

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Hormonersatztherapie bei Patientinnen nach Mammakarzinom

Mueck AO, Rabe T, Kiesel L

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2006; 3 (3), 145-154

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Hormonersatztherapie bei Patientinnen nach Mammakarzinom

A. O. Mueck¹, T. Rabe^{2*}, L. Kiesel³

Eine gemeinsame Publikation der Deutschen Menopausegesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin

Zur Hormonsubstitution (HRT) nach Brustkrebs liegen vier prospektiv randomisierte Studien und mindestens 15 Beobachtungsstudien vor. Nur die HABITS-Studie zeigt ein erhöhtes Rezidivrisiko. Dies ist möglicherweise durch einen relativ hohen Anteil der HRT-Anwendung nach ER-positiven Karzinomen bedingt sowie durch die bevorzugte Anwendung von Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparaten. Bekanntlich wird für die primär erhöhte Diagnosewahrscheinlichkeit für Brustkrebs unter HRT vor allem die Gestagenkomponente verantwortlich gemacht. Die Fallzahlen aller Studien für eine HRT nach Brustkrebs sind jedoch gering. Daher soll eine HRT erst eingesetzt werden, wenn Alternativen, wie spezielle, nicht kontraindizierte Phytopräparate oder Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SRI) keine befriedigende Wirkung zeigen. Dies gilt primär aus forensischen Gründen. Nach medizinischen Kriterien ist die Datenlage zu den Alternativen eher noch unsicherer, da zu Nebenwirkungen, Risiken oder auch zu Interaktionen mit adjuvanter Antihormontherapie noch wichtige Fragen offen sind.

Schlüsselwörter: Hormonersatztherapie, HRT, Brustkrebs

HRT in Patients after Breast Cancer. Four prospective randomised studies and at least 15 observational studies are available investigating hormone replacement therapy (HRT) after breast cancer. Only the HABITS study shows an increased relapse risk. This is probably associated to the relatively high number of patients with HRT treatment after ER-positive cancers as well as to the preferred use of estrogen/progestin combined preparations. As is generally known, especially the progestin component seems to be mainly responsible for the probability of increased diagnosis frequency of breast cancer. However, the patient samples in all studies investigating HRT after breast cancer are small. Therefore, HRT should only be used, if alternatives such as specific not contraindicated phytopreparations or serotonin reuptake inhibitors (SRI) were not working. This is primarily due to forensic reasons. According to medical criteria the data for the alternatives seem to be even more sparse, since many important questions are open such as in terms of side effects and risks or also regarding interactions with adjuvant hormone therapy. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2006; 3 (3): 145–54.**

Key words: hormone replacement therapy, HRT, breast cancer

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Etwa 75 % der Patientinnen befinden sich bei Diagnosestellung in der Postmenopause; von den prämenopausalen Frauen werden ca. 70 % therapiebedingt dauerhaft amenorrhöisch. Somit sind viele Frauen den Folgen eines Estrogenmangels ausgesetzt. Die Hormonsubstitution (Hormone Replacement Therapy [HRT]) ist die wirksamste Therapie für klimakterische Beschwerden, die sich häufig gerade nach Mammakarzinom in besonders starker Ausprägung finden.

Brustkrebs ist für alle HRT-Präparate als Kontraindikation gelistet, einschließlich Tibolon. Arzneimittel können ausnahmsweise bei Kontraindikationen verordnet werden, wenn eine dokumentierte, forensisch verwertbare Patientenaufklärung durchgeführt wird. Bislang gibt es keine Ergebnisse aus placebokontrollierten Studien mit HRT nach Brustkrebs. Die Risikoabwägung beruht derzeit auf offenen Studien sowie auf experimentellen Daten und theoretischen Überlegungen.

