

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

LUZUY F

Hormonersatztherapie und Brustkrebsrisiko: aktuelle Situation

Journal für Menopause 2005; 12 (1) (Ausgabe für Österreich)
22-24

Journal für Menopause 2005; 12 (1) (Ausgabe für Deutschland)
22-24

Journal für Menopause 2005; 12 (1) (Ausgabe für Schweiz), 23-26

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



Hormonersatztherapie und Brustkrebsrisiko: aktuelle Situation

F. Luzuy

Die Mehrzahl der rezenten Studien und Metaanalysen weist ein leicht erhöhtes Risiko für Brustkrebs unter Hormonersatztherapie (HRT) auf, was vermutlich auf eine verbesserte Untersuchung der behandelten Frauen und auf einen wegbereitenden Effekt bei präexistenten Karzinomen zurückzuführen ist. In der WHI-Studie ist die Erhöhung des Brustkrebsrisikos bei Frauen, die nie eine HRT erhielten, nicht signifikant. In der Gruppe, die nur mit Estrogenen alleine behandelt wurde, konnte keine Erhöhung des Brustkrebsrisikos festgestellt werden. Die Polemik um die HRT und ihr Brustkrebsrisiko rechtfertigt nicht, daß die Ärzte ihre Verschreibungspraxis ändern. Jedoch sollte eine sorgfältige Auswahl der Patientinnen sowie des individuell anzuwendenden Therapiemodus mit einer Bewertung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses und der Lebensqualität erfolgen.

Schlüsselwörter: Hormonersatztherapie, HRT, Brustkrebs

Hormone Replacement Therapy – Risk for Breast Cancer: Current Situation. Most of the recent studies and meta-analysis show a slightly increased risk for breast cancer after hormone replacement therapy (HRT), which is probably due to an improved examination of medicated women and an important effect in prior carcinoma. The WHI-study does not show a significant increased risk for breast cancer in women, who never got a HRT. In the estrogen-group no increased risk for breast cancer could be examined. Polemics about HRT and risk for breast cancer does not justify alter prescriptions. However, a careful patient selection and an individual therapy considering an evaluation of the benefit-risk-ratio and quality of life should be arranged. *J Menopause* 2005; 12 (1): 22–4.

Key words: hormone replacement therapy, HRT, breast cancer

Trotz 5 Jahrzehnten an Forschung und Auswertung epidemiologischer Studien bleibt das Verhältnis zwischen Hormonersatztherapie (HRT) und Brustkrebsrisiko eine Quelle intensiver Diskussionen und Kontroversen. Durch die Publikation des Estrogen-Arms in der WHI-Studie (Women's Health Initiative) [1] erhält die Debatte eine neue Perspektive. Wie sollen wir dieses Problem mit unseren Patientinnen kommunizieren? Indem wir die 5 großen Studien analysieren, die seit 1985 diesbezüglich publiziert wurden.

Nurses' Health Study, Boston [2]

In dieser Studie traten 1935 Brustkrebsfälle in 725.550 Patientinnenjahren auf. Das relative Risiko (RR) für Brustkrebs erwies sich bei aktueller HRT-Einnahme als leicht erhöht: 1,32 bei Estrogenen (95 %-CI 1,14–1,54) und 1,41 bei Estrogen-Gestagen-Kombination (95 %-CI 1,15–1,74). Bei längerer Anwendung erhöht sich das Risiko ein wenig: 1,46 zwischen dem 5. und dem 9. Anwendungsjahr (95 %-CI 1,22–1,74) und 1,46 über 10 Jahre (95 %-CI 1,2–1,76). Das RR jenseits von 5 Jahren HRT-Anwendung ist für Frauen zwischen 60 und 64 Jahren geringfügig erhöht: 1,71 (95 %-CI 1,34–2,18).

Das RR für Brustkrebstodesfälle ist ebenso leicht erhöht: 1,45 (95 %-CI 1,10–2,09). Hingegen verschwindet das erhöhte RR 2–4 Jahre nach Beendigung einer HRT und liegt bei 0,8 (95 %-CI 0,55–1,16).

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [3]

Im Oktober 1997 wurde im Lancet eine Metaanalyse von mehr als 51 epidemiologischen Studien mit einem Kollektiv von insgesamt 52.705 Brustkrebsfällen und 108.411 Frauen ohne Brustkrebs in 21 verschiedenen Ländern publiziert. Die Schlußfolgerungen aus dieser Analyse waren wie folgt: Auftreten einer leichten Erhöhung des RR unter

HRT: 1,023 (95 %-CI 1,011–1,036) nach einem Jahr, dies ist vergleichbar mit jener bei verspäteter Menopause (RR 1,028, 95 %-CI 1,021–1,034) ohne Behandlung. Das RR bei mehr als 5 Jahren HRT war erhöht mit 1,35 (95 %-CI 1,21–1,49) und verringerte sich mehr als 5 Jahre nach Beendigung der HRT.

