

# Publikation der Zwischenergebnisse der Women's-Health-Initiative-Studie aus den USA

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut

## Einleitung

Am 17. Juli 2002 sind in der Zeitschrift «Journal of the American Medical Association» (JAMA) Zwischenergebnisse einer grossen prospektiven randomisierten Studie über die Hormonersatztherapie bei Frauen nach der Menopause, der «Women's Health Initiative»-(WHI)-Studie, publiziert worden [1]. Die Resultate dieser amerikanischen Studie haben international und in den Medien grosse Beachtung gefunden. Wir möchten deshalb als Arzneimittelbehörde dazu Stellung nehmen.

## Zusammenfassung der Studienergebnisse

Bei der WHI-Studie handelt es sich um eine placebokontrollierte 3armige Studie, in welcher der Nutzen und das Risiko der Hormonersatztherapie bei Einsatz zur Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen, Neoplasien und Osteoporose bei postmenopausalen Frauen untersucht wurde. Behandelt wurde mit konjugiertem equinem Östrogen in einer Tagesdosis von 0,625 mg und mit Medroxyprogesteronacetat (MPA) in einer Tagesdosis von 2,5 mg. Hysterektomierte Frauen erhielten das Östrogen allein, Frauen ohne Hysterektomie erhielten die Kombination Östrogen/MPA. Rund ein Drittel der Frauen war bei Studienbeginn im Alter zwischen 50 und 59 Jahren, rund 45% zwischen 60 und 69 Jahren und rund ein Fünftel war 70- bis 79jährig. Die Studie begann im Jahre 1997 und sollte ursprünglich in allen 3 Behandlungsgruppen bis im Jahre 2005 weitergeführt werden. Primärer Endpunkt war das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung (Frage nach einer Schutzwirkung des Östrogens bzw. nach Abschwächung einer solchen Schutzwirkung durch die Kombination mit einem Gestagen). Als primärer Sicherheitsparameter wurde das Auftreten eines invasiven Mammakarzinoms gewählt. Auch hier stellte sich die Frage, ob die Zugabe eines Gestagens dieses Risiko im Vergleich zu einer alleinigen Östrogengabe beeinflussen könnte.

## Kombination Östrogen/ Medroxyprogesteronacetat (MPA)

Nach durchschnittlich 5,2 Jahren Verlaufsbeobachtung brach das Überwachungskomitee (Data and Safety Monitoring Board DSMB) die Studie in der Behandlungsgruppe mit der Kombinationstherapie ab. Bis zu diesem Zeitpunkt erhielten 8506 Frauen eine kombinierte Hormonbehandlung und 8102 Placebo. Grund für den Abbruch war eine Häufigkeitszunahme von invasiven Mammakarzinomen unter der Kombinationsbehandlung gegenüber Placebo, welche die a priori festgelegte statistische Signifikanzgrenze überschritt. Unter Placebo lag die Inzidenz von invasiven Mammakarzinomen bei 3‰/Frauenjahr, in der Kombinationstherapie lag der Wert bei 3,8‰/Frauenjahr, woraus sich eine relative Risikoerhöhung von 26% ergibt. Die Häufung von invasiven Mammakarzinomen wurden erst nach 4 Jahren Behandlung erkennbar. Überraschenderweise wurden unter der Kombinationsbehandlung auch mehr koronare Herzerkrankungen und zerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Es wurden dabei keine nennenswerten Interaktionen mit Alter, Blutdruck, Diabetes, Rauchergewohnheit und früherem Hormongebrauch gefunden. Auch venöse Thrombosen und Lungenembolien waren unter der Kombination häufiger, was der bereits bekannten Wirkung von Östrogenen und von Östrogen/Gestagen-Kombinationen auf die Gerinnung entspricht.

