

WHI-Autoren mahnen: Millionen von Frauen müssen unnötig leiden!

Alfred O. Mueck (für die AG Hormone des BVF, DMG e.V., DGGEF e.V. und für den ‚Zürcher Gesprächskreis‘)

Zwei der maßgeblichen Autoren der WHI-Studie beklagen in einem der renommiertesten Journals die Missinterpretation ihrer Daten, wodurch mindestens 20 % der klimakterischen Frauen eine dringend benötigte HRT verwehrt wird.

Das Statement muss angesichts der über 10-jährigen „WHI-Saga“ als sensationell beurteilt werden (1), obwohl sich eine Renaissance der HRT in den letzten Jahren schon angedeutet hatte.

Die HRT (Hormone Replacement Therapy) war durch die „Women’s Health Initiative“ (WHI)-Studie seit deren ersten Publikationen (2002 kombinierter Estrogen/Gestagen-Arm, 2004 Estrogen-Monoarm) in Verruf gekommen, weil relevante Risiken beobachtet wurden, wie im kombinierten Arm erhöhtes Brustkrebsrisiko, Infarktrisiko und Thromboserisiko und im Monoarm Infarktrisiko und Thromboserisiko. Die Konsequenz war ein massiver Rückgang der Verordnungen, kaum mehr weitere Aus- und Fortbildung auf diesem Gebiet und offizielle Empfehlungen und Leitlinien, die im Wesentlichen auf den Ergebnissen der WHI beruhten.

Einige wenige Experten hatten aber schon früh auf Mängel der WHI hingewiesen, wie Beginn der HRT bei im Durchschnitt zu alten Frauen (63 Jahre), in einem Kollektiv, das zu etwa 50 % belastet war mit Risikofaktoren wie Adipositas, Rauchen und Hypertonie. Ein Teil hatte bereits Vorerkrankungen wie Diabetes, Dyslipoproteinämie und koronare Herzerkrankungen. Des Weiteren wurde nur ein Präparat geprüft, das im Übrigen in Europa kaum verwendet wurde, in einer (für das fortgeschrittene Alter der Frauen) etwa doppelt zu hohen Dosierung.

Seit 2007 kamen dann die ersten positiven Informationen aus der WHI, als altersstratifizierte Auswertungen erfolgten: Für die Frauen unter 60 Jahren gab es eher eine Prävention für Herzinfarkte, kein erhöhtes Risiko für Insulte und insgesamt eine signifikant verringerte Mortalität (2).

In Verbindung mit den anderen präventiven Effekten, nachgewiesen in der WHI-Studie, wie Reduktion osteoporotischer Frakturen, des Diabetes, des Kolonkarzinoms und für die Estrogen-Monotherapie sogar des Mammakarzinoms, hätte dies bereits zur Schlussfolgerung führen müssen, dass für die entscheidende Altersgruppe der Nutzen einer HRT gegenüber möglichen Risiken zumeist weit überwiegt. Dazu kamen die Erkenntnisse einer möglichen Verringerung von Risiken durch Dosisreduktion, durch einen differenzierten Einsatz der Präparate wie z. B. Verwendung der transdermalen Applikation, wodurch sich das Risiko für Thrombosen und Insulte weitgehend vermeiden lässt.

Im Wesentlichen wurde dies dann durch die aktuellen einschlägigen internationalen Empfehlungen (3, 4), inklusive bemerkenswerterweise auch der internistisch ausgerichteten Endokrinologen (5, 6), bestätigt, hierzulande durch einen Konsensus aller für eine HRT maßgeblichen Institutionen (7). Dabei ist zu bemerken, dass bei Abwägung der Verordnung einer HRT die präventiven Wirkungen einen „Zusatznutzen“ darstellen und

mit Ausnahme der Osteoporose-Prophylaxe nicht als Indikation gelistet sind.

Letztlich wachgerüttelt wurde die Fachwelt von kürzlichen Publikationen, wonach in Kalifornien bei Beobachtung von 81.000 Frauen seit der WHI-Studie (2002) die HRT-Verordnungen um 85 % abnahmen und gleichzeitig die Hüftfrakturen um über 50 % zunahmen (8). Die Bedeutung im kardiovaskulären Bereich wurde durch eine kürzliche skandinavische Studie bei 332.000 Frauen (≥40 Jahre) unterstrichen, in der im ersten Jahr nach Absetzen der HRT die Mortalität sich mehr als verdoppelte, vor allem durch kardiale Todesfälle oder Apoplex (9)

Dass nun Autoren der WHI selbst darauf hinweisen, dass durch ein Verwehren einer dringend indizierten HRT mindestens 20 % der menopausalen Frauen unnötig leiden, mit massiver Einschränkung ihrer Lebensqualität, ist nun aber in dieser Form (1) doch überraschend. „WHI results are being used inappropriately in making decisions about treatment for women in their 40s and 50s“ (1) – bedeutet, dass sich z. B. auch die Krankenkassen nicht mehr auf die WHI berufen sollten, wie es kürzlich in Briefen mit Regressandrohungen in Thüringen und Sachsen geschah.