Diese letzte Aussage scheint die Vermutung zu bestätigen, daß es sich um einen Stimulationseffekt bei präexistentem Karzinom handelt. Tatsächlich müßte das Risiko bei einem proliferativen Effekt Jahre nach Beendigung der Behandlung persistieren.

Trotz der rezenten Polemik ist zu erwähnen, daß die Gestagene als neutral hinsichtlich ihres Einflusses auf die Brustdrüse einzustufen sind, was durch die Analyse im Lancet bestätigt wurde. Die zusätzliche Gabe eines Gestagens zu Estrogenen bei hysterektomierten Frauen erscheint heute nicht mehr gerechtfertigt. Die Publikation von Dupont et al. [5] zeigte kein erhöhtes Krebsrisiko unter HRT bei Risikopatientinnen (benigne Mastopathie, familiäre Disposition). Bei vorhandenem Karzinom sind die Charakteristika ausschlaggebend: geringe Größe und wenig differenziert.

WHI-Studie (Women's Health Initiative) [6]

In der WHI-Studie betrug das RR für Brustkrebs bei Patientinnen mit kombinierter Estrogen-Gestagen-Therapie nach 5 Jahren 1,26 (95 %-CI 0,83–1,92). Das Exzeßrisiko mit Rücksicht auf die Placebogruppe liegt bei 8 / 10.000 Patientinnenjahren, aus diesem Grund wurde der Estrogen-Gestagen-Arm beendet. Diese Resultate liegen gering unter jenen der Lancet-Analyse von 1997. Die detaillierte Interpretation ist jedoch sehr instruktiv. So sind die Gruppen hinsichtlich HRT nicht homogen. Für die 12.000 Frauen, die vor der Studie niemals eine HRT einnahmen, ist das Brustkrebsrisiko nicht statistisch erhöht: RR = 1,06 (95 %-CI 0,8–1,4).

Korrespondenzadresse: Dr. med. Frank Luzuy, 57 Rue du Rhone, CH-1204 Genève, E-Mail: f.luzuy@deckpoint.ch

Der Estrogen-Arm wurde fortgeführt und zeigte keine Erhöhung nach mehr als 7 Jahren [1]. Eine leichte Erhöhung des Brustkrebsrisikos bei langjähriger HRT könnte aus der Stimulation präexistenter Karzinome sowie aus einer genaueren Untersuchung der Frauen resultieren. Das absolute Krebsrisiko ist um ca. 0,5 % erhöht.

Million Women Study (MWS) [7]

Die Publikation der MWS im Lancet 2003 hat die Ergebnisse der vorangegangenen Studien nur bestätigt. Das begleitende Editorial sowie die darauffolgenden Kommentare in den Medien waren jedoch sehr effekt-haschend, daher war die Kritik verschiedener medizinischer Gesellschaften sowie unabhängiger Epidemiologen einstimmig. Was war passiert?

In der Studie waren postmenopausale Frauen (n = 828.923) mit einem mittleren Alter von 55,9 Jahren aufgenommen. 50 % hatten vorher HRT eingenommen, 33 % nahmen diese zum Studienzeitpunkt aktuell ein, mit einer mittleren Behandlungsdauer von 5,8 Jahren. Die Fragebögen wurden zwischen 1996 und 2001 bei den regelmäßigen Mammographiekontrollen alle 3 Jahre (gemäß Surveillance-Programm, NHSBSP) ausgegeben.

Das RR für Brustkrebs lag bei 1,66 (95 %-CI 1,58–1,75) und erhöhte sich über die Dauer der Behandlung. Es ist signifikant bei allen Therapiearten: nur Estrogen: 1,30 (CI 1,21–1,40), Tibolon: 1,45 (CI 1,25–1,68). Eine signifikante Erhöhung ist mit einem erhöhten BMI (> 25 kg/m²) korreliert.

Das Mortalitätsrisiko für Krebs ist mit einem RR von 1,22 (CI 1,00–1,48) an der Grenze der Signifikanz (p = 0,05) erhöht.