Als positive Effekte zeigte die Kombinationsbehandlung im Vergleich zu Placebo eine Abnahme der Inzidenz von Kolonkarzinomen und erwartungsgemäss eine Abnahme der osteoporotisch bedingten Hüft- und Wirbelfrakturen.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die relativen Risiken der Kombinationsbehandlung im Vergleich zu Placebo sowie die absolute Risikodifferenz pro 10 000 Frauenjahre für die verschiedenen untersuchten Krankheiten. Diese Angaben erlauben eine grobe Risikoeinschätzung aufgrund der Studienergebnisse. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass im Verlaufe der Studie in beiden Armen knapp 40% der Frauen die Be-

1 Writing group for the women's health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002;288:321-33.

Korrespondenz:  
Swissmedic,  
Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Erlachstrasse 8  
CH-3000 Bern 9

Tabelle 1

Relatives und absolutes Risiko oder Benefit im «Estrogen plus Progesteron Arm» der WHI-Studie nach 5,2 Jahren (n = 16 608, Placebo und Studienmedikation) (aus WHI HRT Update, Juni 2002).

| Ereignis         | Relatives Risiko vs. Placebo | Erhöhtes absolutes Risiko pro 10 000 Frauenjahre | Erhöhter Benefit pro 10 000 Frauenjahre |
|------------------|------------------------------|--|---|
| Koronarkrankheit | 1,29                         | 7  |   |
| Schlaganfall     | 1,41                         | 8  |   |
| Inv. Mamma-Ca    | 1,26                         | 8  |   |
| Thromboembolien  | 2,11                         | 18   |   |
| Kolorektales Ca  | 0,63                         |  | 6                                       |
| Hüftfrakturen    | 0,66                         |  | 5                                       |

handlung abbrechen, so dass die Unterschiede zwischen Hormonbehandlung und Placebo mit diesen Zahlen wahrscheinlich unterschätzt werden [2].

### Östrogenmonotherapie

Das DSMB beschloss, die Behandlung der Gruppe mit der Östrogenmonotherapie weiterzuführen. Es kann deshalb angenommen werden, dass in diesem Behandlungsarm ein betreffend die untersuchten Endpunkte günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis besteht.

Eine kürzlich publizierte US-Kohortenstudie [3] bei 44 241 Frauen in der Postmenopause mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 13,4 Jahren fand aber bei Patientinnen, welche mit einer alleinigen Östrogensubstitutionstherapie behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinome. Das relative Risiko betrug 1,6 (95% CI 1,2–2,0), entsprechend einer Erhöhung des absoluten Risikos von etwa 2 Fällen pro 10 000 Frauenjahre (4,44 bei Frauen ohne Hormonersatztherapie versus 6,47 bei Frauen unter alleiniger Östrogensubstitution). Die Risikorerhöhung korrelierte positiv mit der Behandlungsdauer und wurde vom Hysterektomiestatus nicht relevant beeinflusst. Die kombinierte Hormonersatztherapie zeigte keine statisch signifikante Erhöhung des Risikos für Ovarialkarzinome. Diese Resultate stehen in Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer kürzlich veröffentlichter Studien [4, 5]. Auch wenn damit ein kausaler Zusammenhang nicht gezeigt ist und in früheren Studien zum Teil keine Assoziation der Ovarialkarzinome mit einer Östrogensubstitutionstherapie gefunden wurde, sollte aufgrund der jetzigen Datenlage bei der Anwendung einer alleinigen Östrogensubstitutionsbehandlung die mögliche Risikoerhöhung für Ovarialkarzinome in Betracht gezogen werden.

### Schlussfolgerungen für die Schweiz

Den oben angeführten Risiken einer Hormonersatztherapie ist der Nutzen einer solchen Behandlung gegenüberzustellen. In der Schweiz ist das in der Studie verwendete 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. Dies schliesst die Urogenitalsymptome infolge vaginaler und vulvärer Atrophie ein. Bei diesen subjektiven Beschwerden mit starken interindividuellen Unterschieden bezüglich Ausprägung kommt es auf jede einzelne Patientin an, ob eine Hormonersatztherapie mit dem Kombinationspräparat weitergeführt werden sollte oder nicht. Dies macht eine eingehende Diskussion zwischen Patientin und verschreibendem Arzt notwendig, um zusammen dieses individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis abschätzen zu können.

