

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Für Sie gelesen

*Journal für Menopause 2003; 10 (4) (Ausgabe für Deutschland)
45-48*

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

**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



COMBINED HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND RISK OF BREAST CANCER IN A FRENCH COHORT STUDY OF 3175 WOMEN

De Lignieres et al. *Climacteric* 2002; 5: 332–40.

Einleitung

Eine Fülle epidemiologischer Studien widmete sich bereits der möglichen Assoziation zwischen Hormonersatztherapie und Brustkrebsrisiko. Die weit überwiegende Mehrzahl der Studien betraf die alleinige Estrogenanwendung. Hingegen ist die Zahl der Untersuchungen zu Estrogen-Gestagen-Kombinationen begrenzt, insbesondere bei Analyse einer Langzeitanwendung.

Im Jahre 2002 gewann die Problematik an Relevanz und Aktualität, weil die US-amerikanische WHI-Studie eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos nach durchschnittlich 5jähriger Anwendung einer fixen Kombination konjugierter Stutenestrogene in einer Dosierung von 0,625 mg täglich und des Gestagens Medroxyprogesteronacetat (MPA) in einer Dosierung von 2,5 mg täglich demonstriert hatte. Konjugierte Stutenestrogene plus MPA sind die am häufigsten verwendeten Estrogen-Gestagen-Kombinationen in den USA.

In Frankreich werden andere Präparate zur Hormonersatztherapie eingesetzt. Es dominieren Kombinationen aus transdermaleme Estradiol und oralem Progesteron oder progesteronähnlichen Gestagenen. Eine französische Kohortenstudie prüfte den Einfluß einer Langzeitanwendung derartiger Formen der Hormonersatztherapie auf die Brustkrebsinzidenz.

Methodik

Alle Frauen, die zwischen 1975 und 1987 das Hospital Necker in Paris

aufgesucht hatten, die in diesem Zeitraum die Menopause durchschritten und für die Beobachtungsdaten über mindestens ein Jahr vorlagen, wurden in die Kohortenstudie einbezogen. Von den 3175 Frauen wurden jene Frauen als Hormonanwenderinnen klassifiziert, die über mindestens 12 Monate Estrogene systemisch angewendet hatten. Die Frauen, die Estrogene nur vaginal oder kürzer als 12 Monate systemisch genutzt hatten, wurden den Nichtanwenderinnen zugerechnet. Die Beobachtungsdaten bestanden im wesentlichen aus den medizinischen Unterlagen des Hospitals Necker. Fehlende Informationen wurden schriftlich oder fernmündlich erfragt. An 2069 Frauen wurden detailliertere Fragebögen versandt, um Informationen zum sozioökonomischen Status, zu reproduktiven Faktoren und zur Familienanamnese bezüglich Brustkrebs zu erheben.

Die statistische Analyse beinhaltete einen externen Vergleich anhand des standardisierten Inzidenzverhältnisses aus der Zahl beobachteter Brustkrebsfälle zur Zahl der erwarteten Fälle. Die erwarteten Fälle wurden auf der Basis des französischen Krebsregisters FRANCIM errechnet. Die interne Analyse wurde mit dem Regressionsmodell nach Cox vorgenommen, wobei eine Adjustierung nach der Kalenderperiode des Auftretens, dem Geburtsdatum sowie dem Alter bei Menopauseeintritt erfolgte. Für die 1918 Frauen mit Informationen aus dem Fragebogen erfolgte eine zusätzliche Adjustierung hinsichtlich der erhobenen Risikofaktoren für Brustkrebs. Die Dauer der Hormonanwendung sowie der Zeitraum seit der letzten Anwendung wurden als zeitabhängige Variablen in das Cox-Modell aufgenommen.

Ergebnisse

Von den 3175 Frauen der Kohorte wurden 1739 (55 %) als Anwenderinnen einer Hormonersatztherapie definiert. Für Anwenderinnen wie Nichtanwenderinnen wurde ein mitt-

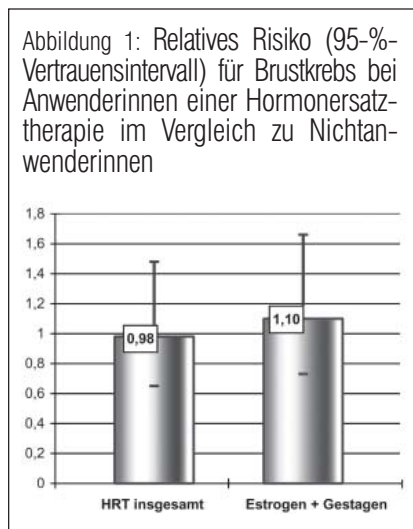
leres Menopausealter von 50 Jahren registriert. Hormonanwenderinnen gaben signifikant häufiger menopausale Beschwerden als Grund des Klinikkontaktes an als Nichtanwenderinnen (74 % vs. 26 %; $p < 0,0001$) und hatten signifikant häufiger eine chirurgisch induzierte Menopause (22 % vs. 16 %; $p < 0,005$). Nichtanwenderinnen hatten eine höhere Kinderzahl und waren häufiger pensioniert. Die Beobachtungszeit betrug durchschnittlich 8,9 Jahre bei einer Spanne von 1 bis 24 Jahren. Insgesamt wurden 28.367 Frauenjahre erfaßt. Die Beobachtungszeit war für Hormonanwenderinnen signifikant länger als für Nichtanwenderinnen.