Nutzen vs. Risiko einer HRT

Die meisten der 2,5 Millionen Frauen nach einer Brustkrebsoperation in den USA sind menopausal. Weiterhin befinden sich 25 % der 180.000 Frauen, bei denen jährlich Brustkrebs diagnostiziert wird, im reproduktiven Alter. Bei 70 % dieser Frauen tritt eine vorzeitige Menopause aufgrund der adjuvanten Chemotherapie auf [1]. Dies hat zur Folge, daß nach einer Primärbehandlung des

Mammakarzinoms diese Frauen an menopausalen Symptomen, wie Hitzewallungen, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Gedächtnisstörungen und sexueller Dysfunktion leiden, die möglicherweise die Lebensqualität einschränken [2, 3].

Zusätzlich erhöht die Menopause das Risiko für eine Osteoporose [4]. Eine HRT führt zu einer Verbesserung der menopausalen Symptome [5], schützt vor Osteoporose [6], scheint aber mit einer erhöhten Diagnosewahrscheinlichkeit für Brustkrebs bei Frauen ohne bisherige Brustkrebserkrankung in Zusammenhang zu stehen. Das Risiko eines Brustkrebsrezidivs bei Frauen nach primärer Brustkrebsbehandlung ist jedoch bisher nicht geklärt. Die Frage ist umso wichtiger, da viele Frauen nach Brustkrebs daran interessiert sind, eine HRT aufgrund ihrer Kurz- oder Langzeitvorteile anzuwenden [3, 7].

Das Risiko unter einer HRT wird vor allem auch damit erklärt, daß entscheidende Strategien in der Behandlung nach Brustkrebs auf eine Antiestrogenbehandlung zielen: Tamoxifen reduzierte das Risiko eines kontralateralen Mammakarzinoms bei Frauen mit einem Mammakarzinom in der Anamnese [8] und halbiert das Risiko für ein Mammakarzinom bei Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko [9]. Noch bessere Ergebnisse zeichnen sich für den sequentiellen oder möglicherweise auch primären Einsatz von Aromatasehemmern ab [10].

Diese Strategien wirken allerdings primär sämtlich auf eine Estrogenantagonisierung in der Brust bzw. im Gewebe und Metastasen, wo die Estrogenproduktion zumeist um ein Vielfaches höher liegt als im Blut. Die Bedeutung der vergleichsweise sehr geringen Erhöhung des peripheren Estradiolspiegels unter HRT bleibt bis heute unklar, da Estradiol nicht aktiv gegen ein Konzentrationsgefälle aus dem Blut in die Brust bzw. Metastasen transportiert werden kann. Entgegengehalten wird, daß eine prophylaktische Ovariectomie ebenfalls das Risiko für Brustkrebs senken kann [11–13] – primär werden dabei aber vor allem die Präkursoren für eine periphere Estradiolbiosyn-

* Mit freundlicher Unterstützung der Dietmar-Hopp-Stiftung, St. Leon-Rot

Eingelangt: 20.04.2006; akzeptiert nach Revision: 08.05.2006

Aus der ¹Universitäts-Frauenklinik Tübingen, der ²Universitäts-Frauenklinik Heidelberg und der ³Universitäts-Frauenklinik Münster
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dipl.-Biochem. Dr. rer. nat. Alfred O. Mueck, Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Schwerpunkt für Endokrinologie und Menopause, D-72076 Tübingen, Calwer Straße 7; E-Mail: endo.meno@med.uni-tuebingen.de

these in den Zielorganen wie vor allem in der Brust entfernt, des weiteren eine Batterie von im Vergleich zu Estradiol viel stärkeren Wachstums- bzw. Promotionsfaktoren. Demzufolge gibt es eine Reihe von Ansätzen, das primäre Brustkrebsrisiko unter HRT, genauer die Wahrscheinlichkeit einer früheren Diagnose, auch mit anderen Effekten, wie etwa metabolischen Effekten im Insulinstoffwechsel, zu erklären [14].

Nachdem die Datenlage sowohl wirkmechanistisch als auch vor allem die Studien betreffend unklar ist, gilt auf jeden Fall nach wie vor größte Zurückhaltung hinsichtlich einer HRT bei Frauen mit Brustkrebs in der Anamnese. Frauen mit klimakterischen Beschwerden nach Brustkrebs bleiben die größte Problemgruppe hinsichtlich einer potentiellen Indikationsstellung für eine HRT – dies muß grundsätzlich unbedingt in der folgenden Zusammenfassung der derzeitigen Studienlage berücksichtigt werden!

