

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

First to know

Stute P

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2012; 6 (4)

(Ausgabe für Österreich), 34-35

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2012; 6 (4)

(Ausgabe für Schweiz), 40-41

**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 Pulkendorf · 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

Kalzium und Herzinfarkt

Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3691.

Kurzer Überblick zum Thema Kalzium

99 % des Kalziums sind zusammen mit Phosphat als Kalziumphosphat (-apatit) im Knochen und den Zähnen eingelagert. Die freien Kalzium- und Phosphatkonzentrationen hängen über ein gemeinsames Löslichkeitsprodukt zusammen: Steigt die Phosphat-Konzentration i. S. an, vermindert sich die Konzentration an freien Kalziumionen im Blut. Parathormon, Kalzitriol und Kalzitonin sind wesentlich für die Regulation des Kalziumhaushalts. Sinkt Kalzium i. S., dann fördert Parathormon die Mobilisierung von Kalzium aus dem Knochen und steigert die renale Kalziumrückresorption. Die parallele Zunahme der renalen Phosphatausscheidung mit sinkendem Phosphat i. S. fördert wiederum die renale Kalzitriol-Bildung, welches die enterale Resorption und die renale Rückresorption von Kalzium und Phosphat sowie die ossäre Mineralisierung fördert. Eine Hyperkalzämie liegt vor, wenn das Gesamtkalzium i. S. $> 2,7$ mmol/l bzw. das ionisierte Kalzium $> 1,3$ mmol/l beträgt. Ursachen sind z. B. Tumoren, Hyperparathyroidismus und Vitamin-D-Intoxikation. In mehr als 50 % handelt es sich um eine Zufallsdiagnose. Ansonsten zählen zu den Hyperkalzämiefolgen renale, gastrointestinale, kardiale (z. B. Herzrhythmusstörung) und psychische Symptome [Herold G. Innere Medizin. 2007].

Zusammenfassung der Studie

Das Ziel der Studie war es herauszufinden, ob das kardiovaskuläre Risiko durch Kalziumpräparate erhöht wird. Hierfür wurden die Daten aus verschiedenen klinischen Studien und Metaanalysen, Medline, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials (1966 bis März 2010), Referenzlisten aus Metaanalysen zur Kalziumpräparaten sowie zwei Registern für klinische Studien einbezogen. Bei den eingeschlossenen Studien handelte es sich um randomisierte, placebokontrollierte Studien zu Kalziumpräparaten (≥ 500 mg pro Tag) mit mindestens 100 Teilnehmern (durchschnittliches Alter über 40 Jahre) und einer Studiendauer von mehr als einem Jahr. Die Informationen über kardiovaskuläre Ereignisse wurden Eigenberichten, Klinikseinweisungen und Totenscheinen entnommen. Für die Auswertung wurden 5 Studien auf Patientenniveau („patient level“) und 11 Studien auf Studienniveau („trial level“) eingeschlossen. Im Vergleich zu Placebo war das Herzinfarktrisiko in den Patient-level-Studien bei einer Kalziumsupplementation signifikant erhöht (HR 1,31; 95%-CI 1,02–1,67; $p = 0,035$). Die Inzidenz des Schlaganfalls (1,2; 95%-CI 0,96–1,5; $p = 0,11$), des summativen Endpunkts Herzinfarkt, Schlaganfall oder plötzlicher Tod (1,18; 95%-CI 1,00–1,39; $p = 0,057$)

und Mortalität (1,09; 95%-CI 0,96–1,23; $p = 0,18$) waren dagegen nicht signifikant erhöht. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Metaanalyse der Trial-level-Daten. Es traten 296 Herzinfarkte bei 166 Kalzium- und 130 Placebo-Anwendern auf. Das Herzinfarktrisiko war bei Kalziumsupplementation signifikant erhöht (pooled RR 1,27; 95%-CI 1,01–1,59; $p = 0,038$). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Kalziumsupplementation (ohne Kombination mit Vitamin D) das Herzinfarktrisiko erhöht. Da die Kalziumsupplementation weit verbreitet ist, könnte schon ein geringer Anstieg des kardiovaskulären Risikos mit einer großen Zahl an zusätzlichen kardiovaskulären Ereignissen verbunden sein. Die Relevanz der Kalziumsupplementation in der Behandlung der Osteoporose sollte daher reevaluiert werden.

