

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Egarter C

Hormonersatztherapie (HRT) und kardiovaskuläre Folgen

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2019; 37 (1)
(Ausgabe für Österreich), 13-16*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

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



Hormonersatztherapie (HRT) und kardiovaskuläre Folgen

Ch. Egarter

Vor rund 15 Jahren hat die Publikation der sog. WHI-Studie (Women's Health Initiative) [1], die 2002 weltweit auch in vielen Laienmedien kommuniziert wurde, die Anwenderinnen einer Hormonersatztherapie (HRT), aber auch die verschreibenden Kolleginnen und Kollegen enorm verunsichert und zu einer Trendwende geführt. In dieser großen prospektiven randomisierten Studie wurde einerseits eine Tatsache bestätigt, die zum damaligen Zeitpunkt aufgrund von Metaanalysen bereits bekannt war, nämlich dass eine kombinierte HRT mit konjugierten Östrogenen und einem synthetischen Gestagen (MPA, Medroxyprogesteronacetat) das Risiko für ein Mammakarzinom nach einigen Jahren leicht, aber statistisch signifikant erhöht. Darüber hinaus wurde demonstriert – und das war zum damaligen Zeitpunkt völlig unerwartet –, dass die Kombinationstherapie auch die Rate an kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt und Schlaganfall signifikant steigert. Dieses Ergebnis widersprach praktisch allen damals verfügbaren Daten aus In-vitro- und tierexperimentellen Untersuchungen sowie aus epidemiologischen Studien, die unisono einen positiven Effekt vor allem der Östrogene auf das kardiovaskuläre Risiko zeigten.

Viele Frauen wollen seither aber selbst massive klimakterische Beschwerden durchstehen und die Verschreibungen und damit viel Wissen um eine optimale HRT sind in der Zwischenzeit verloren gegangen. Nach einer rezenten Publikation [2] eines Autors der seinerzeitigen WHI-Studie wurde evident, dass die Ergebnisse der staatlich finanzierten WHI-Studie grob fehlinterpretiert wurden; das Hauptproblem war, dass die Ergebnisse des älteren Kollektivs von Frauen über 60 Jahre auf alle jüngeren postmenopausale Frauen umgelegt wurden, ohne dass dafür ausreichend Daten vorlagen und außerdem jede zweite Studienteilnehmerin in dieser Altersgruppe zusätzliche Risikofaktoren wie Übergewicht, Bluthochdruck oder Nikotinabusus aufwies.

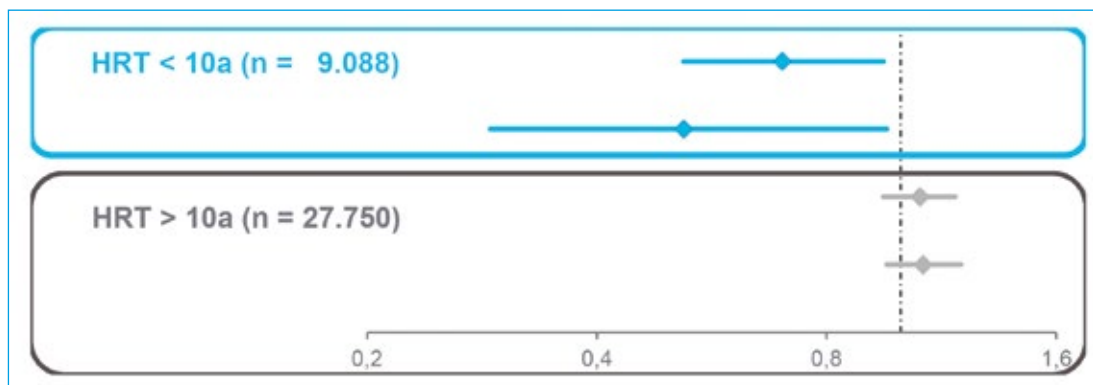
Im alleinigen Östrogen-Arm der Studie bei hysterektomierten Frauen, dessen Ergebnisse später

unter keiner medialen Aufmerksamkeit publiziert wurden, ist zudem evident geworden, dass diese Frauen nicht nur ein signifikant geringeres Mammakarzinomrisiko auch nach vielen Jahren Östrogen-Verabreichung aufwiesen [3], sondern kardiovaskuläre Ereignisse signifikant seltener auftraten als in der Placebogruppe. Seither ist einerseits das in den USA damals im Gegensatz zu Europa nahezu ausschließlich verwendete synthetische MPA in den Focus der Aufmerksamkeit geraten und andererseits die sog. „Timing“- oder „Window of Opportunity“- Hypothese verstärkt untersucht worden [4].