Beobachtungsstudien

Die bisher mit HRT nach Brustkrebs durchgeführten Beobachtungsstudien wurden zum Teil unkontrolliert, zum Teil als unverblindete Fall-Kontroll-Studien durchgeführt. In Tabelle 1 sind die bislang durchgeführten Beobachtungsstudien zusammengestellt, für die die klinisch-relevanten Daten aus den jeweiligen Publikationen ersichtlich sind [15–25].

Wie die Tabelle zeigt, sind sie hinsichtlich angewandter HRT, Dauer der Behandlung und Nachbeobachtung stark unterschiedlich. Trotz dieser Einschränkungen haben Col et al. [26] eine erste quantitative Berechnung auf Basis von vier kontrollierten und sieben weiteren Beobachtungsstudien durchgeführt und ein summiertes Relatives Risiko (RR) von 0,82 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,58–1,15) berechnet (Tab. 2). In keiner dieser Studien wurde eine Erhöhung der Rezidivrate durch HRT nachgewiesen.

Im Detail gab es in dieser Analyse aus elf Studien nur vier adäquate Kontrollgruppen [15–18]. Um das relative Risiko eines Brustkrebsrezidivs der sieben nichtkontrollierten Studien [19–25] zu berechnen, wurden von dem Autorenteam sieben Kontrollgruppen gebildet. Die erwartete Anzahl von Rezidiven wurde für eine hypothetische Kontrollgruppe mit gleichem Stichprobenumfang geschätzt, wobei das krankheitsfreie Intervall und der Lymphknotenstatus der HRT-Anwender in jeder Studie mit einbezogen wurde.

Die vier Studien mit Kontrollgruppen umfaßten insgesamt 214 Frauen nach einer Primärbehandlung von Brustkrebs, die eine Hormonersatztherapie für die Dauer von durchschnittlich 22 Monaten erhielten (Tab. 1). Zwei dieser Studien hatten keine definierten Ausschlußkriterien [15, 16], eine Studie schloß Frauen mit einem duktalem Carcinoma in situ (DCIS) aus [17], bei einer Studie wurden nur menopausale Frauen mit einem Tumorstadium I oder II und einem mindestens zweijährigen krankheitsfreien Intervall (wenn Estrogenrezeptor- [ER-] negativ) oder 10jährigen krankheitsfreien Intervall (bei unbekanntem Estrogenrezeptorstatus) eingeschlossen [18]. Bei fast 80 % dieser Frauen lag ein Tumorstadium I oder II bei der Erstdiagnose vor und mehr als 70 % waren nodal-negativ. Mindestens 20 % waren estrogenrezeptorpositiv, 16 % progesteronrezeptorpositiv. Das mittlere krankheitsfreie Intervall vor Beginn der Hormonersatztherapie betrug

52 Monate, das mittlere Follow-up nach Beginn der Hormonersatztherapie 30 Monate.

Die Auswertungen aus dieser Analyse der vier Studien mit Kontrollgruppen ergaben eine jährliche Rezidivrate von 4,2 %, im Bereich von mindestens 1 % bis maximal 8 %. Bei den 214 HRT-Anwenderinnen in diesen Studien trat bei 17 (8 %) ein Brustkrebsrezidiv während der Beobachtungsperiode auf. Bei den 623 Frauen ohne HRT nach einem primären Mammakarzinom trat in 66 Fällen (11 %) ein Rezidiv auf. Das kombinierte relative Risiko (RR) für das Rezidiv in Zusammenhang mit der HRT betrug 0,64 (Abb. 1). Dieses Ergebnis war nicht signifikant (95%-KI 0,36–1,15).

Für die Analyse aus allen elf Studien konnten insgesamt 669 Frauen, die nach Mammakarzinom eine HRT bekamen (mittlere Behandlungsdauer 30 Monate), ausgewertet werden. Ihre klinischen Charakteristika unterschieden sich nicht wesentlich von jenen Frauen der vier Studien, die eine Kontrollgruppe aufwiesen (Tab. 1). Unter Hinzuziehung einer virtuellen Kontrollgruppe bei den sieben Studien ohne Kontrollgruppe betrug das relative Risiko (RR) 0,82 (0,58–1,15). Das erkrankungsfreie Intervall war umgekehrt korreliert zu den Rezidivraten der HRT-Anwenderinnen.

