

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

SEIFERT M, KUBISTA E

Das Dilemma von Hormonersatztherapie nach Brustkrebs

Journal für Menopause 2002; 9 (4) (Ausgabe für Schweiz), 14-19

*Journal für Menopause 2002; 9 (4) (Ausgabe für Deutschland)
14-19*

*Journal für Menopause 2002; 9 (4) (Ausgabe für Österreich)
14-19*

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



DAS DILEMMA VON HORMONERSATZ-THERAPIE NACH BRUSTKREBS

The dilemma of hormone replacement therapy after breast cancer

Summary

Estrogens are known as potent mammary mitogene substances and are the major stimulus for the growth of hormone-dependent tumors. Therefore it is general belief, that hormone replacement therapy (HRT) after breast cancer will increase the risk of developing recurrences. Ideal hormonal replacement therapy should have a specific action to minimize the

menopausal symptoms and should provide the benefits of this therapy concerning osteoporosis. Several drugs are in use as a substitute for estrogens like soy and other-phytoestrogens, raloxifen, cimicifuga racemosa, progestins, clonidine, vitamins to alleviate climacteric symptoms in breast cancer survivors.

Key words: HRT, estrogens, breast cancer

der ABCSG). Somit kommt der suffizienten Suppression der endogenen Estrogene durch Chemotherapie und antihormonelle Therapie eine entscheidende Rolle zu [7].

Estrogene gelten als mitogene Substanzen für Brustkrebszellen und scheinen in der Entwicklung von hormonabhängigen Brustkarzinomen eine entscheidende Rolle zu spielen [8]. Aus diesem Grunde wird vermutet, daß eine Hormonersatztherapie (HRT) nach Brustkrebs mit einer erhöhten Rate an Rezidiven und mit einer verschlechterten Prognose einhergeht.

ZUSAMMENFASSUNG

Estrogene gelten als potentiell mitogene Substanzen an Brustzellen und als hauptverantwortlicher Stimulus für das Tumorwachstum bei hormonabhängigen Tumoren. Aus diesem Grunde wird allgemein vermutet, daß eine Hormonersatztherapie (HRT) nach Brustkrebs mit einem erhöhten Risiko für Rezidive und Metastasen einhergeht. Eine ideale hormonelle Ersatztherapie sollte spezifisch die menopausalen Symptome minimieren und gleichzeitig die Vorteile dieser Therapie, wie den osteoprotektiven Effekt, bieten. Zahlreiche Substanzen wie Sojaextrakte und andere Phytoestrogene, Raloxifen, Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*), Progestagene, Clonidin und Vitamine werden derzeit zur Verminderung klimakterischer Symptome bei Patientinnen nach Brustkrebs therapeutisch angewendet.

zumindest 10 Jahre überleben. Die verbesserte Frühdiagnose hat zu einer zunehmenden Zahl kleiner invasiver und nichtinvasiver Karzinome und damit zu einer verbesserten Prognose geführt. Seit einigen Jahren sinkt bei steigender Inzidenz die Mortalität für Brustkrebs in vielen Industrieländern. Aus dieser verbesserten Prognose resultiert eine steigende Zahl von Frauen, die nach Brustkrebs unter Wechselbeschwerden leiden.

Prämenopausale Frauen nach Mammakarzinom erhalten adjuvant zumeist eine Chemotherapie oder eine antihormonelle Therapie bzw. die Kombination von beiden [1]. Chemotherapeutische und antihormonelle Therapien – insbesondere nach Einsatz von LHRH-Analoga – führen zu einer Verminderung der zirkulierenden Estrogene oder deren Wirkung am Zielorgan. Dies verursacht insbesondere bei prämenopausalen Frauen Wechselbeschwerden [2–5] und nach längerer Zeit das Vollbild eines postklimakterischen Syndroms inklusive Libidoverlust [6].

Andererseits haben prämenopausale Frauen, die unter einer adjuvanten Therapie wegen eines Brustkrebs nicht menstruieren, eine signifikant bessere Prognose verglichen mit Frauen, die unter der laufenden Therapie normal zyklisieren (Studie 5

Ziel einer adäquaten Therapie dieser Beschwerden wäre einerseits die Beseitigung der subjektiven Beschwerden und der Langzeitfolgen eines Hormonmangels, andererseits sollte der Verlauf der malignen Erkrankung nicht ungünstig beeinflusst werden.