Die derzeitige Fachinformation des Arzneimittelkompendiums der Schweiz enthält bei den verschiedenen Hormonersatzpräparaten bereits Hinweise auf ein Mammakarzinom- und Thromboembolierisiko: So wird empfohlen, dass die Patientin vor Behandlungsbeginn und in periodischen Abständen in der Therapie sowohl allgemein medizinisch wie gynäkologisch untersucht wird, inkl. Brustpalpation, ferner dass die Patientinnen die Technik der Brustpalpation selbst erlernen müssten. Mammakarzinom in der Familienanamnese gilt als Anwendungseinschränkung. Neben der Erwähnung einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos unter Hormonsubstitutionstherapie gemäss einer zusammenfassenden Reanalyse von 51 epidemiologischen Studien [6] wird darauf hingewiesen, dass die gleichzeitige Behandlung mit einem Gestagen

2 Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. JAMA 2002; 288:366-7.

3 Lacey JV, Jr, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. JAMA 2002; 288:334-41.

4 Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. JAMA 2001;285:1460-5.

5 Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. J Natl Cancer Inst 2002;94:497-504.

6 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.

nicht vor dem Risiko eines Mammakarzinoms schützt, sondern sogar dieses Risiko erhöhen könnte. Auf das Risiko thromboembolischer Ereignisse wird in den Rubriken Anwendungseinschränkungen, Vorsichtsmassnahmen und Unerwünschte Wirkungen hingewiesen. Diese Hinweise/Anwendungseinschränkungen werden nun neu für betroffene Präparate mit den Ergebnissen der WHI-Studie ergänzt werden. Auch die Patienteninformation wird entsprechend angepasst werden.

Neu zeigte die WHI-Studie eine Risikoerhöhung für koronare Herzerkrankungen und zerebrovaskuläre Insulte unter der Kombinationstherapie. Es wäre zu erwarten gewesen, dass trotz Zugabe eines Gestagens eine gewisse protektive Wirkung der Östrogenkomponente bezüglich Auftreten von arteriellen kardiovaskulären Ereignissen vorliegen würde. Es stellt sich die Frage, ob die gefundenen Studienergebnisse auch Gültigkeit für andere Kombinationspräparate haben. Die in der Schweiz angebotenen Kombinationspräparate zur Hormonersatzthera-

pie enthalten in der Regel das synthetische Estradiol und nebst MPA diverse andere Gestagene. Diese unterschiedlichen Wirkstoffe werden in verschiedenen Dosisstärken und galenischen Formen angeboten, neben der oralen Einnahme kommt v.a. die transdermale und vaginale Anwendung in Betracht. Bei der WHI-Studie handelt es sich um die erste grosse prospektiv durchgeführte Studie zur Hormonersatztherapie zur Primärprävention (d.h. bei mehrheitlich gesunden Frauen). Die hier erhobenen Befunde bezüglich der Behandlungsgruppe mit der Kombination sind aufgrund von Anlage und Umfang der Studie derart bedeutend, dass sie bei der Anwendung auch anderer Hormonersatzpräparate berücksichtigt werden sollen. Swissmedic wird die verantwortlichen Firmen auffordern, einen entsprechenden Passus in die Fachinformation aufzunehmen. Bei Präparaten mit der Indikation für Osteoporoseprophylaxe wird auf die Möglichkeit von Alternativen bei Patientinnen mit Risikofaktoren hingewiesen werden müssen (z. B. der Einsatz von Bisphosphonaten).

## Publication des résultats intermédiaires de l'étude «Women's Health Initiative» des Etats-Unis

Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques

### Introduction

Le 17 juillet 2002, le «Journal of the American Medical Association» (JAMA) a publié les résultats intermédiaires d'une large étude prospective randomisée consacrée au traitement hormonal de substitution chez les femmes ménopausées, l'étude «Women's Health Initiative» (WHI) [1]. Cette étude américaine a rencontré un large écho sur le plan international et dans les médias, de sorte que Swissmedic tient à faire le point sur ce sujet.

