JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Für Sie gelesen

Journal für Menopause 2004; 11 (2) (Ausgabe für Österreich) 35-37

Homepage:

www.kup.at/menopause

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica

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

Die Redaktion

FÜR SIE GELESEN

DIFFERENTIAL ASSOCIATION OF ORAL AND TRANSDERMAL OESTROGEN-REPLACEMENT THERAPY WITH VENOUS THROMBOEMBOLISM RISK

Scarabin et al. Lancet 2003; 362: 428–32.

Einleitung

Mitte der 1990er Jahre zeigten mehrere epidemiologische Studien ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien während einer Hormonersatztherapie. Die Studien betrafen im wesentlichen die orale Anwendung von Estrogenen allein oder in Kombination mit Gestagenen. Die Zahl der eingeschlossenen Fälle mit transdermaler Estrogenanwendung war zu gering, um valide Aussagen zu ermöglichen. Eine genauere Differenzierung des Risikos venöser Thromboembolien nach transdermaler im Vergleich zur oralen Estrogenbehandlung schien angezeigt. Dies galt umso mehr, als Untersuchungen ergaben, daß einerseits orale Estrogene zu einer Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems führen, andererseits transdermal als Gel angewandtes Estradiol keinen Einfluß ausübte.

Die französische multizentrische Fall-Kontroll-Studie prüfte den Einfluß des Applikationsweges von Estrogenen auf das Risiko venöser Thromboembolien.

Methodik

Zwischen 1999 und 2002 wurden in sieben französischen Krankenhäusern 155 Fälle einer erstmals aufgetretenen idiopathischen venösen Thromboembolie bei postmenopausalen Frauen zwischen 45 und 70 Jahren erfaßt. Darin waren 92 Fälle von Lungenembolie und 63 Fälle mit tiefer Venenthrombose enthalten. Den Fällen wurden 381 hospitalisierte Kontrollpatientinnen zugeordnet, wobei auf Gleichverteilung hinsichtlich Zentrum, Zeitpunkt der Rekrutierung, Alter und kardiovaskulärer Risikofaktoren geachtet wurde. Die Einweisungsdiagnosen der Kontrollen hatten keinen erkennbaren Zusammenhang mit einer möglichen Estrogenanwendung. Die statistische Auswertung erfolgte mittels konditionaler logistischer Regressionsanalyse, wobei der Körpergewichtsindex (BMI), eine positive individuelle oder Familienanamnese sowie der Bildungsgrad als mögliche Risikofaktoren für eine multivariate Analyse berücksichtigt wurden.

Ergebnisse

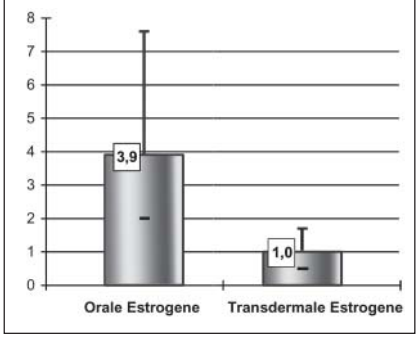
Insgesamt wurden 32 (21 %) der Fälle und 27 (7 %) der Kontrollen als derzeitige Anwenderinnen (innerhalb von 3 Monaten vor der Klinikeinweisung) oraler Estrogene sowie 30 (19 %) der Fälle und 93 (24 %) der Kontrollen als derzeitige Anwenderinnen transdermaler Estrogene identifiziert. Nach multivariater Adjustierung ergaben sich im Vergleich zur Nichtanwendung ein Chancenverhältnis (Odds Ratio) für venöse Thromboembolien von 3,9 (95-%-Vertrauensintervall 2,0–7,6) bei derzeitiger Anwendung oraler Estrogene sowie ein Chancenverhältnis von 1,0 (95-%-Vertrauensintervall 0,5–1,7) bei derzeitiger Anwendung transdermaler Estrogene (Abb. 1). Im Vergleich zur transdermalen Estrogenanwendung betrug das geschätzte relative Risiko für venöse Thromboembolien bei Jetztanwenderinnen oraler Estrogene 4 (95-%-Vertrauensintervall 1,9–8,3). Die Hormonanwendung in der Vergangenheit (früher als 3 Monate vor Klinikeinweisung) war nicht mit einem erhöhten Risiko venöser Thromboembolien verbunden.

Somit ergab sich ein signifikant erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien nur bei oraler, nicht jedoch bei transdermaler Estrogenanwendung. Dies galt gleichermaßen für die Untergruppen Lungenembolien und tiefe Venenthrombosen. Für Frauen mit kardiovaskulären Risikofaktoren wurde zwar eine signifikant geringere Prävalenz (23 %) der Hormonanwendung im Vergleich zu Frauen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren (34 %) festgestellt, in beiden Untergruppen war das Risiko für venöse Thromboembolien jedoch weiterhin nur mit oralen Estrogenen erhöht, nicht jedoch mit transdermalen Estrogenen.