In der gesamten Kohorte entwickelten 105 Frauen einen Brustkrebs während der Beobachtungszeit, davon wurden 62 Frauen als Hormonanwenderinnen und 43 Frauen als Nichtanwenderinnen klassifiziert. Dies entsprach einer Inzidenz von 37 Brustkrebsfällen pro 10.000 Frauenjahre. Die Zahl der anhand des französischen Krebsregisters erwarteten Brustkrebsfälle betrug 66. Damit wies die Kohorte insgesamt ein um 60 % erhöhtes Brustkrebsrisiko auf, wobei zwischen Hormonanwenderinnen (62 beobachtete vs. 37 erwartete Fälle) und Nichtanwenderinnen (43 beobachtete vs. 28,5 erwartete Fälle) keine Unterschiede bestanden. Die Relation der standardisierten Inzidenzverhältnisse betrug 1,11 mit einem 95%-Vertrauensintervall von 0,75–1,66.

Die interne Analyse mit dem Cox-Modell ergab nichtadjustiert ein relatives Risiko für Brustkrebs von 1,12 mit einem 95%-Vertrauensintervall von 0,73–1,75 und einem p-Wert von 0,6 unter der Anwendung einer Hormonersatztherapie. Nach Adjustierung hinsichtlich Kalenderperiode des Auftretens, dem Geburtsdatum sowie dem Alter bei Menopauseeintritt betrug das relative Risiko 0,98 mit einem 95%-Vertrauensintervall von 0,65–1,5 (Abb. 1). In der Untergruppe der 1918 Frauen mit

Informationen aus dem Fragebogen wurden 64 Fälle von Brustkrebs beobachtet. Nach Adjustierung wie in der gesamten Kohorte betrug das relative Risiko 0,92 (95%-Vertrauensintervall von 0,55–1,5). Die Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren im Cox-Modell veränderte das relative Risiko nicht signifikant.

Von den 1739 Hormonanwenderinnen der Kohorte nutzten 1545 (89 %) der Frauen meist oder ausschließlich Estrogene und Gestagene kombiniert. Als Estrogen dominierte transdermales Estradiol-Gel (83 % der Anwenderinnen) und als Gestagen orales mikronisiertes Progesteron (58 % der Anwenderinnen). Das Gestagen wurde über mindestens 10 Tage pro Monat angewendet, eine klare Abgrenzung einer sequentiellen und kontinuierlichen Gabe war jedoch nicht möglich. In dieser Gruppe wurden 59 Fälle von Brustkrebs beobachtet bei einer erwarteten Zahl von 33. Die Relation der standardisierten Inzidenzverhältnisse beim Vergleich mit Nichtanwenderinnen betrug 1,19 (95%-Vertrauensintervall 0,81–1,79). Beim internen Vergleich betrug das adjustierte Risiko der Estrogen-Gestagen-Anwenderinnen 1,10 (95%-Vertrauensintervall 0,73–1,66) im Vergleich zu Nichtanwenderinnen (Abb. 1).



In Anbetracht der bisher geschilderten Ergebnisse ist es plausibel, daß kein signifikanter Zusammenhang des Brustkrebsrisikos mit der Dauer der Hormonanwendung ermittelt wurde. Bei mehr als 10jähriger Hormonersatztherapie betrug das relative Risiko 1,15 mit einem 95%-Vertrauensintervall von 0,64–1,05 und einem p-Wert von 0,6. Pro Jahr der Anwendung wurde ein relatives Risiko von 1,005 (95%-Vertrauensintervall 0,97–1,05; p-Wert 0,8) ermittelt. Wie die derzeitige Hormonanwendung war die Hormonanwendung in der Vergangenheit nicht mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert.

Schlußfolgerung

In der umfangreichen Aufarbeitung der Patientendaten eines großen französischen Menopause-Zentrums wurde keine Erhöhung des Brustkrebsrisikos durch die Hormonersatztherapie festgestellt. Dies galt auch für die langfristige Anwendung über mehr als 10 Jahre. Dabei kam überwiegend eine Kombination von transdermalem Estradiol und oralem mikronisiertem Progesteron zum Einsatz.

