

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

First to know

Stute P

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2015; 9 (4)

(Ausgabe für Österreich), 12-13

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2015; 9 (4)

(Ausgabe für Schweiz), 14-15

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Puchersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig





First to know

P. Stute

■ KEEPS ist da!

Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014; 161: 249–60.

Hintergrund

Seit Jahren warten wir auf die Publikation der KEEPS-Daten, in der Hoffnung, dass die Hypothese des günstigen Zeitfensters für eine Hormontherapie (HT) am Herzen bestätigt wird.

Zusammenfassung

In der randomisierten, placebokontrollierten KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) wurden 727 (kardiovaskulär) gesunde Frauen im mittleren Alter von 52,7 Jahren und in der frühen Postmenopause über 4 Jahre mit einer niedrig dosierten Östrogentherapie, d. h. (1) konjugierte equine Östrogene 0,45 mg/Tag oral (o-CEE) oder (2) Östradiol 1 × 50 µg Pflaster/Woche transdermal (t-E2), versus Placebo behandelt. Frauen mit Östrogentherapie erhielten an 12 Tagen im Monat zusätzlich Progesteron 200 mg/Tag oral. Der primäre Endpunkt war die sonographisch gemessene jährliche Veränderungsrate der Carotis-Intima-Media-Dicke (CIMT). Sekundäre Endpunkte waren die Veränderungen von kardiovaskulären Risikofaktoren. Zu den Charakteristika der Teilnehmerinnen bei Studienstart zählten u. a.: mittlerer BMI 26,2, Anteil der Nichtraucherinnen 79 %, Anteil der HT-Neuanwenderinnen 80 %, Anteil der Frauen mit Hitzewallungen 85,7 %, keine Anwendung von Lipidsenkern, Koronarkalk- (CAC) Score < 50 Agatston-Units. Bei Baseline betrug die mittlere CIMT 0,7268 mm (o-CEE), 0,7176 mm (t-E2) bzw. 0,7213 mm (Placebo). Innerhalb des 4-jährigen Beobachtungszeitraums nahm die CIMT in allen 3 Gruppen im Mittel um 0,0076 mm/Jahr zu. Der Unterschied zwischen den aktiven Behandlungsarmen und Placebo war hierbei nicht signifikant. Ähnliches galt für den per CT gemessenen Koronarkalk (CAC). Nach 4 Jahren zeigte sich eine Zunahme des CAC-Scores bei 17,4 % (o-CEE), 18,9 % (t-E2) bzw. 21 % (Placebo) der Probandinnen; der Gruppenunterschied war nicht signifikant. Die kardiovaskulären Risikofaktoren wurden durch die HT positiv beeinflusst (Serumlipide v. a. durch o-CEE, Insulinresistenz v. a. durch t-E2). In keinem Behandlungsarm kam es zu einer Blutdruckveränderung. Bis auf vaginale Blutungen traten unerwünschte Ereignisse (UE) in allen Studienarmen gleich häufig auf. Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten oder in der Verteilung von schweren UE: Herzinfarkt (1× im t-E2-Arm vor Start der Studienmedikation), venöse Thromboembolie (1× im t-E2-, 1× im Placeboarm), Mammakarzinom (3× im o-CEE-, 3× im t-E2-, 2× im Placeboarm) und Endometriumkarzinom (2× im o-CEE-, 1× im t-E2-Arm). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine 4-jährige HT in der frühen Postmenopause keinen Einfluss auf die Progression der Arteriosklerose hat.

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus dem „Newsletter“ der Deutschen Menopause Gesellschaft e.V.

Kommentar

Im Gegensatz z. B. zur EPAT-Studie [1] zeigt KEEPS keinen positiven, sondern einen neutralen Einfluss einer HT auf CIMT und CAC, welche als Surrogatmarker für das Ausmaß der Arteriosklerose genutzt werden. Als mögliche Erklärung für die Diskrepanz der Studienergebnisse werden verschiedene Faktoren diskutiert wie:

1. KEEPS-Studienpopulation mit sehr niedrigem Basisrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen,
2. zu kurzer Beobachtungszeitraum,
3. Wahl einer zu niedrigen Östrogendosis [2],
4. CIMT eventuell nicht ausreichend repräsentativ für Veränderungen an den Koronararterien und
5. Notwendigkeit des Miteinbezugs der Perimenopause in das günstige Zeitfenster für Hormone am Herzen [3].

Hier gilt es weitere KEEPS-Subanalysen und die Publikation der ELITE-Studie abzuwarten. Wichtig ist jedoch festzuhalten, dass sowohl eine orale als auch transdermale 4-jährige niedrig dosierte HT bei gesunden Frauen in der frühen Postmenopause nicht mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre oder Malignomerkrankungen verbunden ist!

