

# Postmenopausale Hormonsubstitution: Willkommen im Club der Osteoporose-Therapien?

## Die Women's Health Initiative aus osteologischer Sicht

Kurt Lippuner

«Because of the constant tendency of osteoporosis to occur in women after the menopause and the beneficial effect of estrogen therapy on the retention of calcium in this condition, we believe that the postmenopausal state is the most common etiologic factor» [1]. Zwischen diesen hellseherisch anmutenden Worten des Osteologen Fuller Albright aus dem Jahre 1941 und dem Beweis, dass durch die postmenopausale Hormonsubstitution (HRT) die Frakturinzidenz gesenkt wird, liegen 61 Jahre, 6500 Publikationen zum Thema «Östrogen und Knochen» und vor allem die Östrogen-Gestagen-Substudie der «Women's Health Initiative» aus den USA [2].

In diesem von den Autoren als primäre Präventionsstudie bezeichneten Trial mit Hauptendpunkt KHK wurden 16 608 postmenopausale Frauen, 50–79jährig (Ø 63 J.), in 2 Gruppen randomisiert: kontinuierlich-kombinierte HRT (0,625 mg/d konjugierte Östrogene plus 2,5 mg/d Medroxyprogesteronacetat, n = 8506), bzw. Plazebo (n = 8102). Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 5,2 Jahren wurde die Studie frühzeitig abgebrochen (geplant waren 8,5 Jahre), da die Risiken (vor allem erhöhtes Mammakarzinom-Risiko) die vorgegebene Limite überstiegen. Nichtsdestotrotz traten in der Östrogen-Gestagen-Gruppe signifikant weniger Frakturen auf als unter Plazebo.

Während der osteoprotektive Effekt der HRT anhand des Surrogatendpunktes «Knochendichte» in zahlreichen randomisierten kontrollierten Studien bereits vor Jahren nachgewiesen wurde, haperte es bis heute mit der Datenlage bezüglich dem Endpunkt «Fraktur» gewaltig. Studien von 12monatiger Dauer, wie diejenige von Lufkin et al. [3], in welcher anhand 39 mit HRT behandelten versus 39 plazebobehandelten Frauen gezeigt werden sollte, dass die Wirbelfrakturnrate durch Östrogen-Gestagen-Substitution gesenkt wird, sind hoffnungslos «underpowered» und wirken beinahe lächerlich neben den schulbuchartig designten Frakturstudien mit Alendronat [4], Raloxifen [5] oder Risedronat [6], in welche 8700, 6800

bzw. 9300 Patientinnen eingeschlossen wurden und deren 3-Jahres-Resultate eine hochsignifikante 30–50prozentige relative Fraktur-Risikoreduktion belegten. Eine diesjährige Metaanalyse in Endocrine Reviews, welche die WHI-Resultate noch nicht miteinbezog, kam zum Schluss, dass unter HRT lediglich ein nicht-signifikanter Trend zur Verringerung des vertebralen und non-vertebralen Frakturrisikos belegt sei [7].

Die osteologisch wacklige Indikation für eine HRT wurde daher vielfach durch andere positive Argumente, vor allem die medizinisch gewichtige primäre Kardioprotektion, aufgewertet – das war vor Juli 2002: Die Datenlage hat sich mit der ersten Publikation der WHI-Resultate drastisch verändert. Pro 10 000 Frauen pro Jahr konnten unter HRT im Vergleich zur Plazebogruppe 5 Hüft-, 6 Wirbel- und 44 Frakturen insgesamt verhindert werden. Die entsprechende relative Risikoreduktion war signifikant und betrug 34% (Wirbel-), 34% (Hüft-) bzw. 24% (alle Frakturen): endlich! Die WHI ist die erste randomisierte kontrollierte Studie, die den definitiven Beweis erbringt, dass eine postmenopausale HRT Frakturen verhindert. Gleichzeitig traten unter HRT pro 10 000 Frauen pro Jahr 6 Fälle von Kolonkarzinom weniger als unter Plazebo auf. Dass der ossäre und intestinale Nutzen andererseits mit einem signifikant erhöhten kardiovaskulären und Mammakarzinom-Risiko erkauft wurde (25 zusätzliche kardiovaskuläre Ereignisse, wovon 7 KHK, 8 CVI; sowie 8 zusätzliche Mammakarzinome), versetzte viele in Schrecken, wogegen aus Sicht gynäkologischer Endokrinologen in Europa dieser Outcome aufgrund der eingeschlossenen Risikopopulation zu erwarten gewesen sei [8]. Auch wenn die Studie grundsätzlich in vielen Punkten kritisiert werden kann, beispielsweise, weil ein hoher Anteil adipöser Frauen eingeschlossen wurde, weil rund 25% der Frauen bei Studienbeginn Statine oder Aspirin einnahmen und rund ein Drittel wegen Hypertonie behandelt wurden, und somit nicht unbedingt von einer Primärprävention bezüglich kardiovaskulärem Risiko ausgegangen

werden kann, so darf der letzte Satz in der Diskussion des Papers dennoch nicht einfach unter den Tisch gewischt werden: «... *the substantial risks for cardiovascular disease and breast cancer must be weighed against the benefit for fracture in selecting from the available agents to prevent osteoporosis*». Was nun?