Kommentar des Experten

Die Studie vermittelt einen sehr guten Eindruck von Aufwand und methodischen Implikationen auch für sehr große Menopause-Zentren, um im Raum stehende Vorwürfe zu Risiken einer Hormonersatztherapie am eigenen Patientenkollektiv nachzuvollziehen. Eine unmittelbare Evidenz ist keinesfalls gegeben.

Die Ergebnisse der französischen Kohortenstudie aus dem Jahr 2002 haben zudem durch die aktuelle Diskussion um das Brustkrebsrisiko durch Estrogen-Gestagen-Kombinationen, die nach der WHI auch durch epidemiologische Untersuchungen, insbesondere die britische Million-Frauen-Studie, angefacht wurde, an Brisanz gewonnen.

Unabhängig von der Hormonanwendung war das adjustierte Brustkrebsrisiko in der untersuchten Kohorte etwa 60 % höher als in der Allgemeinbevölkerung Frankreichs. Dies kann darauf zurückzuführen sein, daß das Zentrum eine großstädtische Bevölkerung mit relativ hohem sozioökonomischem Status und hohem Grad der mammographischen Brustkrebs-erfassung rekrutierte.

Bemerkenswert an der französischen Kohorte ist, daß überwiegend eine Kombination aus transdermalem Estradiol-Gel und oralem mikronisiertem Progesteron eingesetzt wurde. Diese Art der Hormonersatztherapie unterscheidet sich deutlich von allen bisher epidemiologisch analysierten Formen. In der Million-Frauen-Studie beispielsweise wurde zwar transdermalem Estradiol eine Risikoerhöhung zugeschrieben, jedoch waren keine Frauen eingeschlossen, die zusätzlich orales mikronisiertes Progesteron anwendeten. Experimentelle Befunde weisen darauf hin, daß Progesteron die estradiolvermittelte Proliferation von Epithelzellen in der normalen Brust supprimieren kann, während für MPA der umgekehrte Effekt, eine Steigerung der mitotischen Aktivität von Brustzellen, demonstriert wurde.

Die Ergebnisse der französischen Kohortenstudie bieten eine gewisse Exkulpierung vom Brustkrebsvorwurf für ein definiertes Regime der Hormonersatztherapie, die transdermale Anwendung eines Estradiol-Gels in Kombination mit oralem mikronisiertem Progesteron.

Angesichts der heftigen, auch mit hohem emotionalem Einsatz geführten Diskussion um das Brustkrebsrisiko der postmenopausalen Hormonersatztherapie, sollten die entlastenden Befunde für transdermales Estradiol plus orales Progesteron durch prospektive Untersuchungen untermauert werden.

Univ.-Prof. Dr. T. Römer, Köln

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 Fibrinolyseystems 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

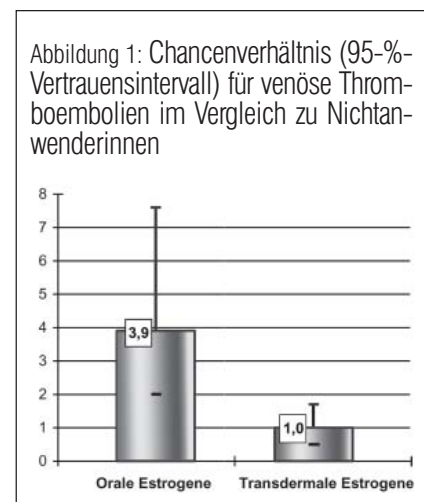
Insgesamt wurden 32 (21 %) der Fälle und 27 (7 %) der Kontrollen als derzeitige Anwenderinnen (innerhalb von 3 Monaten vor der Klinikeinweisung) oraler Estrogene sowie 30 (19 %) der Fälle und 93 (24 %) der Kontrollen als derzeitige Anwenderinnen transdermaler Estrogene identifiziert. Nach multivariater 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 17 β -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 μ g 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 Thromboseisiko, während unter oralen Estrogenen das Risiko venöser Thromboembolien in den ersten 12 Behandlungsmonaten am höchsten war und sich mit zunehmender Behandlungsdauer signifikant verminderte.



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 transdermalen 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 Ereignissen herangezogen.

Insofern ist es bedeutsam, daß mit der besprochenen Fall-Kontroll-Studie ein wesentlicher Unterschied zwischen oraler und transdermalen 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 transdermalen 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 transdermalen Gabe, wobei nach oraler Gabe ein erheblicher Anteil als Estron verfügbar ist. Die im Unterschied zur oralen Estrogengabe fehlende Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolyse-systems bei transdermalen Anwendung war in der Vergangenheit gezeigt worden.

Eine fehlende Risikoerhöhung für venöse Thromboembolien bei transdermalen 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

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)