Literatur:

1. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939–53.
2. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, et al. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 557–64.
3. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause* 2013; 20: 342–53.

■ HRT und Ovarialkarzinomrisiko

Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet 2015; 385: 1835–42.

Hintergrund

Internationale Empfehlungen machen unterschiedliche Aussagen zum Zusammenhang einer Hormonersatztherapie (HRT) mit der Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms [1–3].

Zusammenfassung

Die vorliegende Metaanalyse beinhaltet Daten aus 52 Studien (17 prospektive, 35 retrospektive) mit 21.488 an einem malignen oder Borderline-malignen Ovarialkarzinom erkrankten Frauen („Fälle“). 55 % der Erkrankten in prospektiven Studien hatten über eine mediane Zeitdauer von 6 Jahren eine HRT angewandt; in den retrospektiven Studien waren es 29 % der Erkrankten über eine mediane Zeitdauer von 4 Jahren (Gesamt-Heterogenität für prospektive vs. retrospektive Studien $p < 0,0001$). Das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, lag im Vergleich zu Nie-Anwenderinnen für derzeitige HRT-Anwenderinnen allgemein und frühere Langzeitanwen-

Table 1: Assoziation einer HRT-Einnahme mit dem Auftreten eines Ovarialkarzinoms. Mod. nach [Lancet 2015; 385: 1835–42]. *Stratifizierung nach Studie, Alter bei Diagnose, Body-Mass-Index; Adjustierung für Menopausenalter, Hysterektomie, Parität und Anwendung oraler Kontrazeptiva.

HRT-Anwendung	„Fälle“ in prospektiven Studien	Relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall*
Nie	5429	1,00	0,96–1,04
Derzeitig, seit			
– < 5 Jahren	571	1,43	1,31–1,56
– ≥ 5 Jahren	1798	1,41	1,34–1,49
Früher, während			
– < 5 Jahren	158	1,17	0,98–1,38
– ≥ 5 Jahren	224	1,29	1,11–1,49
und Stopp vor < 5 Jahren			
Früher, während			
– < 5 Jahren	940	0,94	0,88–1,02
– ≥ 5 Jahren	728	1,10	1,01–1,20
und Stopp vor ≥ 5 Jahren			

derinnen (≥ 5 Jahre) signifikant höher (Tab. 1). Dies galt v. a. für seröse und endometrioide Ovarialkarzinome. In absoluten Zahlen bedeutet dies, dass unter HRT zusätzlich zur basalen Inzidenz von Ovarialkarzinomen (1–2 Neuerkrankungen pro 1000 Frauen im Alter von 50–65 Jahren innerhalb von 5 Jahren) eine Frau zusätzlich erkrankt.

Kommentar

Das Ovarialkarzinom zählt zu den seltenen Krebserkrankungen der Frau. Eine HRT erhöht das Risiko hierfür in absoluten Zahlen leicht, statistisch aber signifikant. Trotz ihrer beachtlichen Fallzahl bleiben einige Fragen offen:

1. Keine Differenzierung zwischen malignen und Borderline-malignen Ovarialkarzinomen
2. Keine Berücksichtigung der Hormondosierung
3. Vermengung von retrospektiven und prospektiven Studien, wobei die retrospektiven Studien kein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko unter HRT fanden (RR 1,04; 95%-CI 0,93–1,16)
4. Fehlende Angaben zu Einflussfaktoren wie Menopausenalter, BMI und frühere Kontrazeption in einer der größten eingeschlossenen prospektiven Studie (DaHoRS)
5. Keine Angaben zur Häufigkeit gynäkologischer Untersuchungen

Was bleibt als Fazit für die Praxis? Im Rahmen der HRT-Beratung sollten sowohl Zusatznutzen als auch Risiken dargelegt werden, um individuell die Vorteil/Nachteil-Bilanz ziehen zu können. Das in der vorliegenden Metaanalyse beschriebene erhöhte Ovarialkarzinomrisiko sollte ausgewogen in diese Bilanz miteinbezogen werden.

Literatur:

1. European Medicines Agency. Guidelines on clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003348.pdf
2. US Food and Drug Administration. Estrogen and estrogen with progestin therapies for

postmenopausal women. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm135318.htm>

3. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Hormone-replacement therapy: safety update. UK Public Assessment Report. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/websiteresources/con2032228.pdf>

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Petra Stute

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Inselspital Bern

CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102

E-Mail: petra.stute@insel.ch

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)