

Postmenopausale Hormontherapie nach WHI und HERS

Expertenbrief der Kommission für Qualitätssicherung der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

M. Birkhäuser*, C. de Geyter, P. J. Keller, F. Luzuy

Die klassische Indikation für eine Hormontherapie ist die Behandlung klimakterischer Beschwerden. HERS und WHI, zwei placebokontrollierte prospektive randomisierte Studien, überprüften die Frage, ob sich eine Hormontherapie auch zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen eignet, wie dies die Mehrzahl der vorliegenden Beobachtungsstudien vermuten liess. Dieser Expertenbrief versucht, die sich aus den heute vorliegenden Daten ergebenden Konsequenzen für die Praxis aufzuzeigen.

Was sind HERS und WHI?

Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)

HERS war eine amerikanische randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie [1] zur Wirkung einer kontinuierlich-kombinierten Hormontherapie (= KKHT; 0,625 mg konjugierte equine Östrogene [CEE] + 2,5 mg Medroxy-Progesteron-Acetat [MPA]/Tag) bei postmenopausalen Frauen (n = 2763) mit dokumentierter koronarer Herzkrankheit (KHK). Das mittlere Alter betrug 67 Jahre (55–79 Jahre). Die ursprüngliche Studie (HERS I) endete nach einer mittleren Beobachtungszeit von 4,1 Jahren. Da eine Post-hoc-Analyse ein mögliches höheres Risiko von koronaren Ereignissen im ersten Jahr, aber ein vermindertes Risiko in den Jahren 3 bis 5 suggerierte, wurde die Studie offen (HERS II) fortgesetzt. Dazu wurden die Teilnehmerinnen gebeten, mit ihrer zugeteilten Behandlung fortzufahren (entweder KKHT oder keine aktiven Hormone). Insgesamt führten 93% der ursprünglichen HERS-Teilnehmerinnen (n = 2321) ihre Behandlung für zusätzliche 2,7 Jahre weiter (totale mittlere Dauer 6,8 Jahre). Der Anteil der Frauen, die mindestens zu 80% ihre Hormontherapie (HT) befolgten, nahm von 81% im 1. Jahr auf 45% im 6. Jahr ab; in der Placebogruppe stieg die Einnahme einer HT von 0% im 1. auf 8% im 6. Jahr an.

Women's Health Initiative (WHI)

Die WHI wurde 1993 als amerikanische NIH-gesponsorte, multizentrische Studie [2] begonnen.

Sie besteht aus drei in sich zusammenhängenden klinischen Studien und einer Beobachtungsstudie bei anscheinend gesunden postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 79 Jahren (mittleres Alter 63,2). Von den kontaktierten 373 000 Frauen waren nur 5% bereit, an der Studie teilzunehmen, so dass diese für die Gesamtbevölkerung nicht repräsentativ ist. Bei Studienbeginn litten 7,7% an einer kardiovaskulären Erkrankung, gut 35% an einer behandelten oder unbehandelten arteriellen Hypertonie und über 25% nahmen entweder Statine oder Aspirin ein. Die randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Hormonstudie innerhalb der WHI besitzt neben dem Placeboarm (n = 8102) einen Arm mit KKHT (0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA/Tag) bei Frauen mit intaktem Uterus (n = 8506). Eine dritte Gruppe bei Frauen nach Hysterektomie erhält CEE allein (n = 10739). Von den Frauen mit KKHT waren 33,4% zwischen 50 und 59 Jahre alt, 45,3% zwischen 60 und 69, und 21,3% zwischen 70 und 79. Der KKHT-Arm wurde im Juli 2002 nach einem mittleren Follow-up von 5,2 Jahren beendet, da nach dem amerikanischen «Data and Safety Monitoring Board» (DSMB) die Summe der Risiken den Nutzen überstieg. Bei Studienende betrug die Drop-out-Rate für KKHT 42%, für Placebo 38%. Der ET-Arm wird fortgeführt, da das DSMB unter 0,625 mg CEE/Tag kein Überwiegen der Risiken über den Nutzen feststellte. Ebenso werden andere Teilstudien weitergeführt, welche Gedächtnis, Demenz, Ernährung mit niedriger Fettzufuhr und die Bedeutung von Kalzium und Vitamin D beurteilen.