Kommentar

Entgegen der bisherigen These des günstigen kardiovaskulären Einflusses von Kalzium, welche auf Observationsstudien, Lipid- und Blutdruckdaten basiert, zeigt diese Metaanalyse einen negativen Effekt einer Kalziumsupplementation auf kardiovaskuläre Endpunkte bei älteren, postmenopausalen Frauen: Das Herzinfarktrisiko war bei Kalzium-Anwendern im Vergleich zu Placebo-Anwendern signifikant (27 %) erhöht. Und dies, obwohl in keiner der einbezogenen Einzelstudien diesbezüglich ein signifikant erhöhtes Risiko gezeigt werden konnte! Die Autoren spekulieren, dass der maximale Serum-Kalziumspiegel durch Kalziumpräparate derart erhöht wird, dass aufgrund einer progredienten vaskulären Kalzifikation in der Folge kardiovaskuläre Ereignisse häufiger auftreten. Diese Hypothese basiert vor allem auf Daten von Patienten mit chronischem Nierenversagen, denen Kalziumpräparate verabreicht wurden. Es ist nicht bekannt, ob dieser pathogenetische Mechanismus auf gesunde postmenopausale Frauen extrapoliert werden kann, da das Serum-Phosphat bei chronischem Nierenversagen erhöht und somit das Kalziumphosphatprodukt ebenfalls stark erhöht ist. Auch wenn die renale Funktion mit zunehmendem Alter abnimmt, so steigt doch das Serum-Phosphat erst ab dem Stadium 4 des Nierenversagens an.

Die größte Schwäche dieser Metaanalyse ist die Art der Erfassung von kardiovaskulären Ereignissen, die in den meisten eingeschlossenen Studien kein prädefinierter Endpunkt waren. Des Weiteren war eine Adjustierung bezüglich wichtiger Kovariablen wie anamnestischer KHK, Nikotinabusus, Serumlipide und Hypertonie nicht möglich, da bei der Hälfte der eingeschlossenen Studien die entsprechenden Daten fehlten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Metaanalyse eher für die Formulierung von Hypothesen und weniger für Konsequenzen im Praxisalltag genutzt werden kann. Sie macht jedoch noch einmal deutlich, dass der weitverbreitete Einsatz von Nahrungsergänzungspräparaten wie Kalzium und Vitamin D, in zum Teil hohen Dosen, nicht blind erfolgen sollte, solange deren Sicherheit nicht eindeutig bewiesen wurde. In der Vergangenheit wurde dieser Beweis schon mehrfach für „en vogue“ Vitaminpräparate schlussendlich nicht erbracht. Der klinische Instinkt ist nicht der Ersatz für evidenzbasierte Studien. Außerdem sollte

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

der in der individuellen Ernährung enthaltene Kalziumgehalt in die Berechnung des defizitären Tagesbedarfs miteingerechnet werden.

■ Escitalopram bei Hitzewallungen

Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al. *Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. JAMA 2011; 305: 267–74.*

Hintergrund

Vasomotorische Beschwerden (VMS) wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche sind das am häufigsten berichtete klimakterische Symptom. Nach wie vor stellen sie die Hauptindikation für eine Hormontherapie (HT) dar. Aufgrund der mit einer HT assoziierten Risiken wird nach wirksamen Alternativen gesucht. Antidepressiva aus der Gruppe der selektiven Serotonin- (SSRI) bzw. Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Hemmer (SNRI) wurden diesbezüglich in der Vergangenheit – mit unterschiedlichen Ergebnissen – bereits mehrfach untersucht. Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat Empfehlungen für die Entwicklung von HT-Präparaten zur Behandlung von moderaten bis starken VMS herausgegeben. Demnach müssen die Studienteilnehmerinnen bei Studienbeginn mindestens täglich 7–8 bzw. wöchentlich 50–60 moderate bis schwere VMS aufweisen. Die Behandlung sollte im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 4 Wochen eine klinisch und statistisch signifikante Reduktion der Frequenz und Intensität der VMS erzielen, welche über insgesamt 12 Wochen aufrecht erhalten wird [<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>].