Ob die Hormonersatztherapie auch nach einem langen krankheitsfreien Intervall nach Brustkrebs gefährlich oder sicher ist, ist nach wie vor ungeklärt.

PRÄVENTIONSSTUDIEN

Präventionsstudien haben gezeigt, daß durch die Verminderung der zirkulierenden Estrogene oder deren Blockade an den Erfolgsorganen eine signifikante Reduktion von invasiven und nichtinvasiven Mammakarzinomen innerhalb eines Risikokollektivs erfolgt. So zeigte die NSABP mit ihrem Prevention Trial P1 anhand von 13.388 Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko eine signifikante Reduktion von nichtinvasiven und insbesondere von invasiven Mammakarzinomen (Reduktion um 50 %) durch Tamoxifen 20 mg/die. Der Estrogenmangel unter Tamoxifen führt jedoch zu Wallungen und Scheidentrockenheit. Weiters wurden Katarakte und thromboemboli-

EINLEITUNG

In Industrieländern stellt Brustkrebs die häufigste maligne Erkrankung der Frau dar. Jede 10. Frau im deutschsprachigen Raum wird in ihrem Leben an Brustkrebs erkranken, und bis zu 70 % werden diese Erkrankung

sche Erkrankungen unter Tamoxifen häufiger als in der Placebogruppe beobachtet.

Eine im Dezember 2001 vorgestellte Studie (ATAC Trial) zeigt, daß auch Aromatasehemmer, die zu einer Verminderung der Steroidsynthese führen, nach Brustkrebs die Inzidenz von kontralateralen Mammakarzinomen signifikant vermindern.

HRT UND MAMMAKARZINOM

Ergebnisse prospektiv-randomisierter Studien lagen bis vor kurzem nicht vor. Eine Zwischenauswertung der derzeit laufenden größten prospektiven und placebokontrollierten Studie [9] zu diesem Thema – der Women's Health Initiative – zeigte für die kombinierte HRT mittels konjugiertem equinem Estrogen (0,625 mg/die) und Medroxyprogesteronacetat (2,5 mg/die) eine signifikante Zunahme der Brustkrebsrate (relatives Risiko 1,26; CI 1,00–1,59), so daß diese Studie für die kombinierte Gabe einer HRT nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 5,2 Jahren vorzeitig beendet wurde. Ebenso konnte in diesem Zeitraum kein protektiver Effekt der kombinierten Hormonersatztherapie bezüglich Schlaganfall und kardiovaskulären Erkrankungen gezeigt werden.

In einem parallel geführten Arm dieser Studiengruppe werden derzeit noch die Effekte einer Estrogenmonotherapie untersucht. Hier zeigen sich bei halbjährlichen Kontrollen bis dato keine signifikanten negativen Ergebnisse, so daß eine Endauswertung für 2005 zu erwarten ist.

In einer Metaanalyse hat die Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [10] 90 % aller weltweit verfügbaren Daten von insgesamt mehr als 160.000 Frauen ausgewertet, die in 51 Studien zu diesem Thema analysiert worden waren. Diese Metaanalyse an Frauen

ohne anamnestische Brustkrebserkrankungen hat gezeigt, daß die Hormonersatztherapie (HRT) für eine geringe, jedoch signifikante Zunahme der Inzidenz des Mammakarzinoms verantwortlich ist. Dies betrifft insbesondere Frauen, die eine HRT über 10 oder mehr Jahre eingenommen haben. Die Dosierung des Estrogens scheint ebenso wenig einen Einfluß zu haben wie die Wahl des Gestagens.

Fallberichte von Metastasen unter HRT, die sich nach Absetzen der HRT zurückgebildet haben, wurden publiziert [11].

Die angeführten Präventionsstudien und die epidemiologischen Studien zur HRT haben gemeinsam mit Daten aus Zellkulturen dazu geführt, daß Estrogene als Promotoren für die Entstehung von malignen Brusttumoren angesehen werden, und daß sich somit ihr Einsatz nach erfolgter Erkrankung an einem Mammakarzinom verbietet. Andererseits zyklisieren prämenopausale Frauen nach abgeschlossener adjuvanter Therapie wieder über Jahre und weisen altersentsprechend normale Hormonspiegel auf.