Therapiebeispiele einzelner Beobachtungsstudien

Keine der bisherigen Studien kann als Beleg dafür herangezogen werden, daß nach Mammakarzinom eine HRT mit den bisherigen Ergebnissen entsprechend geringem Risiko möglich ist. So fanden z. B. Beckmann et al. [15] in einer deutschen Studie während ca. drei Jahren eindeutig weniger Todesfälle unter HRT nach Brustkrebs als in der nach detaillierter Beschreibung gut vergleichbaren Kontrollgruppe (6 % vs. 13 %), führen aber aus, daß solche Behandlungen Einzelfallentscheidungen bleiben müssen. Anlage und Durchführung der einzelnen Studien können jedoch praktische Hinweise geben, unter welchen Bedingungen und wie im Falle solcher spezieller Entscheidungen eine HRT durchgeführt werden könnte, im optimalen Falle immer im Rahmen von Studien.

Besonders bekannt ist eine australische Studie, die mit erweitertem Kollektiv immer noch läuft und auch in Follow-up-Auswertungen publiziert wurde. In der primären Fall-Kontroll-Studie [16] wurden nach rezidivfreiem Intervall von 5 Jahren nach Mammakarzinom 90 Patientinnen mit kombinierter HRT behandelt und mit 180 Patientinnen ohne HRT verglichen, die für alle relevanten Parameter gleichartige Tumoren hatten. Unter HRT zeigten sich nach im Mittel 1,5 Jahren Rezidive in 7 %, ohne HRT mit 17 % (RR 0,4). Es gab im Beobachtungszeitraum keinen Todesfall unter HRT, jedoch 6 % in der Kontrollgruppe. Für rezeptorpositive Tumoren gab es keine höhere Rezidivneigung, wobei der Rezeptorstatus nur in 24 % der Patientinnen bekannt war. Die Studie wurde im Sinne einer Kohortenstudie weitergeführt [27]. Im Vergleich von 167 Patientinnen unter HRT mit einer Kohorte von 1472 Frauen mit Brustkrebs ergab sich für die kombinierte Behandlung (91 %) eine (allerdings nicht signifikante) Risikoreduktion um 33 %.

Beispielhaft sei auch auf eine der jüngsten (auch noch laufenden) Beobachtungsstudien hingewiesen, in der ver-

Tabelle 1: Beobachtungsstudien mit HRT-Anwendung bei Frauen mit Brustkrebsvorgeschichte