Zusammenfassung

In dieser 8-wöchigen multizentrischen, randomisiert-placebo-kontrollierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie wurde im Zeitraum von Juli 2009 bis Juni 2010 die Wirksamkeit und Sicherheit von täglich 10–20 mg Escitalopram, einem SSRI, bei der Behandlung von VMS an 205 Frauen unterschiedlicher ethnischer Herkunft (95 Afroamerikanerinnen, 102 Kaukasi-erinnen, 8 andere) untersucht. Die primären Studienendpunkte waren Frequenz und Intensität von Hitzewallungen, die sekundären Endpunkte Beeinträchtigung durch Hitzewallungen und klinische Verbesserung, definiert als eine mehr als 50%ige Hitzewallungsfrequenzabnahme im Vergleich zu Baseline. Die Endpunkte wurden per Tagebucheinträge erfasst. Bei Baseline betrug die durchschnittliche Anzahl von Hitzewallungen 9,78 pro Tag. Nach 8-wöchiger Behandlung zeigte sich eine signifikante Abnahme der täglichen mittleren Hitzewallungsfrequenz um 4,6 in der Escitalopram-Gruppe (95%-CI 3,74–5,47) und 3,2 in der Placebogruppe (95%-CI 2,24–4,15). Der Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe war mit einer Differenz von 1,41 zugunsten der Verumgruppe signifikant (95%-CI 0,13–2,69; $p < 0,001$). Bei Studienende gaben 55 % der Frauen in der Escitalopram-Gruppe und 36 % in der Placebogruppe eine Abnahme der Hitzewallungsfrequenz von mindestens 50 % an ($p = 0,009$), wobei die Hitzewallungsintensitätscores signifikant stärker in der Escitalopram-Gruppe sanken. Die ethnische Herkunft hatte keinen Einfluss auf den Behandlungseffekt ($p = 0,62$). Insgesamt wurde die Studie von 4 % der Teilnehmerinnen aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Drei Wochen nach Studienende gaben Frauen in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe einen durchschnittlichen Wiederanstieg der Hitzewallungen um täglich 1,59 (95%-CI 0,55–2,63; $p = 0,02$) an. Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass eine 8-wöchige Behandlung mit 10–20 mg Escitalopram täglich die Frequenz und Intensität von Hitzewallungen bei gesunden Frauen signifikant senkt.

nissen abgebrochen. Drei Wochen nach Studienende gaben Frauen in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe einen durchschnittlichen Wiederanstieg der Hitzewallungen um täglich 1,59 (95%-CI 0,55–2,63; $p = 0,02$) an. Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass eine 8-wöchige Behandlung mit 10–20 mg Escitalopram täglich die Frequenz und Intensität von Hitzewallungen bei gesunden Frauen signifikant senkt.

Kommentar

In dieser gut konzipierten Studie konnte gezeigt werden, dass die tägliche Einnahme von 10–20 mg Escitalopram signifikant die Anzahl und Intensität von Hitzewallungen reduziert. Vergleichbar mit anderen SSRI und SNRI war der Effekt zügig – innerhalb von einer Woche – nachweisbar. Das Besondere an dieser Studie ist, dass sowohl peri- als auch postmenopausale Frauen unter Berücksichtigung ihrer ethnischen Herkunft eingeschlossen wurden, wobei Letzteres keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hatte. Weitere Studienstärken sind eine hohe Compliance-Rate und eine niedrige Drop-out-Rate. Interessanterweise konnte durch eine Dosissteigerung auf täglich 20 mg Escitalopram eine verbesserte Wirksamkeit bei Nonrespondern unter täglich 10 mg Escitalopram nach 4 Behandlungswochen beobachtet werden. Ein solcher Dosisseffekt konnte bisher nicht in allen anderen Studien mit SSRI und SNRI nachgewiesen werden. Auch zeigten Frauen in der Escitalopram-Gruppe anders als solche in der Placebogruppe eine erneute Zunahme der Hitzewallungen nach Absetzen der Studienmedikation, was die Wirksamkeit von Escitalopram auf VMS unterstreicht. Der VMS-Wirksamkeitsnachweis war unabhängig von Effekten auf eine Depression oder Angststörung. Die Hypothese ist daher, dass sich der Wirkmechanismus der SSRI und SNRI auf VMS von dem auf den Affekt unterscheidet. Im Allgemeinen gilt, dass nicht-hormonale Präparate nicht so effektiv wie eine HT bei der Behandlung von Hitzewallungen sind, auch wenn es an vergleichenden Studien mangelt. So war auch in dieser Studie der Effekt von Escitalopram auf VMS im Vergleich zu entsprechenden Studien zur HT geringer ausgeprägt. Vergleichbar mit früheren Studien zu SSRI und SNRI betrug das Follow-up nur 8 und nicht die von der FDA für den Wirksamkeitsnachweis einer HT geforderten 12 Wochen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse von Freeman et al. den Off-Label-Use von Escitalopram bei allgemein guter Verträglichkeit für die Behandlung von Hitzewallungen bei peri- und postmenopausalen Frauen unterstützen, vor allem, wenn eine HT keine Therapieoption darstellt. In der Praxis sollte die Initialdosis 10 mg Escitalopram betragen und bei fehlendem Effekt nach 4 Wochen auf 20 mg täglich erhöht werden. Die Bewilligung der FDA zum Einsatz von Escitalopram bei Hitzewallungen steht noch aus.

Korrespondenzadresse:

PD 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](#)