HORMONERSATZTHERAPIE NACH BRUSTKREBS

Derzeit fehlen Ergebnisse prospektiv-randomisierter Studien, jedoch existieren mindestens elf klinische kontrollierte und nicht kontrollierte Studien, in denen Frauen nach Brustkrebs eine Hormonersatztherapie erhalten haben.

Die Nachbeobachtungszeiten sind derzeit mit durchschnittlich 30 Monaten relativ kurz. Ebenso ist die Gesamtzahl der Patientinnen in den genannten Studien mit 669 Frauen klein. Prognosefaktoren wie Tumorgroße, Rezeptorstatus, Alter, Lymphknotenbefall waren im Gesamtkol-

lektiv unterschiedlich, ebenso war das Intervall zwischen Diagnose des Mammakarzinoms und Beginn der HRT nicht festgelegt.

Unter Berücksichtigung dieser Vorgaben muß derzeit jedoch gesagt werden, daß Frauen mit Hormonersatztherapie verglichen mit Frauen ohne Ersatztherapie in diesen nicht prospektiv-randomisierten Studien keine Erhöhung der Rezidive oder Metastasen aufweisen.

Die vier derzeit laufenden prospektiv-randomisierten Studien sollen die Fragestellung klären, ob der Einsatz von HRT nach Brustkrebs tatsächlich als ungefährlich einzustufen ist.

VORTEILE DER HRT

Die Menopause bedeutet zwar das Ende der reproduktiven Phase im Leben einer Frau, zwingt jedoch nicht grundsätzlich zur medizinischen Intervention. Viele Frauen haben keine oder nur geringfügige Beschwerden, so daß eine prophylaktische HRT derzeit nicht indiziert ist.

Menopausale Symptome können von der einzelnen postmenopausalen Frau als unangenehm bis quälend empfunden werden. Die HRT hat zweifelsohne ihre Wirksamkeit in der Therapie der subjektiven menopausalen Beschwerden gezeigt. Nach Brustkrebs ist das Abwägen von zu erwartenden Vor- und Nachteilen einer Hormonersatztherapie von besonderem Interesse. Estrogene sollen osteoprotektiv sein und die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen [12–15] vermindern. Ebenso wurde ein protektiver Effekt gegen die Alzheimer-Erkrankung postuliert. Während die subjektive Verbesserung der klimakterischen Beschwerden nachvollziehbar belegt ist, steht der wissenschaftliche Nachweis der oben erwähnten Vorteile der HRT nach wie vor aus.

So zeigte die HERS-Studie [16], eine placebokontrollierte, prospektive, randomisierte Studie zur sekundären Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen an 20 US-Zentren, keinen protektiven Effekt. Innerhalb dieser Studie wurden 2700 postmenopausale Frauen mit Uterus (Alter < 80 Jahre) und anamnestischer koronarer Herzerkrankung mit 0,625 mg konjugiertem Estrogen und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (CEE + MPA) oder Placebo über einen Zeitraum von 4,1 Jahren behandelt und nachgesorgt.

Zwar wurde eine Verminderung des LDL als Surrogat-Parameter innerhalb der Verumgruppe verzeichnet, thromboembolische Komplikationen stiegen jedoch in der HRT-Gruppe auf das 3fache an, und Gallenblasenerkrankungen waren um 40 % häufiger zu verzeichnen. Ein Endpunkt der Studie war die Sekundärprävention von koronaren Herzerkrankungen. Diesbezüglich waren Verumgruppe und Placebogruppe nicht signifikant unterschiedlich.

Der Estrogen and Atherosclerosis (ERA) Trial [17] berichtet ähnliche Ergebnisse wie die HERS-Studie. In dieser Studie erhielten 309 Frauen mit subklinischer koronarer Herzerkrankung 0,625 mg/die CEE, 0,625 mg/die CEE und 2,5 mg/die MPA oder Placebo. Nach 3,5 Jahren wurden die Patientinnen angiographiert. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Senile und präsenile Demenz betreffen nach Schätzungen 10 % der Frauen über 65 Lebensjahre und 50 % der über 85jährigen. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von Beobachtungs- und fallkontrollierten Studien zeigt eine 29%ige Reduktion des relativen Risikos bei Frauen, die hormonell substituiert werden. Die Women's Health Initiative wird diesen Zusammenhang künftig an 8000 Frauen mit Alzheimer-Erkrankung untersuchen. Dem gegenüber steht