Studien (Autor)	N	Mittleres Alter	Stadium	Lymph- knoten- status		ER/PR	Mittleres DFI vor HRT- Beginn	Mittlere Dauer der HRT- Anwendung	Mittleres Follow-up nach HRT- Beginn	Rezidive
		Jahre			neg.					
Kontrolliert										
Eden 1995 [16] (n = 90)	90	47"	NR	72	18	12 ER+ 10 ER- 68 unbekannt	60"	18"	24"	6
Beckmann 1998 [15] (n = 64)	64	NR	37 T1 19 T2 8 T3/T4	44	20	31 ER+ 33 ER- 34 PR+ 30 PR-	0	15	32	6
Ursic-Vrscaj 1999 [17] (n = 21)	21	47*	1 Stadium I 12 Stadium II 8 Stadium III	14	7	NR	62	28#	28	4
Vassilopoulou- Sellin 1999 [18] (n = 39)	39	45*	8 Tumoren < 1 cm 21 Tumoren 1–3 cm 9 Tumoren > 3 cm 1 okkultes Tumor	21	15	29 ER- 10 unbekannt	114	40=	40	1
Gesamt	214	45\$	N/A	151	60	N/A	52\$	22\$	30\$	17
Unkontrolliert										
Wile 1993 [25] (n = 25)	23	51	2 Stadium 0 13 Stadium I 7 Stadium II 1 Stadium III 2 unbekannt	15	1	13 ER+ 3 ER- 9 unbekannt	26	35,2	35,2#	3
Powles 1993 [24] (n = 35)	35	51	12 T1 14 T2 9 T3	12	10	NR	31	14,6	14,6	2
DiSaia 1995 [21] (n = 77)	71	50	6 Stadium 0 43 Stadium I 17 Stadium II 5 Stadium III 6 unbekannt	58	13	20 ER+/PR+ 8 ER+/PR- 3 ER-/PR+ 9 ER-/PR- 37 unbekannt	23,8"	27"	35,2"	7
Decker 1996 [20] (n = 61)	45	52	16 TisN0M0 23 T1N0M0 20 Tx-2N1M0 2 T3-4N1M0	39	22	15 ER+/PR+ 1 ER+/PR- 4 ER+/PR? 3 ER-/PR+ 15 ER-/PR- 2 ER-/PR? 21 unbekannt	44,4	26,4	26,4#	5
Peters 1996 [23] (n = 56)	42	NR	14 Stadium 0 26 Stadium I 14 Stadium II 2 unbekannt	40	0	19 ER+/PR+ 5 ER+/PR- 3 ER-/PR+ 6 ER-/PR- 23 unbekannt	57	37=	37	0
Bluming 1999 [19] (n = 189)	132	NR	57 T0N0 87 T1N0 16 T2N0 19 T1N1 9 T2N1	160	29	99 ER+ oder PR+ 90 unbekannt	59"	41"	41", #	12
Espie 1999 [22] (n = 120)	107	45	71 T0-T2 44 T3 5 T4	72	48	80 ER+	96"	28,8"	28,8", #	5
Gesamt (alle)	669	49\$	N/A	547	183	N/A	56\$	30\$	33\$	51

NR: nicht berichtet; N/A: nicht berechenbar; ER: Estrogenrezeptor; PR: Progesteronrezeptor; *: ausgeschlossene DCIS-Patienten; ": Mittelwert; #: entspricht HRT-Anwendungsdauer; \$: gewichteter Durchschnitt; =: entspricht mittlerer Follow-up-Dauer nach HRT-Beginn; DFI: krankheitsfreies Intervall (Disease Free Intervall)

sucht wurde, aus einer relativ großen Kohorte eine maximal optimierte „nested“ Fall-Kontroll-Studie zu organisieren und durchzuführen: In die Studie von O'Meara et al. [28] wurden 2755 Frauen im Alter von 35–74 Jahren eingeschlossen, bei denen zwischen 1977 und 1994 ein invasives Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Anhand von Apothekendaten wurden 174 HRT-Anwenderinnen nach Diagnosestellung identifiziert. Jedem „HRT-User“ wurden vier randomisiert ausgewählte „HRT-Nonusers“ im gleichen Alter, Tumorstadium und Diagnosejahr gegenübergestellt. Primäres Studienziel war die Feststellung der Inzidenz von Brustkrebsrezidiven bei HRT- vs. „keine HRT“-Anwenderinnen nach Mammakarzinom.

Im Ergebnis zeigte sich in dieser Studie eine Rezidivrate für Brustkrebs von 17 pro 1000 Frauenjahre für Frauen, die HRT nach der Brustkrebsdiagnose angewendet hatten, und von 30 pro 1000 Frauenjahre bei den sog. „Non-Users“ (RR = 0,50; 0,3–0,85). Die Rate der Brustkrebsmortalität betrug 5 pro 1000 Frauenjahre in der HRT-User-Gruppe und 15 pro 1000 Frauenjahre in der Gruppe ohne HRT-Anwendung (RR = 0,34; 0,13–0,91). Die Gesamtmortalitätsrate betrug 16 pro 1000 Frauenjahre in der HRT-Gruppe und 30 pro 1000 Frauenjahre in der Gruppe ohne HRT-Anwendung (RR = 0,48; 0,29–0,78). Das weniger häufig auftretende Brustkrebsrezidiv oder der Todesfall wurden bei Frauen beobachtet, die jede Art der HRT anwendeten (nur orale HRT-Anwendung = 41 %, nur vaginale Anwendung = 43 %, oral und vaginal = 16 %). Es wurde kein Hinweis auf eine Risikoverminderung bei zunehmender Dosierung gefunden.

