



AUS DEM DEUTSCHEN NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Substitution oder Medikalisierung gesunder Frauen?

Wieviel Evidenz braucht die Hormontherapie in der Menopause?

VON INGRID MÜHLHAUSER IM AUFTRAG DES DEUTSCHEN NETZWERKS EVIDENZBASIERTE MEDIZIN E.V.
(DNEBM – WWW.EBM-NETZWERK.DE)



Im Jahr 2002 wurde die große amerikanische Frauengesundheitsstudie WHI zur präventiven Behandlung mit Sexualhormonen nach fünf Jahren vorzeitig abgebrochen (1). Die randomisiert-kontrollierte Studie (RCT) sollte endgültig den Nutzen der Hormontherapie belegen. Primäres Ziel war es Herz-Kreislaufkomplikationen um mindestens 25 % zu reduzieren. Statt der erhofften Abnahme gab es jedoch mehr Herzinfarkte und Schlaganfälle und die Brustkrebsrate hatte mit einer Zunahme um etwa 25 % die prädefinierte Sicherheitsschranke überschritten. David Sackett, einer der Begründer der Evidenzbasierten Medizin (EbM), sprach in einem Leitartikel von der „Arroganz der präventiven Medizin“ (2). Zu diesem Zeitpunkt waren nämlich bereits weltweit millionenfach Frauen in der Post-/Menopause mit Östrogenen und Gestagenen behandelt worden mit dem falschen Versprechen, Krankheiten zu verhüten und das

Leben zu verlängern. Zudem sollte die Anti-Age Therapie so gut wie alle Beschwerden des Alterns mildern und sogar von den Bürden des Alltags befreien.

Der wissenschaftliche Beleg aus RCTs mit klinisch relevanten Endpunkten fehlte jedoch. Die Frauenärzte propagierten trotzdem die Hormontherapie. Sie bemühten pathophysiologische Konstrukte, die Frauen zu Hormonmangelwesen definierten. Sie verglichen die Menopause mit dem Insulinmangel bei Typ-1-Diabetes – ein weiterhin bemühter, aber völlig unzulässiger Vergleich, da Menschen mit Typ-1-Diabetes ohne Insulinsubstitution innerhalb kurzer Zeit versterben. Die Substitution mit Insulin gilt als Beispiel für einen dramatischen Behandlungseffekt. Er erfordert keine weitere Beweisführung durch experimentelle Studien. Der kausale Zusammenhang ist augenscheinlich. Insulin ist lebensrettend, ebenso wie der Fallschirm beim Absprung aus dem Flugzeug.

Ob eine medizinische Behandlung altersassoziierte Veränderungen und Beschwerden verhindern oder mildern kann, lässt sich hingegen nur mit qualitativ hochwertigen prospektiv geplanten RCTs belegen. Nichtexperimentelle Beobachtungsstudien sind hierfür ungeeignet. Im Gegenteil, bei der post-/menopausalen Hormontherapie haben sie durch Vortäuschung von positiven Effekten in die Irre geführt. Bis zu 50 % weniger Herz-Kreislaufkomplikationen wurden fälschlicherweise aufgrund der Korrelationsanalysen einer Behandlung mit Östrogenen/Gestagenen zugeschrieben. Nicht messbare beziehungsweise nicht gemessene oder nicht berichtete

sogenannte confounder (Störvariablen) haben einen Nutzen der Hormontherapie in den Kohortenstudien vorge-täuscht, der sich in den späteren RCTs nicht bestätigen ließ. Die Verzerrung entstand unter anderem durch den sogenannten healthy survivor effect – Frauen nehmen Hormone nur, solange sie gesund sind und keine kardio-vaskulären Risikofaktoren haben. Auch nehmen gesundheitsbewusste Frauen und solche aus höheren sozialen Schichten eher Hormone als andere Frauen. Aus ähnlichen Gründen kam es auch zur Verzerrung durch ärztliche Verordnung der Hormone an eher gesunde Frauen,

man spricht von einem prescription bias. Der Trugschluss war reproduzierbar. Eine Unmenge an Kohortenstudien hatten vergleichbar irreführende Resultate produziert.

Inzwischen liegen mehrere RCTs zur präventiven Wirkung von Östrogenen und Gestagenen bei Frauen in und nach der Menopause vor. Aktuelle Meta-Analysen haben die Daten aus den RCTs zusammengefasst (3,4). Die Ergebnisse sind eindeutig. Der Schaden überwiegt. Die US Preventive Services Task Force hat soeben neuerlich ausdrücklich von einer präventiven Behandlung abgeraten – unabhängig vom Alter der Frauen (4). →

GESCHÄTZTE EREIGNISRATE FÜR ZUNAHME (SCHADEN) ODER ABNAHME (NUTZEN) PRO 10.000 FRAUENJAHRE UNTER EINER BEHANDLUNG VON ÖSTROGEN PLUS GESTAGEN BZW. ÖSTROGEN ALLEIN

(nach Tabelle 3 aus Gartlehner et al. JAMA 2017)