eine im Jahre 2000 im „The Journal of the American Medical Association“ veröffentlichte Publikation [18] über bereits an Alzheimer erkrankte hysterektomierte Frauen, die mit 0,625 mg oder 1,25 mg CEE pro Tag oder Placebo behandelt wurden. Nach einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr zeigte sich innerhalb der drei Behandlungskollektive kein signifikanter Unterschied bezüglich mentaler Leistungen. Eine weitere rezente Publikation [19] konnte ebenfalls keinen protektiven Effekt einer Hormonersatztherapie für die präsenile Dezenz nachweisen.

Die osteoprotektive Wirkung der HRT wird durch präliminäre Daten der prospektiven Study of Osteoporotic Fractures unterstrichen. 9704 Frauen älter als 65 Jahre erhielten Estrogenmonotherapie oder eine Kombination aus Estrogen mit einem Gestagen. Gegenüber einem Vergleichskollektiv reduzierte sich die Rate nichtspinaler Frakturen in der Estrogengruppe auf ein relatives Risiko (RR) von 0,69 (95 % CI: 0,56–0,86), Frauen, die eine kombinierte HRT erhielten, zeigten ein RR von 0,51 (95 % CI: 0,33–0,78). Somit scheint nicht nur die Estrogensubstitution, sondern auch die kombinierte Gabe einer HRT einen osteoprotektiven Effekt zu haben.

MÖGLICHE ALTERNATIVEN ZUR HRT NACH MAMMAKARZINOM

Lifestyle

Das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen kann durch Anpassung der Lebensgewohnheiten, wie Ernährung, sportlicher Aktivität und Vermeiden von Zigarettenrauchen, günstig beeinflusst werden.

Topische Estrogene

Scheidentrockenheit kann mittels topisch wirksamer Estrogene [20] erfolgreich – ohne signifikantes Risi-

ko – auch nach Brustkrebs behandelt werden.

Bisphosphonate, Kalzium, Calcitonin

Osteoporose kann mittels Bisphosphonaten [21, 22], Kalzium [23], Calcitonin und Tamoxifen [24–27] erfolgreich verhindert beziehungsweise therapiert werden. Auch hier spielen Ernährung und Sport eine entscheidende Rolle in der Prävention.

Raloxifen

Raloxifen wurde primär gegen Osteoporose entwickelt und ist seit kurzem von der FDA unter dieser Indikation zugelassen. Die Substanz hat als selektiver Estrogenrezeptormodulator (SERM) sowohl estrogene als auch antiestrogene Eigenschaften und bewirkt eine Erhöhung der Knochendichte [28]. Raloxifen vermindert die Low-density-Lipoproteine, Fibrinogen und steigert High-density-Lipoproteine, ohne die Triglyzeride zu erhöhen. Auch in Anwesenheit von Estrogenen zeigt die Substanz eine stark antiestrogene Wirkung auf das Endometrium [29]. Diesen günstigen Eigenschaften auf Knochen, Lipide und Uterus stehen Wallungen bei 30 % der Anwenderinnen gegenüber.

Tibolon

Tibolon ist eine steroidale Verbindung mit estrogenen, androgenen und gestagenen Eigenschaften und ist zur Behandlung von Wechselbeschwerden [30] registriert. Als selektiver Estrogenenzymmodulator (SEEM) bewirkt Tibolon eine Verminderung des 17-beta-Estradiols in der Brust. Unter Kulturbedingungen zeigt Tibolon keine stimulierende Wirkung auf Tumorzellen und hat im Tiermodell antiproliferative Wirkungen gezeigt. Tibolon reduziert vasomotorische Symptome, wie Wallungen, und zeigt durch Hemmung der Osteoklasten [31, 32] günstige Eigenschaften am Skelett. Die Substanz vermindert HDL und Apolipoprotein A1 sowie das

Gesamtcholesterin und die Triglyzeride, während LDL und Apolipoprotein B nicht verändert werden [33]. Die Substanz hat eine günstige Eigenschaft auf das fibrinolytische System, die möglicherweise die Effekte auf die Lipoproteine aufhebt. Tibolon wirkt mit seiner gestagenen Komponente am Endometrium antiproliferativ und supprimiert FSH und LH [34, 35] bei postmenopausalen Patientinnen. Tibolon vermindert *in vitro* die Proliferation [36] von normalen Brustzellen und fördert die Differenzierung der Epithelzellen [36]. Weiters zeigt die Substanz *in vivo* eine verminderte mammographische Brustgewebedichte [37, 38].