### Résumé de l'étude

L'étude WHI est une étude contrôlée par placebo, subdivisée en trois branches, dont l'objectif porte sur les bénéfices et les risques du traitement

hormonal de substitution (THS) pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires, des néoplasies et de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Le traitement consistait à administrer des œstrogènes équinés conjugués en dose quotidienne de 0,625 mg et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) en dose quotidienne de 2,5 mg. Les femmes hystérectomisées ont reçu uniquement des œstrogènes, les femmes non hystérectomisées ont reçu une association œstrogènes/MPA. Au début de l'étude, un tiers des femmes étaient âgées de 50 à 59 ans, environ 45% de 60 à 69 ans et un cinquième de 70 à 79 ans. L'étude a débuté en 1997. Initialement, elle devait être poursuivie jusqu'en 2005 dans les trois groupes de traitement. L'apparition de maladies coronariennes constituait le critère d'efficacité primaire (question de l'efficacité protectrice des œstrogènes, respectivement de la dimi-

1 Writing group for the women's health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002;288:321-33.

Correspondance:  
Swissmedic, Institut suisse  
des produits thérapeutiques  
Erlachstrasse 8  
CH-3000 Berne 9

nution de cette efficacité en combinaison avec des progestatifs). L'apparition de cancers du sein invasifs constituait le paramètre de sécurité primaire. Ici aussi, il s'agissait de savoir si l'administration de progestatifs pouvait influencer sur ce risque par rapport à l'administration d'œstrogènes exclusivement.

#### Association œstrogènes/acétate de médroxyprogestérone (MPA)

Après une durée moyenne d'observation de 5,2 ans, le comité de surveillance (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) a mis un terme à la branche de l'étude portant sur le traitement combiné. Jusque-là, 8506 femmes ont reçu un traitement hormonal combiné, tandis que 8102 femmes étaient sous placebo. L'interruption a été motivée par l'augmentation de cancers du sein invasifs sous traitement combiné, outrepassant la limite de signification statistique fixée a priori. Sous placebo, l'incidence des cancers du sein invasifs a été de 3‰/année-femme, alors que sous traitement combiné, cette incidence a atteint 3,8‰/année-femme, ce qui représente une augmentation relative du risque de 26%. L'augmentation de la fréquence des cancers invasifs du sein n'a été détectée qu'après 4 ans. Étonnamment, le traitement combiné a également présenté une augmentation des maladies coronariennes et des accidents cérébrovasculaires. Aucune interaction pertinente n'a été établie avec l'âge, la pression sanguine, le diabète, le tabagisme et la prise antérieure d'hormones. Les thromboses veineuses et les embolies pulmonaires ont également été plus fréquentes sous traitement combiné, ce qui correspond à l'effet déjà connu des œstrogènes et de l'association œstrogènes/progestatifs sur la coagulation.

Du côté des effets positifs, le traitement combiné a permis de réduire l'incidence des cancers colorectaux de même que, conformément aux prévisions, les fractures d'origine ostéoporotique de la hanche et des vertèbres.

Le tableau figurant ci-dessous récapitule les risques relatifs du traitement combiné par rapport au placebo ainsi que la différence de risque absolu par 10 000 années-femmes pour les différentes maladies étudiées. Ces données permettent une estimation générale des risques sur la base des résultats de l'étude. Il faut également tenir compte du fait qu'environ 40% des femmes ont interrompu le traitement dans les deux branches en cours d'étude, de sorte que ces chiffres sont probablement inférieurs à l'écart réel entre traitement hormonal et placebo [2].

#### Œstrogénothérapie

Le DSMB a décidé de poursuivre le traitement du groupe sous œstrogénothérapie. On peut donc admettre que cette branche se caractérise par un rapport bénéfice/risque plus favorable en ce qui concerne les critères examinés.

Toutefois, une étude de cohorte américaine publiée récemment [3] et portant sur 44 241 femmes post-ménopausées sur une durée moyenne d'observation de 13,4 ans a mis en évidence un risque accru de carcinome ovarien chez les patientes sous œstrogénomonothérapie substitutive. Le risque relatif a été de 1,6 (95% CI 1,2–2,0), soit une augmentation du risque absolu d'env. 2 cas par 10 000 années-femmes (4,44 chez les femmes sans THS vs. 6,47 chez les femmes sous œstrogénomonothérapie substitutive). L'augmentation du risque montre une corrélation positive avec la durée du traitement et n'est pas influencée de manière pertinente par le statut d'hystérectomie. Le THS combiné n'a mis en évidence aucune augmentation statistiquement significative du risque de carcinome ovarien. Ces résultats corroborent les résultats d'autres études récemment publiées [4, 5]. Même si un lien causal n'est ainsi pas démontré et que certaines études antérieures n'ont mis en évidence aucune relation entre le carcinome ovarien et l'œstrogénothérapie, il y a lieu d'envisager, sur la base des données actuelles, un risque potentiellement accru de carcinome ovarien en cas de mono-thérapie œstrogénique substitutive.