Welche Schlüsse können nun daraus gezogen werden? Trotz der Größe ist die MWS eine Beobachtungsstudie: nur 25 % der britischen Frauen zwischen 50 und 64 Jahren nehmen am NHSBSP teil. Die Dauer bis zur Krebserkennung betrug 2,6 Jahre, was bedeuten könnte, daß die Karzinome bereits präexistent waren. Hinsichtlich der Mortalität sind die Autoren (mit einer Verzögerung von 4,1 Jahren) nicht in der Lage, den Prozentsatz, der auf die HRT zurückzuführen ist, abzuschätzen. Spekulationen von 20.000 Todesfällen aufgrund von HRT weisen kein wissenschaftliches Fundament auf. Wenn der Prozentsatz über 10 Jahre kalkuliert wird, liegt die Differenz zwischen den Gruppen bei 98,9–99,3 %, das bedeutet eine Erhöhung von 0,4 % und geht mit den Daten der randomisierten WHI-Studie in der kombinierten Therapie konform. Diese Differenz ist auch identisch mit den Risiken, die auf Alkoholkonsum oder Übergewicht in der Postmenopause zurückzuführen sind [8]. Schlußendlich, ohne auf die zahlreichen Fehler näher einzugehen, erstaunt es, daß das Editorial von niederländischen Allgemeinmedizinerinnen verfaßt wurde, denen die gynäkologische Praxis im allgemeinen und die britischen Verschreibungsgewohnheiten im speziellen nicht vertraut sein dürften.

Estrogen-Arm der WHI [1]

Behalten wir uns die guten Nachrichten für den Schluß: mit geringem medialem Aufsehen wurden die Ergebnisse des Estrogen-Arms der WHI im April 2004 publiziert. Nach 7 Jahren wurde die Studie, die eine Gruppe von

menopausalen, hysterektomierten Frauen (n = 10.739) umfaßte, beendet. Der Hauptgrund dafür war das Fehlen von statistischer Differenz bei den beiden primären Endpunkten kardiovaskuläre Erkrankungen und Brustkrebs. Das RR lag für kardiovaskuläre Erkrankungen bei 0,91 (CI 0,75–1,12), für Brustkrebs bei 0,77 (CI 0,59–1,01), für zerebrovaskuläre Ereignisse bei 1,39 (CI 1,10–1,77), für Pulmonalembolien bei 1,34 (CI 0,87–2,06), für Kolonkarzinom bei 1,08 (CI 0,75–1,55) und für Oberschenkelhalsfraktur bei 0,61 (CI 0,41–0,91). Hinsichtlich Mortalität lag das RR bei 1,04 (CI 0,88–1,22).

Anmerkung: Erstens: Es ist zu bedauern, daß die Studie so früh beendet wurde. Nach 10 Jahren, wie ursprünglich geplant, hätten die Zahlen eindeutige Schlüsse hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos erlaubt. Zweitens: Das Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse ist gering: 8 zusätzliche zerebrovaskuläre Ereignisse bei 10.000 Frauen / Jahr oder einfacher: eine globale Differenz von 0,12 % in 7 Jahren, jedoch ohne Erhöhung in der Altersgruppe von 50–59 Jahren, also in jener Gruppe, die wir üblicherweise behandeln.

Welche Schlußfolgerungen können aus diesen Studien gezogen werden?

Nach den Resultaten genauerer Untersuchungen und der Stimulation von präexistenten Tumoren ist ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko unter Langzeit-HRT möglich. Gemäß der Metaanalyse im Lancet [3] ergeben sich folgende Zahlen an Brustkrebs in einer Population von 1000 Frauen, die von der Geburt bis ins Alter beobachtet wurden: 63 Fälle bei Nichtanwenderinnen und 69 Fälle bei HRT-Anwendung über 10 Jahre. Die Exzeßfälle sind 6 / 1000 über 10 Jahre und 2 / 1000 über 5 Jahre. Diese Zahlen sind aus statistischer Sicht sehr schwach. Das absolute Krebsrisiko liegt bei 0,5 % / Jahr.

In der Nurses' Health Study [2] fand man ein höheres Alter bei Beginn der Menopause, assoziiert mit einer ca. 80%igen Risikoerhöhung, verglichen mit Frauen, deren Menopausealter bei 40 Jahren lag. Insgesamt ist jedes Jahr, das die Menopause später eintritt, mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko von 2,8 % (95 % CI 2,1–3,4) assoziiert.

Die Kenntnis des relativen und absoluten Risikos zeigt uns die Duplizität solch einer Interpretation. Beweis dafür ist das RR des Auftretens von Brustkrebs, selbst wenn dieser mit anderen, oft verkannten Faktoren, wie erhöhte endogene Estrogene, assoziiert ist. Mehrere prospektive Studien wurden in den letzten Jahren durchgeführt und durch Thomas et al. zusammengefaßt [9]. Diese zeigen, daß jene Frauen, die bei Einschluß in die Studien die höchsten Estrogenspiegel hatten, ein höheres Risiko aufwiesen, in Folge einen Brustkrebs zu entwickeln. Diese Ergebnisse müssen in Relation zu den anderen Risikofaktoren für Brustkrebs gesehen werden (Tab. 1).