Klinisch wichtige Resultate aus HERS und WHI

RR = Relatives Risiko; AR = Absolutes Risiko; CI = 95% Vertrauensintervall (WHI: n = nominal, k = korrigiert); signifikant = s.; nicht-signifikant = n.s.; «HERS» = Resultate aus HERS + HERS II

* Präsident der Schweizerischen Menopausengesellschaft

- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998;280:605-13.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. 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.

Korrespondenz:
Kommission für Qualitätssicherung
Präsident: Prof. Dr. med. Urs Haller
Universitätsspital
Departement Frauenheilkunde
CH-8091 Zürich

Wirkung auf das Risiko von koronaren Herzkrankheiten

WHI RR 1,29 (CI [n] 1,02–1,63); 29% erhöhtes Risiko (s.); AR 0,37% vs. 0,30% (d. h., 37 vs. 30 Ereignisse/Jahr per 10 000 Frauen)

HERS RR 0,99 (CI 0,84–1,17); 1% erniedrigtes Risiko (n.s.); AR 3,66% vs. 3,68% (366 vs. 368 Ereignisse/Jahr per 10 000 Frauen)

Das Risiko für KHK stieg im ersten Behandlungsjahr in der WHI- und in der HERS-Studie an, doch war das Risiko für KHK in den folgenden Jahren nicht mehr signifikant erhöht.

Wirkung auf das Risiko von zerebrovaskulären Insulten

WHI RR 1,41 (CI [n] 1,02–1,63); 41% erhöhtes Risiko (s.); AR 0,29% vs. 0,21% (29 vs. 21 Ereignisse/Jahr per 10 000 Frauen)

HERS RR 1,09 (CI 0,88–1,35); 9% erhöhtes Risiko (n.s.); AR 2,12% vs. 1,95% (212 vs. 195 Ereignisse/Jahr per 10 000 Frauen)

Wirkung auf das Risiko von venösen thromboembolischen Ereignissen

WHI RR 2,11 (CI [k] 1,26–2,82); 111% erhöhtes Risiko (s.); AR 0,34% vs. 0,16% (34 vs. 16 Ereignisse/Jahr per 10 000 Frauen)

HERS RR 2,08 (CI 1,28–3,55); 108% erhöhtes Risiko (s.); AR 0,59% vs. 0,28% (59 vs. 28 Ereignisse/Jahr per 10 000 Frauen)

Wirkung auf das Risiko von Mammakarzinomen

WHI RR 1,26 (CI [n] 1,00–1,59); 26% erhöhtes Risiko (n.s.); AR 0,38% vs. 0,30% (38 vs. 30 Ereignisse/Jahr per 10 000 Frauen)

HERS RR 1,27 (CI 0,84–1,94); 27% erhöhtes Risiko (n.s.); AR 0,59% vs. 0,47% (59 vs. 47 Ereignisse/Jahr per 10 000 Frauen)

Wirkung auf das Risiko von Colon-Ca

WHI RR 0,63 (CI [k] 0,32–1,24); 37% erniedrigtes Risiko (n.s.); AR 0,10% vs. 0,16% (10 vs. 16 Ereignisse/Jahr per 10 000 Frauen)

HERS RR 0,81 (CI 0,46–1,45); 19% erniedrigtes Risiko (n.s.); AR 0,25% vs. 0,31% (25 vs. 31 Ereignisse/Jahr per 10 000 Frauen)

Wirkung auf das Risiko von osteoporotischen Frakturen

WHI RR 0,66 (CI [k] 0,63–0,92); 34% erniedrigtes Risiko (s.); AR 1,47% vs. 1,91% (147 vs. 191 Ereignisse/Jahr per 10 000 Frauen)

Bedeutung

Als KKHT benützten HERS und WHI 0,625 mg/Tag CEE kombiniert mit 2,5 mg/Tag MPA per os. Die Randomisierung der Mehrzahl der Teilnehmerinnen fand erst 10 Jahre oder länger nach der Menopause statt. Keine der beiden Studien untersuchte perimenopausale Frauen oder Frauen mit früher (im Alter von 40 bis 50 Jahren) oder vorzeitiger Menopause (im Alter von <40 Jahren). In beiden Studien wurden Altersgruppen untersucht, die für das in Europa übliche Alter bei Beginn einer HRT (40–55 Jahre) atypisch sind.