Speziell auch nach ökonomischen Kriterien sind solche Aktionen überraschend – um nochmals die WHI-Autoren zu zitieren (1) „Untreated menopausal symptoms are associated with higher health care costs and loss of work productivity“. Die WHI-Autoren weisen auch darauf hin, dass das Ausweichen der verängstigten und verunsicherten Frauen (und Ärz-

te) auf nichthormonale Alternativpräparate, die nicht durch die Gesundheitsbehörden reguliert werden, zu Risiken führt, die wegen fehlender Studien nicht abgeschätzt werden können, abgesehen davon, dass sie häufig unzureichend wirken.

Schließlich stellen die WHI-Autoren auch stark heraus, dass durch die Missinterpretation ihrer Studie eine ganze Generation junger Ärzte nicht mehr über das wichtige Therapiegebiet der HRT informiert ist und man dringend entsprechend neue Ausbildungsprogramme benötigt. Eigene Erfahrungen zeigen bei Umstellung von diversen pflanzlichen Präparaten inklusiver ‚Traditioneller Chinesischer Medizin‘ auf HRT seit Gründung der ersten spezialisierten Menopausenklinik in China (2012) ein exponentielles Ansteigen unserer Patientenzahlen in dieser Klinik – es gibt sicher keine effektivere Therapie von klimakterischen Beschwerden! In Deutschland ist die Mitgliederzahl der Deutschen Menopause Gesellschaft e. V. innerhalb von fünf Jahren von etwa 250 auf über 1.600 Mitglieder angewachsen und seit Erstpublikation der WHI hat zumindest der FRAUENARZT sich immer wieder bemüht, dass die HRT nicht völlig in Vergessenheit gerät (z. B. 7, 10–15). Somit sollte nun alles getan werden, um eine angemessene „Renaissance der HRT“ zu ermöglichen.

Literatur

1. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause management – Getting clinical care back on track. *N Engl J Med* 2016; 374: 803–806.
2. WHI Investigators. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–1477.
3. Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19: 109–150.
4. NICE Guidelines. Menopause: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413> (12.11.15).
5. Santen R et al. Postmenopausal hormone therapy. *Endocrine Society Scientific Statement. J Endocrin Metab* 2010; 95 (Suppl 1): 51–566.

6. Stuenkel CA et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 3975–4011.
7. Mueck AO (federführend für 9 Institutionen und Gesellschaften). Anwendungsempfehlungen zur Hormonsubstitution im Klimakterium und Postmenopause. *Frauenarzt* 2015; 56: 657–659.
8. Karim R et al. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011; 18: 1172–1177.
9. Mikkola TS et al. Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2015; 100: 4588–4594.
10. Mueck AO. HRT: Hoher, auch präventiver Nutzen bei frühem Beginn. *Frauenarzt* 2003; 44: 1293–1294.
11. Mueck AO. Presseerklärung des BVF. Entwarnung bei Hormontherapie in den Wechseljahren. *Frauenarzt* 2005; 46: 1076–1078.
12. Mueck AO. Neue Ergebnisse zur HRT: 30–50 % weniger Infarkte. Prävention bei frühem Behandlungsbeginn. *Frauenarzt* 2006; 47: 92.
13. Mueck AO (aus der AG Hormone des BVF). WHI: Estrogene verringern das Brustkrebsrisiko signifikant um über 30 %. *Frauenarzt* 2006; 47: 386–388.
14. Göttenauer A, Mueck AO. Renaissance der Hormonersatztherapie. Bericht von der Jahrestagung der Deutschen Menopause Gesellschaft e.V. *Frauenarzt* 2013; 54: 264–266.
15. Göttenauer A, Mueck AO, Stute P, Thaler C, Wildt L. Hormone – Nichts geht ohne sie. *Frauenarzt* 2015; 57: 66–69.



Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med.
Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck**
Universitätsklinikum Tübingen
Department für Frauengesundheit
Universitäts-Frauenklinik und
Forschungsinstitut für Frauengesundheit
Calwer Straße 7
72076 Tübingen
Alfred.Mueck@
med.uni-tuebingen.de