Tibolon würde sich aus den oben genannten Daten ideal als Hormonersatztherapie nach Brustkrebs qualifizieren. Dennoch liegen derzeit keine Daten vor, die berechtigen, die Substanz außerhalb von Studien zur Therapie der menopausalen Beschwerden einzusetzen. Eine prospektive, randomisierte internationale Studie wurde in diesem Jahr initiiert, um diese Fragestellung wissenschaftlich zu beantworten.

Antidepressiva

In einer doppelblinden, prospektiv-randomisierten, placebokontrollierten Studie [39] der Mayo Clinic wurde 191 Frauen nach Brustkrebs Venlafaxin 37,5 mg (n = 56) täglich, 75 mg (n = 55) täglich und 150 mg (n = 54) täglich bzw. Placebo (n = 56) vier Wochen lang verabreicht. Alle Venlafaxin-Dosen wurden zunächst mit 37,5 mg begonnen und je nach Gruppe gesteigert. Die Daten von 191 Patientinnen waren auswertbar. Nach vier Wochen Therapie wurde eine Reduktion von Hitzewallungen in 37 % (26–54), 61 % (50–68) und 61 % (48–75) in den Verumgruppen festgestellt, aber auch eine Reduktion von 27 % (95 % CI: 11–34) in der Placebogruppe.

Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Appetitverlust, Übelkeit und

Verstopfung fanden sich signifikant höher in der Verumgruppe mit 75 mg und 150 mg Venlafaxin als in der Placebogruppe.

Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*)

Cimicifuga racemosa wurde von den nordamerikanischen Ureinwohnern als Black Cohosh zur Therapie von menopausalen Beschwerden eingesetzt. Eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studie an Frauen mit menopausalen Beschwerden nach Brustkrebs wurde in den USA durchgeführt und publiziert [40]. 85 Frauen nach abgeschlossener Therapie (stratifiziert nach adjuvanter Tamoxifen-Therapie) erhielten *Cimicifuga racemosa* (42 Patientinnen) oder Placebo (43 Patientinnen). Fragebögen wurden zu Beginn, am Tag 30 und am Tag 60 der Therapie erhoben. FSH und LH wurden zu Beginn und am Ende der Studie erhoben. Beide Gruppen berichteten eine Abnahme der Wallungen, die Unterschiede waren nicht signifikant unterschiedlich. Ebenso waren FSH und LH in beiden Kollektiven vergleichbar.

Gestagene

Klinische Studien haben gezeigt, daß niedrige Dosen von Megestrolazetat, über einen kurzen Zeitraum gegeben, in der Lage sind, Wallungen deutlich zu reduzieren [41]. Anhand von 97 Frauen nach Mammakarzinom und 66 Männern nach Prostatakarzinom nach entsprechender hormonell-ablativer Therapie, die unter Wallungen litten, wurde die Wirkung von Megestrolazetat 2 × 20 mg pro Tag vs. Placebo in einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten Studie untersucht. Nach vier Wochen wurde in einem Crossover-Design die Medikation gewechselt. Die Evaluierung erfolgte anhand von Befragungsbögen. Nach vier Wochen wurde eine Verbesserung der Symptome in 21 % in der Placebogruppe und 85 % in der Megestrolazetat-Gruppe (p < 0,001) berichtet. Als

Ansprechen wurde eine mindestens 50%ige Reduktion der Wallungen gewertet. Die Ergebnisse waren geschlechtsunabhängig.

Wenig ist über den langfristigen Gebrauch von Megestrolazetat in der Therapie vasomotorischer klimakterischer Symptome bekannt. Eine retrospektive Befragung [42] von Frauen, die an der erwähnten Studie mit kurzfristiger Gabe von Megestrolazetat teilgenommen hatten, zeigte, daß 45 % der Frauen diese Therapie auch nach Beendigung der Studie für zumeist 3 Jahre oder länger erfolgreich weitergeführt hatten. Lediglich 9 % hatten unmittelbar nach der Studie die Medikation abgesetzt. Potentielle Nebenwirkungen waren Kältegefühl, Gewichtszunahme, vaginale Blutungen und Karpal-Tunnel-Syndrom.