Tabelle 1: Risikofaktoren für Brustkrebs

Risikofaktor	Erhöhung des Risikos
• Menarche < 11 Jahren	× 1,50
• Menopause > 55 Jahren	× 2,00
• Postmenopausale Adipositas	× 1,60
• 1. Geburt nach dem 30. Lebensjahr	× 1,90
• Alkohol (> 3 U/d)	× 1,50
• HRT > 5 Jahre	× 1,35

Klinische Implikationen und Konklusionen

Zahlreiche epidemiologische Bias existieren und könnten selbst Thema eines Artikels sein. Dennoch stellen die Auswirkungen der HRT ein Schlüsselement für viele Frauen nach der Menopause dar. Die HRT ist die einzige geprüfte medikamentöse Behandlung von Wechseljahrsbeschwerden (Hitzewallungen, Schwitzen, vaginale Trockenheit und Schlaflosigkeit).

Die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist ein Bereich für mögliche Applikation unter bestimmten Umständen (Alter, Wahl der Behandlung und der Applikationsform). Obwohl die aktuellen epidemiologischen Ergebnisse allgemein ein leicht erhöhtes Risiko für Brustkrebs aufgrund einer Langzeit-HRT (mehr als 5 Jahre) (RR 1,35 oder 0,5 % absolutes Risiko) zeigen, gilt: was wiegt ein solches Risiko im Vergleich zu der Komplexität der Problematik dieses Krebstyps?

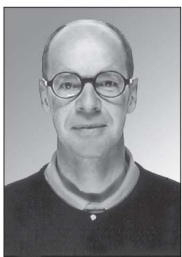
Wir dürfen uns in unserer täglichen Praxis nicht durch statistische Zahlen irritieren lassen, die keinen Wert in der klinischen Routine haben. Tatsächlich stellt die HRT einen unbestreitbaren medizinischen Fortschritt dar, der es erlaubt, die Lebensqualität zu erhöhen und verschiedenen Erkrankungen vorzubeugen (Osteoporose, Darmkrebs und evt. kardiovaskuläre Erkrankungen).

Es handelt sich nicht um eine Verpflichtung, sondern um die Wahl der Patientin und ihres Arztes. Die Behandlung muß jährlich re-evaluiert werden und in der geringsten, nützlichen Dosis angewendet werden. Was die Therapie-

dauer betrifft, kennt niemand die Antwort. Diese hängt von der Stärke der Symptome, von den Präventionszielen und letztendlich von der persönlichen Vorliebe der Patientinnen ab.

Literatur:

1. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701–12.
2. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 2000; 152: 950–64.
3. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1997; 350: 1047–59.
4. Christopher IL et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. JAMA 2003; 289: 3254–63.
5. Dupont WD, Page DL, Parl FF, et al. Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease. Cancer 1999; 85: 1277–83.
6. The writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321–33.
7. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419–427.
8. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Shlow-Shyuan, et al. Alcohol and breast cancer in women. A pooled analysis of cohort studies. JAMA 1998; 279: 535–40.
9. Thomas HV, Reeves GK, Key TJ. Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: A quantitative review. Cancer causes control 1997; 8: 922–8.



Dr. med. Frank Luzuy

Medizinstudium in Lausanne und Genf von 1975 bis 1981. Studienabschlußdiplom in Medizin 1982 in Genf. 1991 Dissertation an der Universität Genf. Zwischen 1982 und 1987 Fortbildung in Chirurgie. Von 1987 bis 1994 Assistent, dann klinischer Leiter der Geburtenklinik Genf (Maternité de Genève) und im Kantonsspital Sion (Hôpital Régional de Sion). Seit 1994 Vortragender an der Medizinischen Fakultät der Universität Genf. Seit 1996 Vortragender an der Schule für Physiotherapie von Genf, Konsulent bei der Familienplanung.

Dr. F. Luzuy ist Mitglied zahlreicher medizinischer Gesellschaften, insbesondere im Bereich Menopause. Als Kritiker arbeitet er für zahlreiche Medizin-Journale und hat zahlreiche Arbeiten veröffentlicht.

Forschungsschwerpunkte: Knochenstoffwechsel, Osteoporose und Hormonersatztherapie, Brustkrebs und Hormonersatztherapie.

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