

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

BOHNET HG

***Aktuelles: Resümee der französischen E3N-Studie zum  
Brustkrebsrisiko durch Hormonsubstitution***

*Journal für Menopause 2006; 13 (1) (Ausgabe für Deutschland)  
38-39*

**Homepage:**

**[www.kup.at/menopause](http://www.kup.at/menopause)**

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

# RESÜMEE DER FRANZÖSISCHEN E3N-STUDIE ZUM BRUSTKREBSRISIKO DURCH HORMONSUBSTITUTION

AKTUELLES

Abgesehen von der Million-Women-Studie gab es bisher nur wenige epidemiologische Untersuchungen, die auch nur annähernd genügend große Fallzahlen berücksichtigten, um valide Aussagen über das Brustkrebsrisiko unter einer Hormonersatztherapie (HRT) zu treffen. Zudem kamen auch in den großen prospektiven Studien aus jüngerer Zeit, wie der WHI- und der HERS-Studie, nur ein oder wenige Therapieregime zur Anwendung.

Da diese Untersuchungen in den USA durchgeführt wurden, beziehen sie sich überwiegend auf die Einnahme von sogenannten konjugierten Estrogenen, die bei Vorhandensein des Uterus mit dem Gestagen MPA kombiniert wurden. Die E3N-Studie ist mit zunächst nahezu 99.000 in die Studie eingeschlossenen Frauen die erste groß angelegte epidemiologische Studie, die prospektive Daten erhebt und den Einfluß unterschiedlicher HRT-Formen auf das Brustkrebsrisiko untersucht.

## Methodik und Design der E3N-Studie

In die Studie willigten Frauen ein, die bei der Krankenversicherung MGEN versichert waren. Sie gehörten den Jahrgängen 1925 bis 1950 an und waren von Beruf hauptsächlich Lehrerinnen, Erzieherinnen o. ä. Die Studie begann 1990, danach wurden die Teilnehmerinnen alle 2 Jahre aufgefordert, einen standardisierten Fragebogen zu ihrem Lebensstil auszufüllen. Ab Januar 1992 wurde ebenso alle 2 Jahre zusätzlich die Art und Weise einer erfolgten Hormonsubstitution abgefragt. Hierzu wurde ein Büchlein mit Farbbildungen der in Frankreich üblichen Wechseljahrpräparate verschickt, sodaß neben der Dauer der Substitution die Anwendung der einzelnen Präparate erfaßt werden konnte. Auf diese Weise konnte die Substitution nach folgenden Kriterien kategorisiert werden:

- **Art und Dosis des Estrogens**  
Estradiol, sog. konjugierte Estrogene. Als „schwache Estrogene“ wurden Estriol und vaginal applizierte Estrogene kategorisiert.

- **Anwendungsart**  
oral bzw. transdermal (perkutan)
- **Art des Gestagens**  
Progesteron, Derivate des Progesterons wie Retroprogesteron, MPA, Medrogeston, Derivate des 19-Nortestosterons wie Norethisteronacetat und Norpregnanderivate wie Nomegestrol und Promegeston.

In jedem Fragebogen (letztmalig im Jahr 2000) wurde abgefragt, ob in den vergangenen 2 Jahren ein Brustkrebs diagnostiziert worden war und ggf. Name und Adresse des behandelnden Arztes. Todesfälle wurden über die MGEN-Versicherungsdaten erfaßt, die Todesursache über die INSERM ermittelt. Die Daten von Frauen, die keine Fragebögen zurückschickten, wurden ebenfalls über die MGEN-Versicherung erhoben. Das Follow-up begann mit der Rücksendung des ersten Fragebogens oder mit dem Eintritt der Menopause.

Zur Bestimmung des Menopausenstatus wurden die folgenden Informationen abgefragt: Zeitpunkt der letzten Menstruation, Auftreten von Wechseljahrbeschwerden, evtl. auch nach einer Hysterektomie, ggf. kombiniert mit einer Oophorektomie. Des Weiteren wurde nach durchgeführten Mammographien gefragt.

Fast 11.000 Frauen wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt, da sie bereits vor Beginn des Follow-up eine Hormonsubstitution durchgeführt hatten, ebenso blieben mehr als 5000 Frauen unberücksichtigt, die vor Beginn der Studie bereits an einem Malignom erkrankt waren. Somit konnten von den ursprünglich erfaßten 70.630 postmenopausalen Frauen 54.548 ausgewertet werden, davon führten 29.420 (54 %) eine Substitution durch. Als Kontrollgruppe dienten jene Frauen, die angaben, noch nie Hormone eingenommen zu haben oder die weniger als ein Jahr vor Ende des Follow-up (im Jahr 2000) eine Substitution begonnen hatten; es handelte sich hierbei um 25.128 Frauen (46 %). Das mittlere Follow-up berechnete sich auf  $5,8 \pm 4$  Jahre.

Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei Beginn des Follow-up bei 52,8 Jahren.

Das relative Brustkrebsrisiko wurde in Abhängigkeit von der Dauer der Substitution berechnet. Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, wurde über sog. COX-Modelle für proportionale Risiken ermittelt. Als Zeitmaß wurde das Jahr herangezogen, in dem die Menopause eintrat.

## Ergebnisse

Anwenderinnen einer Hormonsubstitution zeichneten sich durch folgende Merkmale/Trends aus:

- frühe Menarche
- frühe Menopause
- eine oder mehrere durchlaufene Schwangerschaften
- Mastodynie/-pathie in der Vorgeschichte
- keine Brustkrebsfälle bei Verwandten ersten Grades
- schlanker Körperbau
- höherer Bildungsgrad
- Anwendung von oralen Kontrazeptiva in der Vergangenheit
- Anwendung oraler Gestagene in der Perimenopause

Die Mehrheit der Frauen (über 65 %) wendete eine transdermale Substitution an. Der Anteil derer, die estrogenhaltige Gels einsetzen, war mit 55 % leicht höher als der Prozentsatz jener Frauen, die ein Pflaster klebten (45 %). Die am häufigsten durchgeführte Substitutionsform bestand aus transdermal appliziertem Estradiol und der Einnahme von Progesteron-Derivaten (40,6 %). Eine transdermale Estradiolanwendung kombiniert mit (oral appliziertem) mikronisiertem Progesteron erfolgte bei 18,9 %. Die Einnahme von Estradiol und Progesteron-Derivaten machte 17,6 % der Fälle aus. Eine Estrogenmonotherapie führten 12 % der Studienteilnehmerinnen durch. Konjugierte Estrogene (allein oder in Kombination mit Gestagenen) wurden nur selten eingesetzt. Ähnliches galt für die Einnahme von Estradiol in Kombination mit Gestagenen aus der 19-Nortestosteronreihe.

Die Hormonsubstitution erfolgte bis zum Zeitpunkt der Auswertung über zunächst (im Mittel) 2,8 Jahre.

Während des mittleren Follow-up von 5,8 Jahren ergaben sich bei 54.000 postmenopausalen Frauen 948 Fälle eines neu festgestellten, primären invasiven Mammakarzinoms, davon 353 Fälle unter einer Hormonsubstitutionstherapie. Dies entsprach einem adjustierten relativen Risiko (RR) von 1,2 (95%-KI: 1,1–1,4) für jene Frauen, die während des Follow-up mit einer Hormonersatztherapie begonnen hatten, im Vergleich zu Nichtanwenderinnen.

Der Effekt der Substitution auf die Brustkrebsinzidenz war unabhängig vom Body-Mass-Index (BMI).

Es zeigte sich, unabhängig von der Applikationsart, kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs, wenn nur „schwache Estrogene“ (z. B. Estriol) angewendet wurden (RR: 0,7; 95%-KI: 0,4–1,2) oder eine Estrogen-Monotherapie durchgeführt wurde (RR: 1,1; 95%-KI: 0,8–1,6). Erfolgte eine Kombination mit synthetischen Gestagenen, so lag das relative Risiko (verglichen mit Nichtanwenderinnen) bei 1,4 (95%-KI: 1,1–1,7), wenn die Estrogene transdermal appliziert wurden, und bei 1,5 (95%-KI: 1,1–1,9) bei oraler Estrogeneinnahme. Das Brustkrebsrisiko unterschied sich auch nicht zwischen synthetischen 19-Nortestosteron- und den sog. Progesteronderivaten (RR jeweils 1,4).

Auch eine ultrakurze Anwendung von unter 2 Jahren ergab ein erhöhtes Risiko für die Kombination von transdermalestem Estrogen und synthetischen Gestagenen (RR: 1,6; 95%-KI: 1,3–2,0). Mit zunehmender Dauer einer kombinierten Hormonsubstitutionstherapie aus oral eingenommenen Estrogenen und synthetischen Gestagenen nahm das relative Brustkrebsrisiko weiter zu. Dagegen gab es keinen Hinweis auf eine Risikozunahme,

wenn das Estrogen mit mikronisiertem Progesteron kombiniert wurde.

