-, Endometrium- und kolorektale Karzinome und osteoporotische Frakturen. Daraus darf gefolgert werden, dass bei frühzeitigem Beginn der Nutzen einer HT, soweit sie indiziert ist, für die meisten Patientinnen überwiegt, entsprechend auch der aktuell vorliegenden Empfehlungen der deutschen gynäkologischen Gesellschaften zur Anwendung einer Hormontherapie (6).

Literatur

- 1) WHI Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003; 349: 523-534
- 2) WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004; 291: 1701-1712
- 3) Clarkson TB. The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? Int J Fert 2002; 47:61-68
- 4) Salpeter SR, Walsch JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A Meta Analysis. J Gen Intern Med 2006; 21(4): 401-410
- 5) Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on blood pressure in normotensive and hypertensive women. Maturitas 2004; 49: 189-203
- 6) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Berufsverband der Frauenärzte, Deutsche Menopause Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Dachverband für Reproduktionsbiologie und –Medizin, Deutsche Gesellschaft für Senologie. Anwendungsempfehlungen zur Hormonersatztherapie im Klimakterium und in der Postmenopause. Frauenarzt 2006; 47: 494-495

Prof.Dr.med.Dr.rer.nat.Alfred O. Mueck
Schwerpunkt für Endokrinologie und Menopause
Institut für Frauengesundheit Baden-Württ.
Universitäts-Frauenklinik
Calwer Straße 7, 72076 Tübingen