Transdermale Applikation von Progesteron-Creme [43] wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie an 102 gesunden Frauen zur Therapie von Wallungen und zur Prävention von Osteoporose untersucht. Eine Verbesserung der vasomotorischen Symptome wurde in 83 % in der Progesterongruppe und in 19 % in der Placebogruppe gesehen (p < 0,001). Die Knochendichte wurde nicht beeinflusst.

Sojaextrakte, Phytoestrogene

Eine Vielzahl von Vorteilen sojareicher Ernährung inklusive einer protektiven Wirkung bezüglich Brustkrebs wird postuliert. Ausgehend von der Hypothese, daß aus Soja extrahierte Phytoestrogene (Genistein, Daidzein und Glycitein) als schwache estrogen-ähnliche Substanzen an Estrogenrezeptoren binden und modulieren können, wurde eine doppelblind durchgeführte Studie bei Patientinnen nach Brustkrebs mit Wallungen initiiert [44]. Nach Randomisierung erhielten die Patientinnen zunächst eine Woche keine Therapie, gefolgt von 4 Wochen entweder Sojaextrakten oder Placebo. In einem Cross-

over-Design wechselten die Patientinnen dann in die andere Behandlungsgruppe für weitere 4 Wochen. Die Auswertung der Wechselbeschwerden erfolgte mittels Fragebögen. Von 149 auswertbaren Patientinnen bevorzugten bei Studienende 33 % Soja, 37 % Placebo und 31 % keine der beiden Substanzen.

In vitro zeigt Genistein einen biphasischen Effekt auf MCF7-Zellen mit einer Stimulation bei niedrigen und einer Hemmung der Proliferation in hohen Dosen. In ovariectomierten athymischen Mäusen zeigen implantierte MCF7-Zellen eine Stimulation des Tumorwachstums in einer dosisabhängigen Beziehung sowohl für Genistein als auch für Sojaprotein [45].

Vitamin E

In einer placebokontrollierten, randomisierten Studie [46] mit Crossover-Design erhielten 120 postmenopausale Frauen nach Brustkrebs Vitamin E 800 IU täglich oder Placebo über 4 Wochen. Von 105 auswertbaren Patientinnen wurde nach 4 Wochen eine gleiche Reduktion von Wallungen (25 % Vit. E vs. 22 % Placebo; $p = 0,90$) berichtet.

Clonidin

Die Wirksamkeit von transdermaletem Clonidin [47] zur Therapie tamoxifen-induzierter Hitzewallungen bei 149 Brustkrebspatientinnen wurde untersucht. Hierbei zeigte sich in einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie mit Crossover-Design eine signifikante Reduzierung der Wallungen durch Clonidin im Vergleich mit Placebo ($p < 0,0001$), jedoch klinisch lediglich eine Reduktion von 20 % vom Ausgangswert. Clonidin reduzierte signifikant ($p < 0,02$) die Intensität der Wallungen. Als Nebenwirkung traten Mundtrockenheit ($p < 0,0001$), Verstopfung ($p < 0,02$), Juckreiz unter dem Hautpflaster ($p < 0,01$) und Schwindel ($p < 0,05$) auf.

In einer doppelblind randomisierten, placebokontrollierten Studie der University of Rochester wurden 194 postmenopausale Frauen, die wegen Brustkrebs Tamoxifen einnahmen, mit oral 0,1 mg Clonidin oder Placebo für die Dauer von acht Wochen behandelt. Die Anzahl und Schwere der Wallungen wurde mittels Fragebogen evaluiert. Clonidin zeigte eine Reduktion der Anzahl der Wallungen von 37 % gegenüber 24 % nach vier Wochen und 38 % bzw. 24 % nach acht Wochen. Schlafstörungen waren in der mit Clonidin behandelten Gruppe (41 %) häufiger als in der Placebogruppe (21 %).