Die meisten derzeitigen Anwenderinnen benutzten 17β-Estradiol. Die durchschnittliche orale Dosis betrug 1,5 mg Estradiol. Transdermal wurde von 69 (56 %) der Frauen ein Estradiol-Gel und von 54 (44 %) der Frauen ein Estradiol-Pflaster angewendet. Das systemisch verfügbare Dosisäquivalent betrug bei 66 % der Frauen 50 µg täglich oder weniger.

Es fand sich kein erkennbarer Zusammenhang zwischen der Estrogendosis und dem Risiko venöser Thromboembolien. Für die transdermale Estrogenanwendung fand sich auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Anwendungsdauer und Thromboserisiko, während unter oralen Estrogenen das Risiko venöser Thromboembolien in den ersten 12 Behandlungsmonaten am höchsten war und sich mit zunehmender Behandlungsdauer signifikant verminderte.

Abbildung 1: Chancenverhältnis (95-%-Vertrauensintervall) für venöse Thromboembolien im Vergleich zu Nichtanwenderinnen



For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Im Vergleich zur alleinigen Estrogenanwendung hatte der Gestagenzusatz keinen erkennbaren Einfluß auf das Risiko venöser Thromboembolien.

Schlußfolgerung

In der bisher umfangreichsten epidemiologischen Untersuchung zu dieser Fragestellung wurde festgestellt, daß zwar eine orale, nicht jedoch eine transdermale derzeitige Estrogenanwendung mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien einhergeht. Dieses Ergebnis ist biologisch plausibel.

Eine fehlende Risikoerhöhung für venöse Thromboembolien spricht für ein vorteilhafteres Nutzen-Risiko-Verhältnis der transdermalen im Vergleich zur oralen Estrogenanwendung.

Kommentar des Experten

In mehreren epidemiologischen Fall-Kontroll-Studien war ein Zusammenhang zwischen Estrogenanwendung und venösen Thromboembolien gefunden worden. Dabei war teilweise auch auf einen fehlenden signifikanten Effekt des Applikationsweges (oral oder transdermal) hingewiesen worden. Allerdings waren immer nur wenige Fälle mit transdermaler Estrogenanwendung eingeschlossen, die berechneten Vertrauensintervalle entsprechend sehr weit.

In den großen klinisch-randomisierten Studien HERS und WHI wurden venöse Thromboembolien als relevante Nebenwirkungen einer oralen Hormonersatztherapie bestätigt, wobei die relativen Risiken im Vergleich zu Placebo insgesamt bei etwa 2 lagen. In den ersten Monaten der Hormonanwendung waren die Thromboserisiken jeweils am höchsten. Prothrombotische Effekte des in beiden Studien verwendeten oralen Präparates, einer fixen Kombination aus konjugierten Stutenestrogenen in einer Dosierung von 0,625 mg täglich sowie des Gestagens Medroxyprogesteronacetat in einer Dosierung von 2,5 mg täglich, wurden auch zur Erklärung von Verteilungsunterschieden von Demenzen und kardio- und zerebrovaskulären Ereignisse herangezogen.

Insofern ist es bedeutsam, daß mit der besprochenen Fall-Kontroll-Studie ein wesentlicher Unterschied zwischen oraler und transdermaler Estrogenanwendung herausgearbeitet wurde. Bei Einbeziehung einer relativ großen Zahl von Fällen ergab sich keine Erhöhung des Risikos für venöse Thromboembolien mit transdermalen Estrogenen. Die gefundene Erhöhung des Thromboserisikos mit oralen Estrogenen lag hingegen in dem bisher diskutierten Bereich. Der Gestagenzusatz hatte keinen Einfluß auf das Risiko venöser Thromboembolien.

Der Unterschied zwischen oraler und transdermaler Estrogenanwendung ist biologisch plausibel. Nach oraler Anwendung passieren relativ große Hormonmengen zunächst die Leber und stimulieren dort die Synthese verschiedener Proteine. Eine verstärkte Synthese von Gerinnungsfaktoren kann zur prothrombotischen Wirkung beitragen. Dies wird durch transdermale Estrogenzufuhr vermieden.

Auch ist die Gesamtexposition mit Estrogenen nach oraler Gabe höher als nach transdermaler Gabe, wobei nach oraler Gabe ein erheblicher Anteil als Estron verfügbar ist. Die im Unterschied zur oralen Estrogengabe fehlende Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems bei transdermaler Anwendung war in der Vergangenheit gezeigt worden.

