

Veröffentlichung der Women's Health Initiative Memory Study und der Million Women Study

Swissmedic

Einleitung

Bereits im November 2002 publizierte Swissmedic eine Stellungnahme [1] zur Zwischenanalyse der Women's Health Initiative (WHI) Studie [2] – einer placebokontrollierten, randomisierten Studie, welche den Nutzen und das Risiko der Hormonersatztherapie (HRT) bei postmenopausalen Frauen untersuchte. Die Behandlung bestand aus konjugiertem equinem Östrogen in einer Tagesdosis von 0,625 mg und Medroxyprogesteronacetat in einer Tagesdosis von 2,5 mg. Hysterektomierte Frauen erhielten das Östrogen allein, Frauen ohne Hysterektomie erhielten die Kombination. Der kombinierte Studienarm wurde vorzeitig abgebrochen, da gegenüber Placebo bei Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren ein erhöhtes Risiko für invasives Mammakarzinom, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Thromboembolie gefunden wurde. Für die Monotherapie ergab sich bei der Interimsanalyse kein Sicherheitssignal, und dieser Teil der Studie läuft weiter.

Neu wurden am 28. Mai 2003 in der Zeitschrift *Journal of the American Medical Association* (JAMA) die Ergebnisse der Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) [3] veröffentlicht und am 9. August 2003 in der Zeitschrift *Lancet* jene der Million Women Study [4], welche weitere wichtige Information zur Sicherheit der HRT beinhalten. Über diese neuen Resultate möchten wir als Arzneimittelbehörde informieren.

Zusammenfassung der Studienergebnisse

An der WHIMS, einer Teilstudie der WHI-Studie, nahmen 4532 Frauen teil. Bei Studienbeginn waren 46 % der Frauen im Alter zwischen 65 und 69 Jahren, etwa 36 % im Alter von 70 bis 74 Jahren und etwa 18 % älter als 75jährig. Keine der Frauen hatte zum Zeitpunkt des Studienbeginns eine Demenz. Die primären Endpunkte waren das Auftreten einer wahrscheinlichen Demenz (probable dementia) und das Auftreten einer milden kognitiven Dysfunktion (mild cognitive impairment). Während der durchschnittlich vier-

jährigen Studiendauer entwickelten 61 Frauen eine wahrscheinliche Demenz – 40 in der Hormon- und 21 in der Placebogruppe, woraus sich eine relative Risikoerhöhung von 2,05 (95 % Vertrauensbereich, 1,21–3,48) ergibt. Das bedeutet in absoluten Zahlen pro Jahr 23 zusätzliche Fälle pro 10 000 behandelte Frauen. Der Unterschied zwischen HRT und Placebo zeigte sich bereits ein Jahr nach Studienbeginn und nahm im weiteren Verlauf zu. Im Gegensatz zur wahrscheinlichen Demenz war die milde kognitive Dysfunktion in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig vertreten. Derzeit ist unklar, ob diese Beobachtung auch für andere kombinierte HRT-Präparate von Bedeutung ist. In der Schweiz ist das obige Kombinationspräparat aus equinen Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat ausschliesslich für die Therapie von Symptomen des Östrogenmangels infolge der natürlichen oder künstlichen Menopause bei Patientinnen mit intaktem Uterus zugelassen und wird somit in der Regel nicht bei Frauen im Alter >65 Jahre eingesetzt.

Die Million Women Study, eine nicht randomisierte Kohortenstudie, rekrutierte 1 084 110 britische Frauen von 1996 bis 2001 aus dem «National Health Service Breast Screening Programme». Die Teilnehmerinnen erhielten zusammen mit der Einladung zur Screening-Mammographie einen Fragebogen bezüglich demographischer Faktoren und Anwendung einer HRT. Das durchschnittliche Alter der Frauen bei Eintritt in die Studie war 55,9 Jahre. Die Hälfte der Frauen erhielt vor und/oder zum Zeitpunkt des Studienantrittes eine HRT, die übrigen Frauen wurden nie mit HRT behandelt. Die primären Endpunkte waren die Diagnose Brustkrebs und die Mortalität infolge von Brustkrebs. Es wurden 9364 Fälle von invasivem Mammakarzinom und 637 Todesfälle infolge von Brustkrebs registriert nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 2,6 beziehungsweise 4,1 Jahren. Frauen, die bei Aufnahme in die Studie eine HRT anwandten, hatten ein signifikant höheres Risiko sowohl in Bezug auf Morbidität als auch in Bezug auf Mortalität infolge von Brustkrebs, verglichen mit Frauen, die nie eine solche Behandlung angewandt hatten. Das relative Risiko in Bezug auf

1 Swissmedic. Publikation der Zwischenergebnisse der Women's Health Initiative Studie. Schweiz Ärztezeitung 2002;83(47):2546-8.

2 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288(3):321-33.

3 Shumaker et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003;289(20):2651-62.

4 Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2002; 362:419-27.

Korrespondenz:
Swissmedic
Erlachstrasse 8
CH-3012 Bern 9

Morbidität war 1,66 (1,58–1,75, $p < 0,0001$) und in bezug auf Mortalität 1,22 (1,00–1,48, $p = 0,05$). Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, war erhöht bei der Anwendung von Östrogen allein (1,30 [1,21–1,40]), Östrogen-Gestagen (2,00 [1,88–2,12]) und Tibolon (1,45 [1,25–1,68]), mit dem höchsten Risiko für die kombinierte Therapie. Die Resultate fielen für verschiedene Östrogene und Gestagene, für unterschiedliche Dosierungen sowie für kontinuierliche und sequentielle Therapie ähnlich aus. Das relative Risiko war signifikant erhöht für orale, transdermale und implantierte Östrogenformulierungen (1,32 [1,21–1,45], 1,24 [1,11–1,39] beziehungsweise 1,65 [1,26–2,16]). Bei allen Arten der HRT stieg das Risiko mit zunehmender Dauer der Anwendung.

Die Resultate der Million Women Study sind vereinbar mit jenen der WHI-Studie und jenen einer bereits früher publizierten Metaanalyse [5], die auf 51 epidemiologischen Studien beruht. Diese beiden älteren Publikationen beschreiben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs unter HRT. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass es sich bei der Million Women Study im Gegensatz zur WHI-Studie um eine nichtrandomisierte Kohortenstudie handelt und dass ein mögliches Bias nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Die Stärken dieser Studie hingegen waren ihre Grösse und Praxisnähe.

Schlussfolgerungen und weiteres Vorgehen

Die Fachinformationen der in der Schweiz verfügbaren HRT-Präparate enthalten bereits einen Warnhinweis bezüglich erhöhten Risikos von Mammakarzinom unter HRT und wurden für die Kombinationspräparate im Hinblick auf die Resultate der WHI-Studie überarbeitet. In diesem Zusammenhang möchten wir darauf hinweisen, dass die Ärzte in der revidierten Fachinformation dazu aufgefordert werden, die Resultate der WHI-Studie und die bereits früher bekannten Risiken einer HRT vor deren Verschreibung zu berücksichtigen. Bei Patientinnen mit vorbestehenden Risikofaktoren für das Mammakarzinom oder für thromboembolische oder zerebro-/kardiovaskuläre Ereignisse sollten womöglich andere Therapien in Betracht gezogen werden.

Swissmedic evaluiert momentan in Zusammenarbeit mit externen Experten und den zuständigen Fachgesellschaften die Resultate der WHIMS und der Million Women Study bezüglich weiterer risikomindernder Massnahmen. Das Institut wird zudem die betroffenen pharmazeutischen Firmen um Stellungnahme bitten.

5 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.