Placebo

Eine Vielzahl placebokontrollierter Studien hat gezeigt, daß in mehr als 20 % der Fälle vasomotorische Symptome durch Placebo erfolgreich behandelt werden können. Dies sollte in der Interpretation von Studien und nicht kontrollierten Anwendungen unbedingt berücksichtigt werden. Andererseits stellt die Gabe von Placebo eine ungefährliche und nicht zu unterschätzende Alternative zur Therapie von Wechselbeschwerden nach Brustkrebs dar.

Literatur:

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomized trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. *Lancet* 1992; 339: 1–15 and 71–85.
2. Forbes JF. Long-term effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Acta Oncol* 1992; 31: 243–40.
3. Canney PA, Hatton MQF. The prevalence of menopausal symptoms in patients treated for breast cancer. *Clin Oncol* 1994; 6: 297–9.
4. Love RR, Cameron L, Connell BI, Levanthal H. Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1842–7.
5. Love RR. Tamoxifen therapy in primary breast cancer: biology, efficacy, and side effects. *J Clin Oncol* 1989; 7: 803–15.
6. Kaplan HS. A neglected issue: the sexual side effects of current treatments for breast cancer. *J Sex Marital Ther* 1992; 18: 3–19.
7. Toma S, Repetto L, Giaccherio A, Coialbu T, Costantini M, Addamo GF, Guido T, Rosso R. Chemotherapy induced amenorrhea and other clinical and pathological parameters in the prognosis of breast cancer patients. *J Chemotherapy* 1992; 4: 321–5.

8. Jordan VC. Estrogen receptor-mediated direct and indirect antitumour effects of tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1662–3.
9. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators; Roussouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg Ch, et al. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 305: 1047–59.
11. Dhodapkar MV, Ingle JN, Ahmann DL. Estrogen replacement therapy withdrawal and regression of metastatic cancer. *Cancer* 1997; 75: 43–6.
12. Bush T, Barrett-Connor RE, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM. Cardiovascular mortality and non contraceptive estrogen use in women. Results from the lipid Research Clinics Program follow-up study. *Circulation* 1989; 75: 1102–9.
13. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease. A quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47–63.
14. Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, Lemaitre R, Koepsell TD, Wahl PW, Siscovick DS, Wagner EH. The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens and progestins in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1333–9.
15. Rosano GMC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise induced myocardial ischaemia in women with myocardial disease. *Lancet* 1993; 342: 133–6.
16. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 605–13.
17. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe S, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939–53.
18. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, Van-Dyck CH, Sano M, Doody R, Koss E. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer Disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1007–15.
19. Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, Myers MW, Jick H, Drachman DA. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 435–40.
20. Losif CS. Effects of protracted administration of estril on the lower genitourinary tract in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 1992; 251: 115–20.
21. Giannini S, D'Angelo A, Malvasi L, Castrignano, Pati T, Tronca R, Liberto L, Nobile M, Crepaldi G. Effects of one-year clinical treatment with clodronate on postmenopausal bone loss. *Bone* 1993; 14: 137–41.
22. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Gamble GD, Stapleton JP, Cornish J. Continuous therapy with pamidronate, a potent bis-phosphonate, in post-

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Seifert

Geboren 1959 in Wien, 1978 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Wien, Promotion 1986. Danach an der Universitäts-Frauenklinik Wien. Assistenzarzt von 1988–1994, ab 1994 Facharzt für Geburtshilfe und Gynäkologie. Seit 1994 auch Oberarzt und stellvertretender Leiter der Abteilung für Spezielle Gynäkologie. Studienaufenthalte in Paris, Jerusalem, Prag und Zürich. Weiterbildung in Senologie. Habilitation im Jahr 2000, Professor für Geburtshilfe und Gynäkologie 2001.



Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Michael Seifert
Abteilung für Spezielle Gynäkologie
Universitäts-Frauenklinik Wien, Abteilung für Spezielle Gynäkologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: michael.seifert@univie.ac.at

menopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1595–9.

23. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet MS, Arnard S, Delmas PD, Mennier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1993; 327: 1637–42.

24. Love RR, Mazess RB, Tormey DC, Barden HS, Newcomb PA, Jordan VC. Bone mineral density in women with breast cancer treated with tamoxifen for at least two years. Breast Cancer Res Treat 1988; 12: 297–301.

