

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

First to know

Stute P

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2016; 10 (3)

(Ausgabe für Österreich), 20-21

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2016; 10 (3)

(Ausgabe für Schweiz), 22-23

**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.b.b. GZ072687636M · 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

● Die ELITE-Studie ist da!

Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016; 374: 1221–31.

Hintergrund

Auf zwei Studien ruhten nach der WHI alle Hoffnungen, dass sie das günstige Zeitfenster für eine Hormontherapie am Herzen bestätigen. Die erste heißt KEEPS [1], die 2014 publiziert wurde, die zweite ELITE („Early versus Late Intervention Trial with Estradiol“).

Zusammenfassung

ELITE ist eine placebokontrollierte RCT, in der 643 gesunde Frauen in der frühen (< 6 Jahre seit der Menopause) bzw. späten (≥ 10 Jahre seit der Menopause) Postmenopause während 5 Jahren entweder orales Östradiol (E2; 1 mg/Tag) oder Placebo erhielten. Frauen mit intaktem Uterus im Östrogenarm erhielten zusätzlich an 10 Tagen pro Zyklus 4 % Progesteronvaginalgel (45 mg/Tag), Frauen im Placeboarm ein Placebogel. Primärer Endpunkt war die Intima-Media-Dicke der rechten A. carotis communis (CIMT), welche bei Baseline und dann alle 6 Monate gemessen wurde. Zu den sekundären Endpunkten zählte u. a. der Grad der koronaren Atherosklerose (Koronarplaques), gemessen per Herz-CT. Bei Baseline waren 2–4 % der Teilnehmerinnen Raucherinnen, der mittlere BMI lag bei 26–27 und 16–29 % nahmen Antihypertensiva. Die mittlere CIMT bei Baseline betrug bei Frauen in der frühen Postmenopause 0,75 mm und bei solchen in der späten Postmenopause 0,79 mm. Während des 5-jährigen Follow-ups nahm bei früh-postmenopausalen Frauen die CIMT im Östrogenarm (n = 125) signifikant geringer zu als im Placeboarm (n = 123; CIMT-Progression: E2-Arm 0,0044 mm/Jahr vs. Placeboarm 0,0078 mm/Jahr; p = 0,008), wohingegen die CIMT-Progression bei spät-postmenopausalen Frauen keinen Unterschied zwischen Östrogen- (n = 172) und Placeboarm (n = 176) aufwies (p = 0,29). Zudem war nach 5 Jahren die absolute CIMT bei Östrogenanwenderinnen in der frühen Postmenopause (0,77 mm) signifikant geringer als bei solchen in der späten Postmenopause (0,831 mm; p = 0,03 für Interaktion). Eine *Post-hoc*-Analyse zeigte keinen Unterschied für Frauen mit Östradiol alleine vs. Östradiol plus Progesteron bzw. für Frauen mit/ohne Antihypertensiva. Der Grad der Atherosklerose ergab dagegen keine Gruppenunterschiede. Hormon- und Placeboarm unterschieden sich nicht im Hinblick auf schwere unerwünschte Ereignisse wie Herzinfarkt, venöse Thromboembolien und Mammakarzinom. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine 5-jährige Behandlung mit Östradiol mit/ohne Progesteron einen Benefit für die Koronargefäße besitzt,

sofern die Therapie innerhalb von 6 Jahren nach der Menopause initiiert wird.

Kommentar

ELITE bestätigt die Ergebnisse tierexperimenteller Studien [2] sowie die von WHI [3] und DOPS [4], dass der Zeitpunkt der Hormoninitiation nach der Menopause entscheidend für das Herz ist. Während Frauen in der frühen Postmenopause profitieren, besitzen Östrogene bei Frauen in der späten Postmenopause einen neutralen koronaren Effekt. Lediglich KEEPS konnte das günstige Zeitfenster am Herzen, ebenfalls gemessen per CIMT, nicht bestätigen [1]. Einschränkend für ELITE und KEEPS gilt, dass beide Surrogatmarker als Endpunkt nutzen. Eine Verbesserung der CIMT-Progression bedeutet nicht automatisch eine Reduktion koronarer Ereignisse. Positiv ist, dass die Inzidenz kardiovaskulärer und thromboembolischer Ereignisse im Hormonarm auch nach 5 Jahren nicht höher als im Placeboarm war und dies auch bei Frauen, die bei Start einer oralen „Low-dose“-Östrogentherapie bereits Mitte 60 Jahre alt waren.