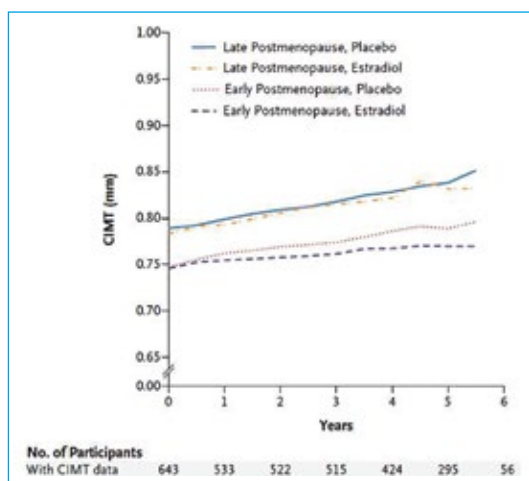
Die in unzähligen tierexperimentellen und großen epidemiologischen Untersuchungen festgestellte prophylaktische Wirkung der Östrogene bezüglich der Bildung arteriosklerotischer Plaques in den Gefäßwänden ist nach wie vor unbestritten; bestehen allerdings bereits Arteriosklerose-Herde der Gefäßwände, so scheint Östrogen tendenziell eher ungünstig zu sein.

Der Einsatz einer HRT bei beschwerdefreien Frauen zur Prävention von kardiovaskulären und neurodegenerativen Erkrankungen ist also vor allem vom Alter abhängig sowie vom individuellen Risikoprofil. So konnte in neueren Metaanalysen, in denen Frauen, die innerhalb der ersten zehn Jahre nach der Menopause behandelt wurden, eine Verringerung des Auftretens koronarer Herzkrankheiten und der Gesamtmortalität nachgewiesen werden (Abbildung 1) [5]. Auch die Kombination von Östradiol mit natürlichem Progesteron oder Dydrogesteron ist dem Einsatz von synthetischen HRT-Regimen vorzuziehen, da auch hier in ausgedehnten Studien die Verzögerung der Arteriosklerose eindeutig demonstriert wurde (Abbildung 2) [6].

Bei frühzeitigem Einsatz einer HRT kommt es somit nicht nur zur Besserung der klimakterischen Beschwerden und zu einem positiven Effekt auf die Osteoporose sowie des Kolon-Karzinoms, sondern es zeigte sich darüber hinaus eine Senkung des



1. Relatives Risiko HRT verglichen mit Placebo/keine Behandlung (19 Studien mit 40.410 postmenopausalen Frauen; 95% CI): HRT vermindert koronare Herzkrankheiten (KHK; fatale und nicht fatale Herzinfarkte und Schlaganfälle, obere Linie) sowie Mortalität (untere Linie) bei Beginn innerhalb von 10 Jahren nach der natürlichen Menopause (nach [5])



2. ELITE-Studie: Arteria carotis Intima-media-Dicke (CIMT): Bei frühzeitigem Beginn einer HRT mit natürlichen Östrogenen + Progesteron ist eine signifikante Verminderung der Zunahme im Gegensatz zu späterem Beginn evident. Reprint from [N Engl J Med 2016; 374: 1221; Hodis et al., Vascular Effect of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol] © 2016 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

kardiovaskulären Risikos inklusive Verringerung der Fälle an Diabetes mellitus und insgesamt eine Verbesserung der Mortalitätsrate [7].

Einzig das leicht steigende relative Risiko einer venösen Thromboembolie mit oraler HRT, das allerdings in absoluten Zahlen als gering zu betrachten ist, bleibt bestehen. In einigen Studien konnte allerdings gezeigt werden, dass dieses Risiko neben der Dosierung auch wesentlich von der Applikationsart und von der Art des Gestagens abhängt. Aus diesem Grund werden heute natürliches Östradiol und ein möglichst stoffwechselneutrales Progesteron transdermal bzw. oral vorgezogen [8].

Das mit einer HRT assoziierte Brustkrebsrisiko ist ein komplexes Thema und hängt in erster Linie von individuellen Risikofaktoren und dem Lebens-

stil ab. Übermäßiger Alkoholgenuss und mangelnde körperliche Betätigung können zu einem vielfach erhöhten Brustkrebsrisiko führen, während die absolute Risikoerhöhung durch eine HRT als gering einzustufen ist. Die Wahl des eingesetzten Gestagens ist – wie die WHI-Studie mit dem synthetischen Gestagen MPA gezeigt hat – ein wichtiger Einflussfaktor, während es zwischen oraler und transdermaler Applikation keinen Unterschied hinsichtlich des Brustkrebsrisikos zu geben scheint. Größere epidemiologische Studien belegen, dass Dydrogesteron und mikronisiertes Progesteron offenbar mit einem niedrigeren oder keinem Brustkrebsrisiko verbunden sind [9, 10].

Wichtig erscheint jedenfalls – wie entsprechende Metaanalysen zeigten –, dass das Gesamtmortalitätsrisiko mit einer HRT im Vergleich zu keiner Therapie eindeutig günstig für die HRT mit natürlichen Steroidhormonen ausfällt.