Zum Verständnis der Diskussion über die kardiovaskulären Folgen einer Hormontherapie ist es entscheidend, zwischen einer Primärprävention und einer Sekundärprävention zu unterscheiden. Als Primärprävention wird der Beginn der Prophylaxe mit Östrogenen bei noch gesunden Frauen bezeichnet. Die Primärprävention, wie sie in den heute vorliegenden Beobachtungsstudien untersucht worden war, schliesst daher unmittelbar nach der Menopause an die vorherige endogene Östrogenproduktion an. Diese Voraussetzung wird in der WHI nicht eingehalten: wegen des hohen Alters bei Studienbeginn (im Mittel 63,2 Jahre) und der in einem Teil der Population vorbestehenden Erkrankungen (siehe oben) erfüllt die WHI die bisherigen Anforderungen an eine Studie zur kardiovaskulären Primärprävention mit ET oder HT nicht. Die HERS war als Sekundärpräventionsstudie angelegt worden. Aus den Resultaten von WHI und HERS folgt, dass eine HT zur kardiovaskulären Prävention kontraindiziert ist. Demgegenüber senkt nach den grossen und qualitativ guten Beobachtungsstudien eine Primärprävention mit ET das kardiovaskuläre Risiko im Mittel um 35%. Die «Nurses Health Study» zeigte, dass der kardiovaskuläre Nutzen bei Frauen mit hohem persönlichem oder familiärem Risiko grösser ist als bei Frauen ohne Risikofaktoren.

In WHI und HERS wurde vor allem zu Beginn der Behandlung ein signifikanter Anstieg des venösen thromboembolischen Risikos beobachtet. In der WHI stieg das Mammakarzinomrisiko unter HT proportional der Therapiedauer an.

Nach älteren Daten entspricht die jährliche Risikozunahme unter ET mit rund 2,1% der Risikozunahme bei einem um 1 Jahr späteren Menopauseneintritt. Die WHI fand eine signifikante Senkung des Risikos von osteoporotischen Frakturen. Dies stimmt mit früheren Angaben zur Senkung des Frakturrisikos unter ET und HT überein. Zudem sank in der WHI unter HT das Risiko für kolorektale Karzinome.

Für den weiterlaufenden ET-Arm der WHI wurde das aktuelle Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mamma-Ca bisher nicht publiziert. Allerdings gab die WHI nach 5,2 Jahren unter Östrogenen allein weder ein erhöhtes Risiko für Mamma-Ca noch für kardiovaskuläre Erkrankungen bekannt.

Limiten der WHI

Die WHI wurde nicht dafür angelegt, die Wirkung einer ET oder HT auf die heutigen Hauptindikationen, die Behandlung des klimakterischen Syndroms und die Verbesserung der Lebensqualität, zu evaluieren, da sie weitgehend beschwerdefreie ältere Frauen einschloss. Dies gilt auch für die HERS. Die WHI überprüft auch zahlreiche andere postmenopausale Veränderungen nicht, die durch eine ET oder HT günstig oder ungünstig beeinflusst werden könnten, wie z.B. die kognitiven Funktionen, M. Alzheimer und Diabetes mellitus. Jedoch könnten zwei WHI-Nebenstudien, die «WHI Memory Study» (WHIMS) und die «WHI Study of Cognitive Aging» (WHISCA), helfen zu beurteilen, ob eine ET/HT die mit dem Alter auftretenden kognitiven Veränderungen günstig beeinflusst.

Auch gibt die WHI, wie dies die Autoren selber betonen, keine Auskunft darüber, ob sich 17-beta-Estradiol, andere in Europa häufig verwendete Gestagene, andere galenische Formen (perkutan, intranasal, subkutan) und andere Behandlungsschemen (z. B. niedrig-dosierte ET/HT oder zyklische Gestagengabe) anders verhalten als die in WHI und HERS eingesetzte KKHT.

Die englische WISDOM (Women's International Study of Long Duration Oestrogens after Menopause; gleiche Kombination CEE/MPA wie in HERS und WHI) wurde als Folge des Abbruchs des HT-Armes der WHI aus wissenschaftlichen und praktischen (schleppende Rekrutierung) Gründen abgebrochen, obwohl die Sicherheit der Studienteilnehmerinnen nicht gefährdet war (kein Risikoanstieg).