Die WHI war kein eigentlicher «Osteoporose-Trial»: Da die Population bezüglich ossärem Risiko keineswegs selektioniert war (sondern im Gegenteil, s.o.), fand sich eine relativ geringe Frakturinzidenz. In der Placebogruppe betrug diese 0,15% pro Jahr sowohl für klinische Wirbel- als auch für Hüftfrakturen, was rund einem Zwanzigstel der Inzidenz in obgenannten Fraktur-Studien mit den Substanzen Alendronat, Raloxifen und Risedronat entspricht. Es mussten aufgrund der seltenen Frakturereignisse also rund 600 Frauen 3 Jahre lang (dies ist der Zeitraum der meisten Frakturstudien) mit Hormonen behandelt werden, um eine klinisch apparente Wirbelfraktur und eine Hüftfraktur zu verhindern. Im Gegensatz dazu betragen die entsprechenden «Numbers Needed to Treat» (NNT) für Wirbelfrakturen in den Alendronat-, Risedronat- und Raloxifen-Studien rund 20. Die relative Fraktur-Risikoreduktion durch diese Substanzen (30–50%) ist jedoch nicht wesentlich verschieden von derjenigen, die unter HRT in der WHI-Studie beobachtet wurde, das heisst, die geringere NNT ist auf die Selektion der Studienpopulation bezüglich Osteoporoserisiko zurückzuführen.

Sofern angenommen werden darf, dass Östrogene bei Frauen mit etablierter Osteoporose dieselbe Antifraktur-Effizienz aufweisen, wie

dies in der WHI-Studie bei durchschnittlich «Knochengesunden» der Fall war, so sähe das Nutzen-Risikoverhältnis einer HRT bei Osteoporotikerinnen wesentlich günstiger aus als in der WHI: Es könnten bei gleichbleibender Risikorate für Mammakarzinom und KHK 30mal mehr Frakturen verhindert werden. Mit anderen Worten: Würde durch vorgängige Selektion von Osteoporosepatientinnen mittels Knochendensitometrie die NNT einer Hormonsubstitution bezüglich Verhinderung einer Wirbelfraktur sowie einer Hüftfraktur von 600 auf 20 reduziert werden, so stünden pro 10 000 osteoporotische Frauen und Jahr analog der «Nutzen-Risiko-Gleichung» der WHI 180 Wirbelfrakturen und 150 Hüftfrakturen weniger (sowie total 1320 Frakturen weniger) einem zusätzlichen Risiko von 25 kardiovaskulären Komplikationen und 8 Mammakarzinomen gegenüber. Da Osteoporose und Mamma-Karzinom zudem negativ korreliert sind, und Osteoporotikerinnen auch bezüglich kardiovaskulärem Risiko nicht der WHI-Population entsprechen, dürfte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer HRT für Frauen mit Osteoporose zusätzlich günstiger ausfallen.

Fazit: Die Ära der breiten, undifferenzierten Langzeitprophylaxe mittels HRT in der Postmenopause ist seit der WHI definitiv zu Ende. Stattdessen kann heute eine Sekundärprävention/Therapie der Osteoporose als evidenzbasiert gelten und bei nachgewiesenem Osteoporoserisiko (Densitometrie!) bei Frauen ins Auge gefasst werden, die auch anderweitig von Hormonen profitieren. Die Nutzen-Risiko-Ab-schätzung ist dabei individuell vorzunehmen.

## Literatur

- 1 Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. JAMA 1941;116:2265–74.
- 2 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; 288:321–33.
- 3 Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. Ann Intern Med 1992;117:1–9.
- 4 Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture intervention trial. JAMA 1998;280:2077–82.
- 5 Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. JAMA 1999;282:637–45.
- 6 Mc Clung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med 2001;344:333–40.
- 7 Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-Analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocrine Rev 2002;23:529–39.
- 8 Huber J, Birkhäuser M, Metka M, et al. Europäische Gynäkologen analysieren WHI Hormonstudie amerikanischer Kardiologen. Internationales Menopause-Forum Tuohilampi: Projektgruppe «WHI-Studie», Wien, 27./28.7.2002.