Hier lag das relative Risiko bei 0,9 (95%-KI: 0,6–1,4) bei Anwendung unter 2 Jahren und bei 0,7 (95%-KI: 0,4–1,2), wenn die Anwendung über 2–4 Jahre erfolgte. Bei Therapie über 4 Jahre und mehr war das Risiko nicht signifikant auf 1,2 erhöht (95%-KI: 0,7–2,0).

#### Zusammenfassung/Fazit

Die E3N-Studie bestätigt frühere Studienergebnisse und weist ein erhöhtes Brustkrebsrisiko unter Hormonsubstitution nach. Über alle Behandlungsgruppen errechnet sich ein relatives Risiko für ein invasives Mammakarzinom im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe von 1,2. Die Kohortenstudie zeigt jedoch auch, daß das Brustkrebsrisiko insbesondere durch das angewendete Gestagen bestimmt wird. Die alleinige Anwendung von Estrogenen führte in der Beobachtungszeit von 5,8 Jahren zu keiner deutlichen Risikozunahme. Dasselbe gilt auch für die Kombination mit mikronisiertem Progesteron als Gestagenkomponente, zumindest bei kürzerer Anwendungsdauer (< 2 Jahre und bis zu 4 Jahren).

Die E3N-Studie zeigte eine signifikante Risikozunahme bei sehr kurzer Anwendung (< 2 Jahre) von transdermalen/perkutanen Estrogenen und oralen synthetischen Gestagenen, die sich allerdings bei längerer Therapie-dauer nicht mehr verstärkte. Dagegen zeigte sich bei oraler Estrogenanwendung in Kombination mit synthetischen Gestagenen über 2–4 und über 4 Jahre hinaus ein weiter zunehmendes Risiko für Brustkrebs.

Die Studie bestätigt somit frühere Befunde einer signifikanten Zunahme des Risikos für ein invasives Mammakarzinom insbesondere bei Anwendung von Estrogenen zusammen mit synthetischen Gestagenen im Ver-

gleich zu einer alleinigen Estrogen-substitution.

Die Follow-up-Phase der E3N-Studie ist noch nicht beendet. Vielmehr liegen in der Zwischenzeit neue Daten vor, die zusätzlich (über 2 weitere Fragebogenaktionen) den Zeitraum von 1998 bis 2002 mit einbeziehen. Diese Daten wurden für ein Update verwendet, das erstmals auf dem 11. Weltkongress für Menopause im Oktober 2005 in Buenos Aires vorgestellt wurde. So konnten zur bisher untersuchten Population mehr als 10.000 neu in die Postmenopause gelangte Frauen aufgenommen werden. Es ergibt sich nun eine mittlere Follow-up-Periode von fast 8 Jahren und eine mittlere Therapiedauer von 5,5 Jahren. Die neuen Daten ändern jedoch nichts wesentliches an den bisherigen Ergebnissen der Studie. Für die alleinige Estrogenanwendung wurde allerdings eine bereits dokumentierte und bisher geringe Risikozunahme für Brustkrebs durch die neuen Daten signifikant. Auch konnte nun aussagekräftiger zwischen den einzelnen Gestagenen in Kombination mit Estrogenen differenziert werden. Es ergab sich für die kombinierte Hormonersatztherapie mit synthetischen Gestagenen eine signifikante Zunahme des Brustkrebsrisikos (RR: 1,8), was auch in bezug auf die einzelnen Gestagene (bei kombinierter Anwendung mit Estrogenen) erhalten blieb (RR: 1,3–2,4). Dies galt jedoch nicht für die Kombination mit mikronisiertem Progesteron. Allein mit dieser Kombination wurde keine signifikante Steigerung des Brustkrebsrisikos registriert. Mit der baldigen Publikation dieser interessanten Daten ist zu rechnen.

#### **Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. Heinz-Günther Bohnet  
BKS Gemeinschaftspraxis  
Bohnet, Knuth und Graf  
D-22767 Hamburg  
Schomburgstraße 120  
E-Mail: endokrinologie@aol.com

ANTWORTFAX

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement  
(4 Ausgaben) zum Preis  
von € 36,- (Stand 1.1.2007)  
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

## Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,  
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---

## Unsere Sponsoren:

**BANCA** Real Invest

Real Invest Austria.  
Der erste österreichische Immobilienfonds.

☎ 01/331 71-9000  
oder [www.realinvest.at](http://www.realinvest.at).