Empfehlungen für die klinische Praxis

1. Die Behandlung des klimakterischen Syndroms und die Verbesserung einer östrogenmangelbedingten schlechten Lebensqualität sind die Hauptindikationen für eine HT. Die HT bleibt die wirksamste dazu zur Verfügung stehende Therapiemöglichkeit. Bei leichteren Beschwerden stehen Alternativen (pflanzliche Präparate, komplementärmedizinische Methoden) zur Verfügung.
2. Jede ET/HT braucht eine klare Indikation und eine individuelle Abwägung von Nutzen und Risiken, welche zusammen mit der voll informierten Patientin erfolgen muss.
3. Als kurzdauernde Behandlung wird ein Zeitraum von 3 bis 5 Jahren angesehen. Eine ET/HT soll nicht länger fortgeführt werden, als eine Indikation gegeben ist. Eine Langzeittherapie ist gerechtfertigt bei Frauen, deren Symptome nur mit Östrogenen beherrscht werden können, bei symptomatischen Frauen mit erhöhtem Osteoporoserisiko und zur Osteoporoseprävention, wenn keine Alternative in Frage kommt. Vor allem bei älteren Frauen kann die Östrogendosis auf peroral 0,3 mg CEE/Tag (oder 0,625 mg alle 2 Tage) bzw. 1 mg 17-beta-Östradiol/Tag oder transdermal 25 µg Östradiol/Tag gesenkt werden. Bei Tibolone scheinen 1,25 mg/Tag zu genügen.
4. Die Resultate von WHI und HERS dürfen nicht auf Frauen mit früher (40–50 Jahre) oder vorzeitiger (<40 Jahre) Menopause sowie auf symptomatische peri- und früh-postmenopausale Frauen mit zeitgerechter Menopause übertragen werden.
5. Eine ET oder HT bessert urogenitale Beschwerden und trägt durch die Behandlung der Dyspareunie zur Erhaltung einer positiv gelebten Sexualität bei. Fehlt eine systemische Indikation, so sollen Östrogene lokal-vaginal verabreicht werden.
6. Die Wirkung einer Östrogentherapie auf die Libido ist umstritten, doch liegen Daten für den günstigen Effekt bei Gaben von Tibolone oder von Androgenen vor.
7. Unter Hormontherapie bessern sich unspezifische peri- und postmenopausale Gelenk- und Gliederschmerzen. Haut- und Schleimhäute sowie Bindegewebe sprechen günstig

- auf Östrogene an. Die Hautalterung kann verlangsamt, aber nicht aufgehalten werden. Durch exzessive Sonnenexposition verursachte Hautschäden werden durch Östrogene nicht rückgängig gemacht.
8. Kognitive Funktionen können durch Östrogene verbessert werden. Im Gegensatz zur endogenen Depression kann eine postmenopausale depressive Verstimmung auf Östrogene günstig ansprechen. Die Wirkung bestimmter Antidepressiva wird durch Östrogene gesteigert.
 9. Nach den Daten von WHI und HERS sind ET und HT zur kardiovaskulären Prävention kontraindiziert. Demgegenüber könnte nach qualitativ soliden Beobachtungsstudien eine HT bei Frauen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, die wegen eines klimakterischen Syndromes Östrogene erhalten, das Risiko längerfristig senken (Primärprävention). ET/HT sollten jedoch nicht zur kardiovaskulären Primärprävention eingesetzt werden, solange diese mögliche Indikation nicht durch neue Daten bestätigt ist.
 10. ET und HT eignen sich zur Prävention der postmenopausalen Osteoporose und von osteoporotischen Frakturen. Bei jeder Frau muss zuerst die individuelle Nutzen-Risiko-Bilanz ermittelt und allenfalls auf eine Alternative (z. B. Raloxifene, Bisphosphonate) gewechselt werden. Es ist immer die niedrigste therapeutisch wirksame Dosis zu wählen («Low-Dose-Prinzip»). Die Wirkung einer ET oder HT auf den Knochenstoffwechsel ist jedoch individuell verschieden.
 11. Die Indikation für die zyklische oder kontinuierliche Gestagengabe ist die Endometrium-Protektion bei Frauen unter ET mit intaktem Uterus. Alternativ kann zur systemischen Gabe das Gestagen auch lokal-intrauterin verabreicht werden. Bei einer lokal-vaginalen Östrogenbehandlung ist – ausser bei Oestriol-Depot-Präparaten – keine Gestagenbeigabe nötig.
 12. Zur kardiovaskulären Primärprävention unmittelbar nach der Menopause fehlen bis heute prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien. Randomisierte doppelblinde Studien sind allerdings in dieser Altersgruppe wegen der noch vorhandenen klimakterischen Beschwerden und der in der Verumgruppe zu erwartenden vaginalen Blutungen kaum durchführbar.