Bei einer vorzeitigen Menopause, die bei einer frühzeitigen ovariellen Insuffizienz bereits vor dem 45. bis 50. Lebensjahr oder noch früher auftreten kann, sollte nach einschlägigen Studienergebnissen [11] in jedem Fall eine HRT bis zum durchschnittlichen Alter der natürlichen Menopause, also bis etwa zum 52. Lebensjahr, durchgeführt werden, um das Risiko für koronare Herzerkrankungen und das Osteoporose-Risiko zu senken.

LITERATUR:

1. WHI Writing Group. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321–33.
2. Langer RD. The evidence base for HRT: what can we believe? Climacteric 2017; 20: 91–6.
3. Anderson GL, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2012; 13: 476–86.

4. Lobo RA. What the future holds for women after menopause: where we have been, where we are, and where we want to go. *Climacteric* 2014; 17 (Suppl 2): 12–7.
5. Boardman HMP et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 3: CD002229.
6. Hodis HN et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016; 374: 1221–31.
7. Lobo RA et al. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis* 2016; 254: 282–90.
8. de Villiers TJ et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16: 316–37.
9. Fournier A et al. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103–11.
10. Lyytinen H et al. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obst Gyn* 2009; 113: 65–73.
11. Tao XY, et al. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric* 2016; 19: 27–36.

Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Dr. Christian Egarter

Leiter der Klin. Abt. f. Gyn. Endokrinologie & Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-mail: christian.egarter@meduniwien.ac.at

Anhang siehe nächste Seite ►

Anhang: Aktualisierte Liste der derzeit in Österreich verfügbaren HRT-Präparate (Febr. 2018):

Angeliq®, Climen® und Gynodian Dep® stehen nur mehr in Restposten zur Verfügung; danach kann man sie theoretisch über die Intern. Apotheke bestellen; bezüglich Liviel® gibt es mittlerweile ein Generikon (Tilorla®).

Hormonersatztherapie in Österreich			
Präparat	Einheiten/Zyklus	Östrogengehalt	Gestagengehalt
Kombinationen			
<i>Oral</i>			
Activelle® Filmtabletten	28	0,5 mg/1 mg Estradiol	0,1 mg/0,5 mg Norethisteronacetat
Angeliq® Filmtabletten	28	1 mg Estradiol	2 mg Drospirenon
Climen® Dragees	21	11 × 2 mg Estradiolvalerat 10 × 2 mg Estradiolvalerat	1 mg Cyproteronacetat
Climen 28-Tage Dragees	28	16 × 2 mg Estradiolvalerat 12 × 2 mg Estradiolvalerat	1 mg Cyproteronacetat
Femoston®/Femoston® mite Filmtabletten	28	14 × 2 mg/1 mg Estradiol 14 × 2 mg/1 mg Estradiol	10 mg Dydrogesteron
Femoston® conti Filmtabletten	28	0,5 mg/1 mg Estradiol	2,5 mg/5 mg Dydrogesteron
Kliogest® Filmtabletten	28	2 mg Estradiol	1 mg Norethisteronacetat
Trisequens® Filmtabletten	28	12 × 2 mg Estradiol 10 × 2 mg Estradiol 6 × 1 mg Estradiol	1 mg Norethisteronacetat
Velbienne® Filmtabletten	28	1 mg Estradiolvalerat	2 mg Dienogest
<i>Transdermal</i>			
Estalis® transdermales Pflaster	2 × wöchentlich	50 µg Estradiol/24h	250 µg Norethisteronacetat/24h
Östrogene			
<i>Oral</i>			
Estrofem® Filmtabletten	28	1 mg/2 mg Estradiol	
Ovestin® Tabletten		1 mg Estriol	
Progynova® mite Dragees	20	1 mg Estradiolvalerat	
<i>Lokal</i>			
Ovestin® Creme		0,5 mg Estriol	
Ovestin® Ovula		0,5 mg Estriol	
<i>Transdermal</i>			
Climara® transdermales Pflaster	1 × wöchentlich	50 µg Estradiol/24h	
Estradot® transdermales Pflaster	2 × wöchentlich	37,5 µg/50 µg/75 µg Estradiol/24h	
<i>Intramuskulär</i>			
Gynodian® Depot Fertigspritze		4 mg Estradiolvalerat	200 mg Prasteronenantat (DHEA-Enantat)
Gestagene			
Arefam® Weichkapseln			200 mg Progesteron
<i>Oral</i>			
Duphaston® Filmtabletten			10 mg Dydrogesteron
Utrogestan® Kapseln			100 mg Progesteron
<i>Lokal</i>			
Mirena® Intrauterinpessar	alle 5 Jahre		20 µg Levonorgestrel/24h
Sonstige			
<i>Oral</i>			
Liviel® Tabletten	28		2,5 mg Tibolon

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)