#### Conclusions pour la Suisse

Aux risques exposés ci-dessus liés à un traitement hormonal de substitution, il faut confronter le bénéfice d'un tel traitement. En Suisse, l'association d'œstrogènes équinés et d'acétate de médroxyprogestérone utilisée dans l'étude est autorisée exclusivement pour le traitement des symptômes liés à une carence œstrogénique par suite d'une ménopause naturelle ou artificielle chez les patientes dont l'utérus est intact. Ceci englobe les symptômes génito-urinaires par suite d'atrophie vaginale et vulvaire. La perception de ces troubles est très subjective et peut varier d'un individu à l'autre. Il y a donc lieu de déterminer de cas en cas si un THS avec association médicamenteuse doit être poursuivi ou non. Cette question présuppose une discussion approfondie entre la patiente et le médecin prescripteur afin de pouvoir évaluer dans chaque cas le rapport bénéfice/risque individuel.

2 Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *JAMA* 2002; 288:366-7.

3 Lacey JV, Jr, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288:334-41.

4 Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001;285:1460-5.

5 Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:497-504.

L'information actuelle du Compendium suisse des médicaments pour les préparations hormonales substitutives met déjà en garde contre les risques de cancer du sein et de thromboembolie: ainsi, il est recommandé que la patiente subisse un examen médical général et un examen gynécologique minutieux, avec palpation des seins, avant le début du traitement et à intervalles réguliers durant le traitement, et que les patientes apprennent la technique de l'autopalpation des seins. Le carcinome mammaire dans l'anamnèse familiale constitue une limitation d'emploi. Outre la mention d'une augmentation du risque de cancer du sein sous THS selon une méta-analyse portant sur 51 études épidémiologiques [6], il est rappelé que le traitement simultané par des progestatifs ne semble pas protéger contre le risque de cancer du sein, mais pourrait au contraire accroître ce risque. En ce qui concerne le risque de thromboembolies, il est mentionné dans les rubriques «Limitations d'emploi», «Précautions» et «Effets indésirables». Ces mises en garde/limitations d'emploi seront désormais complétées pour les préparations concernées par les résultats de l'étude WHI. L'information destinée aux patientes sera également adaptée en conséquence.

L'étude WHI a mis en évidence une augmentation des risques de maladies coronariennes et d'accidents cérébrovasculaires sous THS combiné. On aurait pu s'attendre à ce que, en dépit

de l'administration des progestatifs, les œstrogènes développent un certain effet protecteur contre les incidents cardiovasculaires. La question se pose de savoir si les résultats de l'étude sont aussi applicables à d'autres associations médicamenteuses. Les associations médicamenteuses proposées en Suisse pour le THS contiennent en général de l'œstradiol synthétique et, outre le MPA, divers autres progestatifs. Ces différents principes actifs sont proposés dans différents dosages et formes galéniques. Outre l'administration orale, il faut surtout tenir compte de l'application transdermale et vaginale. L'étude WHI est la première étude prospective à large échelle de THS à titre de prévention primaire (c'est-à-dire chez les femmes majoritairement en bonne santé). Les résultats recueillis en ce qui concerne le groupe de traitement sous THS combiné sont à ce point significatifs des points de vue de la méthodologie et de l'ampleur de l'étude qu'ils doivent aussi être pris en compte pour l'utilisation d'autres préparations hormonales de substitution. Swissmedic invitera les entreprises responsables à introduire une mise en garde correspondante dans l'information professionnelle. Pour les préparations dont l'indication est la prophylaxie de l'ostéoporose, il faudra mentionner l'existence d'alternatives (par ex. le recours à des bisphosphonates) pour les patientes présentant des facteurs de risque.

6 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.