L'hormonothérapie substitutive postménopausique après la WHI et la HERS

Avis d'Experts de la Commission Qualité de la Société suisse de gynécologie et d'obstétrique

M. Birkhäuser*, C. de Geyter, P. J. Keller, F. Luzuy

L'indication classique à une hormonothérapie substitutive (HTS) est le traitement des symptômes climactériques. HERS et WHI, deux études randomisées, double-aveugles, contrôlées par placebo, ont cherché à découvrir si une hormonothérapie substitutive se prête aussi à la prévention des maladies cardiaques coronariennes comme le laissent supposer la majorité des études d'observation publiées jusqu'à présent. Cette lettre d'expert essaie de démontrer les conséquences pratiques découlant des données disponibles à ce jour.

Que sont les études HERS et WHI?

Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)

La HERS [1] est une étude américaine, randomisée, double-aveugle, contrôlée par placebo, sur les effets d'une hormonothérapie substitutive/traitement combiné-continu (HTS-TCC: 0,625 mg d'estrogènes équinés conjugués [CEE] + 2,5 mg d'acétate de médroxy-progéstérone [MPA]/jour) chez des femmes ménopausées (n = 2763) souffrant de maladies cardiaques coronariennes documentées (MCC). Leur âge moyen était de 67 ans, allant de 55 à 79 ans. L'étude initiale (HERS I) prit fin après une durée moyenne de 4,2 ans. Elle a été poursuivie de manière ouverte (HERS II) à la suite d'une analyse post-hoc suggérant un risque accru d'incidents coronariens durant la première année, mais un risque diminué durant les 3 à 5 années suivantes. Les participantes (HERS II) furent alors priées de poursuivre leur traitement (soit HTS-TCC, soit pas d'hormones actives). Au total 93% des participantes de la HERS I (n = 2321) continuèrent leur traitement pour 2,7 années supplémentaires (durée moyenne totale: 6,8 ans). L'ensemble des femmes présentant une compliance suffisante (prise du traitement hormonal supérieur ou égal à 80% des exigences) diminua de 81% la première année à 45% la sixième année. Dans le groupe placebo, la prise de la substitution hormonale passa de 0% la première année, à 8% la sixième année.

Women's Health Initiative (WHI)

La WHI [2] fut entreprise en Amérique en tant qu'étude multicentrique, sponsorisée par le NIH en 1993. Elle est composée de 3 études cliniques cohérentes et d'une étude d'observation chez des femmes postménopausées, dont l'âge se situait entre 50 et 79 ans, (âge moyen 63,2 ans) apparemment en bonne santé. Des 373 000 femmes contactées, seules 5% d'entre elles ont accepté de participer à l'étude, de sorte que celle-ci n'est pas représentative de l'ensemble de la population. Au début de l'étude, 7,7% des femmes souffraient d'une maladie cardio-vasculaire, 35% d'une hypertension artérielle traitée ou non-traitée et plus de 25% prenaient soit une statine soit de l'aspirine. L'étude randomisée, double-aveugle et contrôlée par placebo comporte un bras placebo (n = 8102) et un autre avec une HTS-TCC (0,625 mg CEE + 2,5 mg MPA/jour) chez des femmes non hystérectomisées (n = 8506). Un troisième groupe de femmes ayant bénéficié d'une hystérectomie reçut uniquement 0,625 mg de CEE (n = 10739). Dans le groupe HTS-TCC, 33,4% des femmes étaient âgées de 60 à 69 ans, 45,3% de 60 à 69 ans et 21% de 70 à 79 ans. Le bras HTS-TCC prit fin en juillet 2002, après une durée d'observation moyenne de 5,2 ans, car le «Data and Safety Monitoring Board» américain (DSMB) jugea l'ensemble des risques trop élevé par rapport au bénéfice. A la fin de l'étude le taux de drop-out pour l'HTS-TCC était de 42%, celui du placebo de 38%. Le bras de l'étude utilisant un traitement par estrogène seul (0,625 mg de CEE/jour) se poursuit, car le DSMB n'a pas constaté d'augmentation des risques par rapport aux bénéfices. D'autres études partielles de la WHI se poursuivent également, notamment celles qui s'occupent de la mémoire, de la démence, de l'alimentation basée sur un faible apport en matières grasses, ainsi que de l'importance d'un apport en calcium et en vitamine D.