25. Kristensen B, Ejlersen B, Dalggaard P, Larsen L, Holmegaard SN, Transbol I, Mouridsen HT. Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients. A randomized study. J Clin Oncol 1994; 12: 992–7.

26. Fonander T, Rudqvist LE, Sjöberg HE, Blomqvist L, Mattsson A, Glas U. Long-term adjuvant tamoxifen in early breast cancer: effect on bone mineral density in postmenopausal women. J Clin Oncol 1990; 8: 1019–24.

27. Love RR, Mazess RB, Tormey DC, Barden HS, Newcomb PA, Jordan VC. Bone mineral density in women with breast cancer treated with tamoxifen for at least two years. Breast Cancer Res Treat 1988; 12: 297–301.

28. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C. Effects of raloxifene on mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med 1997; 337: 1641–7.

29. Sato M, Rippey MK, Bryant HU. Raloxifene, tamoxifen, nafoxidine, or estrogen effects on reproductive and non-reproductive tissues in ovariectomized rats. FASEB J 1996; 10: 905–12.

30. Ross LA, Alder EM. Tibolone and climacteric symptoms. Maturitas 1995; 21: 127–36.

31. Riggs BL. Tibolone as an alternative to estrogen for the prevention of postmenopausal osteoporosis in selected postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2417–8.

32. Rymer JM, Chapman MG, Foelman I. Effects of Tibolone on postmenopausal bone loss. Osteoporosis International 1994; 4: 314–9.

33. Rymer JM, Foley L, Chapman MG, Gibb DW, Fogelman I. Tibolone and the long-term effect on serum lipids. Internat J Obst Gynecol 1994; 46 (Suppl 2): FC0762 (Abstract).

34. Cittadini J, Ben J, Badano AR. The use of a new steroid (Org OD 14) in the climacteric syndrome. Reproduction 1982; 6: 69–79.

35. Franchimont P, Franchi F, Luisi M. Ovulation-inhibiting properties of Org OD 14. Reproduction 1982; 6: 61–7.

36. Gompel A, Kandouz M, Siromachkova M, Lombet A, Thevenin D, Mimoun M, Poitout Ph. The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cells. Gynecol Endocrinol 1997; 11 (Suppl 1): 77–9.

37. Erel CT, Elter K, Akman C, Ersavasi G, Altug A, Seyisoglu H, Ertunçalp E. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. Fertil Steril 1998; 69: 870–5.

38. Erel CT, Seyisoglu ML, Akman C, Ersavasi G, Benian A. Mammographic changes in women on hormonal replacement therapy. Maturitas 1996; 25: 51–7.

39. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, Lavoiseur BI, Barton DL, Novotny PJ, Dakhil SR,

Rodger K, Rummans TA, Christensen BJ. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2000; 356: 2059–63.

40. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, Lo KMS, Moore A, Rosenman PJ, Kaufman EL, Neugut AI, Grann VR. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 2739–45.

41. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, O'Fallon JR, Hatfield AK, Nelmark RA, Dose AM, Fischer T, Johnson C, Klatt NE, Bate VV, Rospond RM, Oesterling JE. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. N Engl J Med 1994; 331: 347–52.

42. Quella SK, Loprinzi CL, Sloan JA, Vaught NL, DeKrey WL, Fischer T, Finck G, Pierson N, Pisansky T. Long term use of megestrol acetate by cancer survivors for the treatment of hot flashes. Cancer 1998; 82: 1784–8.

43. Leonetti HB, Longo S, Anasti JN. Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss. Obstet Gynecol 1999; 94: 225–8.

44. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, Lavoiseur BI, Swan D, Krupp KR, Miller KD, Novotny PJ. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. J Clin Oncol 2000; 18: 1068–74.

45. Messina MJ, Loprinzi CL. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. J Nutr 2001; 131 (Suppl 11): 3095S–108S.

46. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA, Veeder MH, Egner JR, Fidler P, Stella PJ, Swan DK, Vaught NL, Novotny P. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. J Clin Oncol 1998; 2: 495–500.

47. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Veeder MH, Miser AW, Mailliard JA, Michalak JC, Dose AM, Rowland KM, Burnham NL. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. J Clin Oncol 1994; 1: 155–8.

HORMONERSATZ- THERAPIE NACH BRUSTKREBS

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](#)