Literatur:

1. 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.
2. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007; 14: 373–84.
3. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353–68.
4. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345: e6409.

● Progesteron und Endometrium-sicherheit

Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas* 2016; 91: 25–35.

Hintergrund

Bei der Frage zur Endometriumprotektion mit Progesteron im Rahmen einer postmenopausalen Östrogentherapie gehen die Meinungen weit auseinander: Während für die einen die transdermale Applikation (trotz fehlender Datenlage) ausreicht, ist für die anderen jegliche Form der Progesteronapplikation ungenügend.

Zusammenfassung

In einem systematischen Review wurde der Frage nachgegangen, inwiefern eine Gestagengabe bei paralleler Östrogentherapie eine Endometriumprotektion gewährleistet. Es wurde dabei nach Gestagentyp und Kombinationsregime (sequenziell vs. kontinuierlich-kombiniert) unterschieden. 28 Studien wurden in das Review eingeschlossen. Hiervon berücksichtigten 3 Studien Progesteron als Kombinationspartner: die

PEPI-Studie [1], die E3N-Studie [2] und die EPIC-Studie [3]. Die Autoren kommen u. a. zu dem Schluss: „*[M]icronized progesterone increases the risk of endometrial cancer regardless of regimen*“.

Kommentar

Trotz ihres Designs hat die Studie zahlreiche Schwächen: (1) Es wurden nur 3 Studien berücksichtigt, obwohl ein kürzlich publiziertes systematisches Review zur gleichen Fragestellung 40 Studien identifiziert hat [4], (2) es wurde nicht hinsichtlich Applikationsdauer und -typ (oral, vaginal, transdermal) differenziert und (3) die eingeschlossenen Studien wurden nicht kritisch beleuchtet.

Die randomisierte, placebokontrollierte PEPI-Studie hat die Äquipotenz von oralem Progesteron (200 mg/Tag sequenziell an 12 Tagen pro Zyklus) hinsichtlich Endometriumschutz bei einer oralen, standarddosierten Östrogentherapie im Vergleich zur sequenziellen bzw. kontinuierlichen MPA-Gabe per regelmäßiger Endometriumbiopsie über 3 Jahre gezeigt [1].

Die E3N-Studie ist eine prospektive Kohortenstudie, bei der die Teilnehmerinnen per postalischem Fragebogen alle 2–3 Jahre u. a. zur HRT befragt wurden. Es wurden keine Angaben zu Dosis und Anwendungstagen pro Zyklus gemacht. Die Histologie der diagnostizierten Endometriumkarzinome ($n = 301$) lag nicht vor. Eine 5-jährige Progesterongabe wurde nicht mit einem erhöhten Endometriumkarzinomrisiko in Verbindung gebracht (HR 1,39; 95%-CI 0,99–1,97) [2].

Die EPIC-Studie ist ebenfalls eine prospektive Kohortenstudie, in der allerdings nur bei Baseline u. a. die Anwendung einer HRT erfasst wurde und unklar bleibt, ob und welche HRT die Teilnehmerinnen in den darauffolgenden Jahren einsetzten [3]. Aufgrund der gesamthaften Datenlage ist daher davon auszugehen, dass orales Progesteron als Kombinationspartner bei paralleler Östrogentherapie bis zu 5 Jahren als endometriumssicher einzustufen ist [4].

Die Schlussfolgerung der Autoren ist daher nicht haltbar.

Literatur:

1. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1996; 275: 370–5.
2. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992–2008. Am J Epidemiol 2014; 180: 508–17.
3. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. Am J Epidemiol 2010; 172: 1394–403.
4. Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. Climacteric 2016; 19: 316–28.

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](#)