Ereignis	Differenz der Ereignisse pro 10.000 Frauenjahre (95% KI)*	
	Östrogen plus Gestagen	Östrogen alleine**
Invasiver Brustkrebs	9 (1 bis 19)	-7 (-14 bis 0,4)
Koronare Herzerkrankung	8 (0 bis 18)	-3 (-12 bis 8)
Schlaganfall	9 (2 bis 19)	11 (2 bis 23)
Venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie)	21 (12 bis 33)	11 (3 bis 22)
Demenz (wahrscheinlich)	22 (4 bis 53)	12 (-4 bis 41)
Gallenblasenerkrankung	21 (10 bis 34)	30 (16 bis 48)
Harninkontinenz	876 (606 bis 1168)	1261 (880 bis 1689)
Darmkrebs	-6 (-9 bis -1)	2 (-3 bis 10)
Eierstockkrebs	2 (-1 bis 6)	Keine Daten
Lungenkrebs	1 (-4 bis 7)	1 (-4 bis 8)
Knochenbrüche (Osteoporose)	-44 (-71 bis -13)	-53 (-69 bis -39)
Diabetes	-14 (-24 bis -3)	-19 (-34 bis -3)
Gesamtsterblichkeit	1 (-9 bis 12)	1 (-10 bis 14)

*Wenn das Konfidenzintervall 0 einschließt, ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant.

** Östrogen alleine nur nach Hysterektomie indiziert



Angesichts der ernüchternden Ergebnisse erstauen verschiedene Initiativen, die Hormonbehandlung von Frauen in der Menopause wieder zu forcieren. Die Protagonisten postulieren, dass viele Frauen unnötig an Wechseljahresbeschwerden leiden müssten, weil ihnen eine Hormonbehandlung vorenthalten würde. So forderte die deutsche Gesellschaft für Endokrinologie kürzlich medienwirksam einen großzügigeren Einsatz von Sexualhormonen bei Frauen in der Menopause (5).

Das überrascht umso mehr, als es keine neuen Erkenntnisse gibt. Es werden lediglich bereits abgeschlossene Studien in retrospektiven Datenanalysen neu interpretiert. Es wird argumentiert, dass eine Hormonsubstitution mehr nutzen als schaden könnte, sofern die Behandlung nur früh genug, also mit den ersten Wechseljahresbeschwerden, eingesetzt würde. Es gebe dann kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen oder Brustkrebs, ja vielleicht sogar eher eine Reduzierung.

Für keine dieser Hypothesen liegt Evidenz aus prospektiv geplanten RCTs vor. Die retrospektiven Datenauswertungen sind mit einem hohen Verzerrungsrisiko behaftet. Die Ereignisraten sind typischerweise zu klein, und die Ergebnisse somit mit großer Unsicherheit verbunden. Sowohl die Autoren des aktuellen Cochrane- (3) als auch des USPSTF-Reviews (4) sehen keine Belege für die sogenannte Timing-Hypothese.

So wie schon bisher gilt weiterhin: Eine Hormonbehandlung kann bei ausgeprägten Hitzewallungen und Schweißausbrüchen – den klassischen Wechseljahresbeschwerden – indiziert sein. Dann jedoch nur in möglichst niedriger Dosierung und für möglichst kurze Zeit. Selbst die Prävention einer Osteoporose stellt keine Indikation dar. In jedem Fall sind die Frauen vor der Entscheidung für eine Hormontherapie umfänglich über alle Vor- und

Nachteile in verständlicher Form aufzuklären. Ebenso wie über den natürlichen Verlauf der Beschwerden. Bei den meisten Frauen gibt es eine deutliche Besserung schon innerhalb von ein bis zwei Jahren, auch ohne Behandlung. Die subjektiv wahrgenommene Verbesserung der Symptome wird daher nicht selten irrtümlich den Behandlungen zugeschrieben. Auch ist darauf hinzuweisen, dass die Beschwerden oft nach Absetzen der Hormone wieder auftreten.

Für eine Reihe von Fragen ist die Evidenzlage weiterhin unbefriedigend. Das betrifft zum Beispiel die Applikationsform oder Unterschiede in den Wirkstoffen. In Kürze soll es eine aktualisierte S3-Leitlinie zur Menopause geben. Es ist zu hoffen, dass die neue Leitlinie umfassend nicht nur den möglichen Nutzen sondern auch alle unerwünschten Nebenwirkungen einer Behandlung mit Östrogenen/Gestagenen in verständlicher Form zur Kommunikation mit den Frauen, zum Beispiel in Faktenboxen zur Verfügung stellt. Erstaunlicherweise fehlen bisher die überaus häufigen und höchst unangenehmen Beschwerden durch Harninkontinenz oder Gallenblasenleiden in den meisten Patientenbroschüren (siehe Tabelle Seite 35).

Es ist fraglich, ob Frauen eine medikamentöse Behandlung wollen, die ihnen zwar kurzfristig die Beschwerden durch Hitzewallungen lindert, gleichzeitig aber in erheblichem Ausmaß zu unfreiwilligem Harnverlust führt. ■

Univ.-Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser
Universität Hamburg
MIN Fakultät Gesundheitswissenschaften
E-Mail: Ingrid_Muehlhauser@uni-hamburg.de
Tel: 040 42838 3988

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: 321-333.

Sackett DL. The arrogance of preventive medicine. *CMAJ* 2002; 167: 363-364.

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J.

Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; CD004143.

Gartlehner G, Patel SV, Feltner C et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017; 318: 2234-2249.

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie. Trendwende in der Behandlung von Wechseljahresbeschwerden -

Neubewertung älterer Studien spricht jetzt für Hormontherapie. Pressemeldung 24.08.2017;

<http://www.endokrinologie.net/pressemitteilung/trendwende-behandlung-von-wechseljahresbeschwerden.php>