* Président de la Société Suisse de Ménopause

- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998;280:605-13.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. 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.

Correspondance:
Commission Qualité de la SSGO
Président: Prof. Urs Haller
Universitätsspital
Departement Frauenheilkunde
CH-8091 Zurich

Résultats cliniques importants de HERS et WHI

RR = risque relatif; AR = risque absolu; CI = limites de confiance corrigées (WHI: n = nominales, c = corrigées) significatif = s.; non-significatif = n.s.; «HERS» = résultats de HERS I + HERS II

Effet sur le risque de maladies coronariennes

WHI RR 1,29 (CI [n] 1,02–1,63); risque augmenté de 29% (s.); AR 0,37% vs 0,30% (= 37 cas/10 000 femmes/an contre 30 pour le placebo)

HERS RR 0,99 (CI 0,84–1,17); risque diminué de 1% (n.s.); AR 3,66% vs 3,68% (= 366 cas/10 000 femmes/an contre 368 pour le placebo)

Durant la première année de traitement, le risque d'une maladie cardiovasculaire augmenta dans la WHI et dans la HERS, par contre, ce risque de maladie cardiovasculaire n'est plus augmenté de manière significative durant les années suivantes.

Effet sur le risque d'un accident vasculaire-cérébral

WHI RR 1,41 (CI [n] 1,02–1,63); risque augmenté de 41% (s.); AR 0,29% vs 0,21% (29 vs 21 évènements/10 000 femmes/an)

HERS RR 1,09 (CI 0,88–1,35); risque augmenté de 9% (n.s.); AR 2,12% vs 1,95% (212 vs 195 évènements/10 000 femmes/an)

Effet sur le risque d'une maladie veineuse thromboembolique

WHI RR 2,11 (CI [c] 1,26–2,82); risque augmenté de 111% (s.); AR 0,34% vs 0,16% (34 vs 16 évènements/10 000 femmes/an)

HERS RR 2,08 (CI 1,28–3,55); risque augmenté de 108% (s.); AR 0,59% vs 0,28% (59 vs 28 évènements/10 000 femmes/an)

Effet sur le risque d'un cancer du sein

WHI RR 1,26 (CI [c] 1,00–1,59); risque augmenté de 26%; AR 0,38% vs 0,30% (38 vs 30 évènements/10 000 femmes/an)

HERS RR 1,27 (CI 0,84–1,94); risque augmenté de 27% (n.s.); AR 0,59% vs 0,47% (59 vs 47 évènements/10 000 femmes/an)

Effet sur le risque d'un cancer du colon

WHI RR 0,63 (CI [c] 0,32–1,24); risque diminué de 37% (n.s.); AR 0,10% vs 0,16% (10 vs 16 évènements/10 000 femmes/an)

HERS RR 0,81 (CI 0,46–1,45); risque diminué de 19% (n.s.); AR 0,25% vs 0,31% (25 vs 31 évènements/10 000 femmes/an)

Effet sur le risque de fractures ostéoporotiques

WHI RR 0,66 (CI [c] 0,63–0,92); risque diminué de 34% (s.); AR 1,47% vs 1,91% (147 vs 191 évènements/10 000 femmes/an)

Signification

La HERS et la WHI se servent pour l'HTS-TTC d'un dosage oral de 0,625 mg/jour de CEE combiné à 2,5 mg/jour de MPA. La randomisation de la plupart des participantes n'a eu lieu que 10 ans, au minimum, après la ménopause. Aucune des études n'examina des femmes péri-ménopausées ou des femmes ayant eu une ménopause prématurée (40 à 50 ans), ou enfin des femmes avec une ménopause précoce (< 40 ans). Les deux études ont enrôlé des groupes de femmes d'âge auquel, en Europe, on n'a pas l'habitude de commencer une HTS (âge typique, pour l'Europe: 40 à 55 ans).

