JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Für Sie gelesen: Combined Hormone Replacement Therapy and Risk of Breast Cancer in a French Cohort Study of 3175 Women

Journal für Menopause 2004; 11 (1) (Ausgabe für Österreich) 39-40
Journal für Menopause 2004; 11 (1) (Ausgabe für Schweiz), 43-44

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

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 transdermalem 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 mittleres 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.

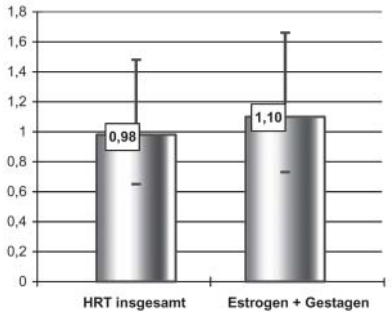
Die interne Analyse mit dem Cox-Modell ergab nichtadjustiert ein relatives Risiko für Brustkrebs von 1,12 mit einem 95-%-Vertrauensintervall von 0,73–1,75 und einem p-Wert von 0,6 unter der Anwendung einer Hormonersatztherapie. Nach Adjustierung hinsichtlich Kalenderperiode des Auftretens, dem Geburtsdatum 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

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

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).

Abbildung 1: Relatives Risiko (95-%-Vertrauensintervall) für Brustkrebs bei Anwenderinnen einer Hormonersatztherapie im Vergleich zu Nichtanwenderinnen



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 Brustkrebserfassung 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

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**