Eine fehlende Risikoerhöhung für venöse Thromboembolien bei transdermaler Estrogengabe hat praktische Konsequenzen. Generell ergibt sich ein vorteilhafteres Nutzen-Risiko-Verhältnis. Da das erhöhte Thromboserisiko in den ersten Monaten einer Hormonersatztherapie am höchsten ist, sollten transdermale Estrogene bei der Neueinstellung verstärkt berücksichtigt werden, vor allem bei Frauen mit Risikofaktoren für Thrombose.

Univ.-Prof. Dr. T. Römer, Köln

Transition from Estrogen-Progestin to Raloxifene in Postmenopausal Women: Effect on Vasomotor Symptoms

Gordon S et al. Obstet Gynecol 2004; 103: 267–73.

Einleitung

Frauen, die eine Estrogen-Gestagen-Therapie abbrechen, können unter Symptomen des Estrogenentzugs leiden. Für jene Frauen, die zur Behandlung oder Vorbeugung von Osteoporose Raloxifen einnehmen, kann der Übergang von Estrogen-Gestagen auf Raloxifen mit einer weiteren Zunahme dieser Symptome einhergehen. Ziel der vorliegenden Studie war es, unterschiedliche Strategien des Behandlungswechsels von einer kontinuierlich-kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie zu Raloxifen 60 mg/d mit und ohne Placebo-Washout zu vergleichen.

Methodik

In die Studie wurden 266 postmenopausale Frauen (Durchschnittsalter 57,5 Jahre), die sich über einen Zeitraum von 5 Monaten oder länger einer kontinuierlich-kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie unterzogen hatten (konjugiertes equines Estrogen 0,625 mg/d und Medroxyprogesteronacetat 2,5 mg/d oder 5 mg/d), eingeschlossen. Sie wurden in eines von vier verblindeten Dosis-

regimes randomisiert: 1. 12 Wochen Estrogen-Gestagen; 2. 12 Wochen Placebo; 3. 4 Wochen Placebo, danach 8 Wochen Raloxifen; 4. 12 Wochen Raloxifen. In den darauf folgenden 36 Wochen erhielten alle Patientinnen Raloxifen. Vasomotorische Symptome wurden in Patiententagebüchern aufgezeichnet.

Ergebnisse

Am Beginn der Studie dokumentierten 16 % der Frauen Hitzewallungen, die durchschnittlich einmal pro Woche auftraten. Während der ersten 12 Wochen waren das durchschnittliche Auftreten und die Schwere der Hitzewallungen in den drei Gruppen, die die Estrogen-Gestagen-Therapie abgebrochen hatten, statistisch häufiger (Hitzewallungen pro Woche: 4 Wochen: 11–12, 8 Wochen: 18–24, 12 Wochen 13–16), im Vergleich zu jenen, die die Estrogen-Gestagen-Therapie fortsetzten. Innerhalb der drei Gruppen waren keine Unterschiede festzustellen ($p \geq 0,1$). Nach Abbruch der Estrogen-Gestagen-Therapie klagten etwa 50–70 % dieser Frauen über Hitzewallungen, die von ihnen generell als mild bis mäßig erlebt wurden. Die Ergebnisse, die die Studie in bezug auf Nachtschweiß erbrachte, sind ähnlich jenen bezüglich der Hitzewallungen; so stiegen während der 12wöchigen Behandlung Häufigkeit und Schwere des Nachtschweißes signifikant in den Behandlungsgruppen 2–4 ($p < 0,001$), es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede innerhalb der 3 Gruppen ($p > 0,1$). Venöse thromboembolische Ereignisse wurden im Rahmen der Studie nicht dokumentiert.

Schlußfolgerung

Ein Großteil der Frauen, die die Estrogen-Gestagen-Therapie abgebrochen hatten, litt unter Hitzewallungen. Durch die Einnahme von Raloxifen werden Häufigkeit oder Schwere vasomotorischer Symptome bei Frauen, die eine Estrogen-Gestagen-Therapie abbrechen, nicht mehr erhöht als unter Placebo. Demzufolge kann der Übergang von Estrogen-Gestagen zu Raloxifen ohne Washout-Periode erfolgen.

Kommentar des Experten

Ein Übergang von einer HRT zu Raloxifen kann jederzeit ohne Therapiepause erfolgen, wie diese saubere doppelblinde Studie zeigt.

Der direkte Übergang zeigt nicht mehr vasomotorische Symptome als in der Placebogruppe.

Aus meiner Sicht sprechen auch eine bessere Compliance und psychologische Gründe für einen nahtlosen Übergang der beiden Therapieformen.

H. Concin, Bregenz

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

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**