Pour comprendre la discussion sur les effets cardiovasculaires d'une HTS, il est indispensable de faire la différence entre une prévention primaire et une prévention secondaire. La prévention primaire se définit par le début de la prophylaxie chez la femme encore en bonne santé, immédiatement après la ménopause. Par conséquent, la prévention primaire suit immédiatement la production antérieure d'estrogènes endogènes. Cette condition est remplie dans les études d'observations disponibles aujourd'hui, mais elle n'est pas respectée dans la WHI, à cause de l'âge avancé des patientes au début de l'étude (en moyenne de 63,2 ans) et des maladies préexistantes à ce moment. La WHI ne remplit pas les conditions requises dans les études d'observation antérieures sur la prévention cardiovasculaire primaire. HERS a été conçue comme étude de prévention secondaire. On peut conclure des études WHI et HERS que l'HTS n'est pas indiquée, si elle a pour seul but une prévention cardiovasculaire. A l'opposé, les grandes études d'observation de qualité, démontre qu'une prévention primaire par l'HTS diminue,

à long terme, le risque cardiovasculaire en moyenne de 35%. La «Nurses Health Study» montre, en outre, que le bénéfice cardiovasculaire est plus important chez les femmes à haut risque personnel et familial que chez les femmes sans facteur de risque.

Une augmentation initiale significative du risque thromboembolique veineux a été observée dans les deux études. Le risque de cancer du sein augmente, sous l'HTS, proportionnellement avec la durée du traitement. Selon des données plus anciennes, l'HTS augmente de 2,1% le risque de base du cancer du sein et correspond, ainsi, au risque d'une femme dont la ménopause aurait débuté une année plus tard. La WHI a montré une diminution significative du risque de fractures ostéoporotiques. Ceci correspond aux résultats d'études antérieures sur la réduction du risque de fractures sous traitement œstrogénique ou œstroprogestatif. Enfin, dans l'étude WHI, le risque de cancer du colon diminue, mais de manière non-significative.

Le risque de cancer du sein et des maladies cardiovasculaires dans le bras de la WHI utilisant uniquement les CEE, chez des femmes hystérectomisées, (étude qui est poursuivie encore actuellement) n'a pas été publié. Cependant, après 5,2 années, la WHI n'a pas annoncé d'augmentation du risque de cancer du sein, ni des maladies cardiovasculaires dans ce groupe.

Les limites de la WHI

La WHI n'a pas été conçue pour évaluer l'effet d'une HTS sur les principales indications actuelles, c'est à dire sur le traitement du syndrome climactérique et sur l'amélioration de la qualité de vie, car elle a inclus des femmes plus âgées, pour la plupart sans troubles de ce genre. Ceci est également valable pour la HERS. La WHI n'évalue pas non plus d'autres altérations dues à la ménopause, tels que les fonctions cognitives, la maladie de Alzheimer et le diabète sucré, qui pourraient être influencées de manière positive ou négative par une HTS. Par contre deux études secondaires de la WHI, la «WHI Memory Study» (WHIMS) et la «WHI Study of Cognitive Aging» (WHISCA), pourraient éventuellement contribuer à évaluer, si une HTS influence positivement les altérations cognitives qui se manifestent avec l'âge.

Finalement, la WHI, comme les auteurs le soulignent d'ailleurs eux-mêmes, ne dit pas, si l'usage du 17-béta-estradiol, d'autres progestatifs fréquemment employés en Europe, d'autres formes galéniques (transdermique, intranasal,

souscutané) ou d'autres schémas d'application donneraient des résultats identiques ou différents à ceux obtenus par l'HTS-TCC utilisée dans la WHI et la HERS.

En Angleterre, la WISDOM (Women's International Study of long Duration Oestrogens after Menopause, utilisant la même combinaison de CEE/MPA que la HERS et la WHI) a été interrompue, à la suite de l'arrêt du bras THS-TCC de la WHI, pour des raisons scientifiques et pratiques (difficultés de recrutement), bien que le rapport risque/bénéfice pour les patientes n'ait jamais été mis en cause.

