

## Hormone helfen kranken Herzen nicht

r -- Blakely JA. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study revisited: hormone replacement therapy produced net harm, consistent with the observational data. Arch Intern Med 2000 (23. Oktober); 160: 2897-900

[\[LINK\]](#)

Kommentar: Heiner C. Bucher

### Studienziele

Beobachtungsstudien lassen vermuten, die Hormonsubstitution nach der Menopause führe zu einer deutlichen Reduktion koronarer Ereignisse. In einer grossen Doppelblindstudie, der «Heart and Estrogen/progestin Replacement Study» (HERS) mit einer Beobachtungsdauer von über 4 Jahren,<sup>1</sup> konnte jedoch bei Frauen mit koronarer Herzkrankheit keine sekundärpräventive Wirkung der Hormone gezeigt werden. Auffällig war, dass unter Hormonbehandlung im ersten Studienjahr mehr, vom dritten Jahr an aber weniger Frauen erkrankten als unter Placebo. In der vorliegenden Arbeit sollten die Studienqualität der HERS genauer beurteilt, der biphasischen Verlauf analysiert und die Daten mit denjenigen aus Beobachtungsstudien verglichen werden.

### Methoden

Aufgrund des ausgeprägt biphasischen Verlaufes unter Hormonsubstitution definierte man neu als Endpunkt die Anzahl ereignisfreier Monate anstelle der Anzahl beobachteter Ereignisse. In einer Modellanalyse wurde sodann das prospektive Studiendesign von HERS (Beobachtung ab Therapiebeginn) demjenigen einer Beobachtungsstudie (Beobachtung unabhängig von Therapiebeginn) angeglichen. Dazu wurde die HERS-Population in Jahres-Kohorten aufgeteilt. Nur die erste Jahres-Kohorte wurde wie in der Originalstudie bewertet. Für die weiteren Kohorten wurde angenommen, sie hätten um 1, 2 oder 3 Jahre später begonnen und die entsprechenden Ereignisraten auf eine Gesamtdauer von 5 Jahren extrapoliert. So kann eine Beobachtungsstudie imitiert werden, in die Frauen aufgenommen werden, die individuell unterschiedlich vorbehandelt sind.

### Ergebnisse

Im Vergleich mit der Placebobehandlung hat die Hormonsubstitution früh einen Verlust von ereignisfreien Monaten zur Folge. Der in späteren Jahren zu beobachtende Vorteil einer Hormonsubstitution würde den initialen Verlust erst nach 6 bis 7 Jahren Behandlung ausgleichen. Die Modellanalyse mit Jahreskohorten zeigte, dass die HERS als Beobachtungsstudie eine Risikoreduktion von 21% bis 34% gezeigt hätte.

### Schlussfolgerungen

Bei Frauen mit koronarer Herzkrankheit führt eine Hormonsubstitution im ersten Therapiejahr zu einer erhöhten kardialen Ereignisrate. Günstige, aber später auftretende Wirkungen der Hormonersatztherapie kompensieren den initialen Verlust

erst viele Jahre später. Dass Beobachtungsstudien eine vorteilhafte Wirkung zeigen, beruht auf einem Selektionsbias.(FM)

Die Methodikarbeit von Blakely untersucht anhand von Modellrechnungen mit Daten der HERS, inwiefern sich Ergebnisse aus Kohortenstudien unter «Ausschaltung» des Selektionsbias und Extrapolation der Therapiedauer konsistent mit Daten von randomisierten Studien verhalten würden. Die Ergebnisse zeigen, dass unter den Modellannahmen Beobachtungsstudien, welche nicht unter einem Selektionsbias leiden, Ergebnisse zeitigen würden, die mit denjenigen der HERS durchaus konsistent sind. Die Arbeit gibt wichtige weitere Hinweise, dass Frauen nach der Menopause selbst unter mehrjähriger Therapie (über 6 Jahre) keinen nennenswerten Gewinn haben.

### Heiner Bucher

1 Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998 (19. August); 280: 605-13