Recommandations pour la pratique clinique

1. Le traitement du syndrome climactérique et l'amélioration de la qualité de vie, manifestement affectée par un déficit en estrogènes, sont les indications principales pour une HTS. Dans ces deux cas, l'HTS reste le moyen de traitement le plus efficace. Contre des troubles plus légers, il y a des alternatives, telles que les produits à base de plantes ou les méthodes de médecine complémentaire.
2. Toute HTS requiert une indication claire et une évaluation individuelle des bénéfices et des risques qui doivent être discutées en commun avec la patiente pleinement informée.
3. Le traitement court se définit comme une période de 3 à 5 ans. Une HTS (œstrogène seul ou œstroprogestatif) ne doit être poursuivie que tant qu'une indication existe. Une thérapie à long terme est justifiée chez les femmes, dont les symptômes ne peuvent être soulagés que par l'administration d'estrogènes, chez les femmes symptomatiques à risque d'ostéoporose élevé, et dans le but d'une prévention de l'ostéoporose, uniquement, lorsque aucune alternative n'entre en ligne de compte. Principalement chez les femmes plus âgées, la dose orale d'estrogènes peut être réduite à 0,3 mg de CEE/jour (ou 0,625 mg tous les 2 jours), respectivement à 1 mg de 17-béta-estradiol/jour, ou bien à 25 µg d'estradiol/jour par voie transdermique. Pour le tibolone, 1,25 mg semble être suffisant.
4. Les résultats de la WHI et de la HERS ne peuvent pas être reportés à des femmes à ménopause prématurée (âgées de 40 à 50 ans) ou précoce (âgées de <40 ans), ni à des femmes ménopausées à l'âge habituel, ayant des symptômes péri- ou postménopausiques.

5. Une HTS améliore les troubles urogénitaux et contribue à maintenir une sexualité épanouie en traitant la dyspareunie. En l'absence d'indication systémique, les estrogènes peuvent être appliqués localement.
6. L'effet d'une HTS sur la libido est controversé, mais il existe des données révélant un effet bénéfique d'une administration de tibolone ou d'androgènes.
7. Sous HTS les douleurs non-spécifiques des articulations et des membres, fréquentes en péri-/postménopause, diminuent. La peau et les muqueuses, ainsi que les tissus conjonctifs profitent d'un traitement par des estrogènes. Le vieillissement de la peau peut être ralenti, mais non pas arrêté. Les lésions cutanées, dues à une exposition excessive au soleil, ne peuvent pas être corrigées par les estrogènes.
8. Les fonctions cognitives peuvent s'améliorer sous un traitement par des estrogènes. Contrairement à la dépression endogène, une réaction dépressive postménopausique peut être influencée favorablement par des estrogènes. L'effet de certains antidépresseurs est stimulé par les estrogènes.
9. D'après les données actuelles, l'HTS n'est pas indiquée pour la prévention au niveau cardiovasculaire. Par contre, chez les femmes à haut risque cardiovasculaire, qui prennent des estrogènes à cause du syndrome climactérique, une HTS semble diminuer le risque cardiovasculaire à long terme, comme cela a été observé dans des études observationnelles de qualité. Toutefois il n'est pas recommandé d'instaurer une HTS dans le but d'une prévention cardiovasculaire primaire uniquement, tant que cette indication n'aura pas été confirmée par de nouvelles données.
10. L'HTS convient à la prévention de l'ostéoporose postménopausique et à celle des fractures ostéoporotiques. Pour chaque femme il est nécessaire d'établir, tout d'abord, un bilan individuel des risques et des bénéfices et de choisir éventuellement une alternative (par ex. raloxifène, biphosphonates). Il convient d'opter pour la posologie la plus faible et la plus appropriée pour obtenir un effet thérapeutique («principe du low-dose»). L'effet sur le métabolisme osseux varie individuellement.
11. L'administration cyclique ou continue d'un progestatif a pour but de protéger l'endomètre chez la femme possédant un utérus intact. Comme alternative à l'administration systémique, les progestatifs peuvent également être appliqués localement, de manière intra-utérine. Dans le cas d'une administration vaginale d'estrogènes local, il n'est pas nécessaire d'ajouter un progestatif, sauf s'il s'agit d'une préparation dépôt d'estriol.
12. Pour la prévention cardiovasculaire primaire, chez la femme immédiatement après l'instauration de la ménopause, nous ne disposons pas, à ce jour, d'études prospectives, randomisées, double-aveugles et contrôlées par placebo. Celles-ci sont néanmoins difficiles à réaliser, du fait que les personnes de ce groupe d'âge présentent bien souvent des troubles climactériques et que, dans le groupe qui recevrait des oestrogènes, les saignements vaginaux seraient inévitables.