Prospektiv randomisierte Studien

Für alle genannten Beobachtungsstudien gilt, daß nicht ausgeschlossen werden kann, daß sich verstärkt Frauen mit günstiger Prognose und entsprechender Beschwerdesymptomatik für die HRT entschieden haben. Dieser für

Tabelle 2: Jährliche Rezidivraten in Beobachtungsstudien mit einer HRT nach Mammakarzinom – quantitative Risikoberechnung. Nach [26].

Studie (Erstautor)	Zitat	Jährliche HRT	Rezidivrate Kontrolle	RR	95%-KI
Kontrollierte Studien					
Eden	[16]	0,033	0,091	0,40	0,17–0,93
Beckmann	[15]	0,035	0,057	0,67	0,28–1,61
Ursic-Vrscja	[17]	0,082	0,054	1,60	0,48–5,34
Vassilopoulos-Sellin	[18]	0,008	0,015	0,51	0,07–3,79
Summe*		0,034	0,063	0,64	0,36–1,15
Unkontrollierte Studien**					
Wile	[25]	0,044	0,033	1,5	0,28–8,16
Powles	[24]	0,047	0,042	1,0	0,15–6,71
DiSaia	[21]	0,034	0,033	1,17	0,41–3,30
Decker	[20]	0,051	0,041	1,25	0,36–4,35
Peters	[23]	0	0,024	0,11	0,01–2,68
Bluming	[19]	0,027	0,026	1,09	0,50–2,38
Espie	[22]	0,019	0,034	0,63	0,21–1,85
Summe		0,30	0,042***	0,82	0,58–1,15

RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall; *: gewichteter Mittelwert; **: für Kontrollgruppe Rezidivrate geschätzt, adjustiert für krankheitsfreies Intervall (Disease Free Interval, DFI) und nodalen Status; ***: Ergebnis bei Kombination der vier kontrollierten Studien und 7 Studien mit für die Kontrollgruppe geschätzten Rezidivraten

Beobachtungsstudien häufige „Selektionsbias“ ist gerade für Frauen mit Brustkrebs in der Anamnese sehr wahrscheinlich, da diese nicht selten ihre Erkrankung in direkter Verbindung mit einer früheren HRT sehen. Daher haben prospektiv randomisiert durchgeführte Studien für diese Fragestellung eine besondere Bedeutung, sind aber andererseits aus gleichem Grund besonders schwierig durchzuführen.

Derzeit sind nur vier prospektiv randomisierte Studien bekannt [29–32] (Tab. 3), wovon zwei schwedische Studien vorzeitig abgebrochen wurden [31, 32]. Eine englische Studie wird derzeit von den Autoren aufgrund anhaltender Rekrutierungsprobleme immer noch als eine Pilotstudie bezeichnet, obwohl sie seit nahezu 10 Jahren geplant und konzipiert ist und vor ca. fünf Jahren offiziell begonnen wurde [29, 33]. Es liegen jedoch kaum Angaben für diese Studie vor (Tab. 3).

Die schwedische HABITS-Studie (Hormonal replacement therapy After Breast cancer – Is it Safe) wird derzeit zu meist als wichtigste Studie nach Mammakarzinom bezeichnet [31] – dieses primär aber wohl deshalb, da sie bislang die einzige Studie ist, in welcher ein erhöhtes Rezidivrisiko unter HRT festgestellt wurde. Konzipiert war HABITS als offene randomisierte Studie mit Frauen nach Brustkrebserkrankung, die entweder eine HRT oder eine nichthormonelle Behandlung erhielten. Primärer Studienendpunkt war ein Rezidiv der Brustkrebserkrankung. Die ersten Rekrutierungen erfolgten 1997; bis September 2003 wurden 434 Frauen randomisiert; 345 hatten mindestens eine Follow-up-Untersuchung (n = 174/171). Nach einem mittleren Follow-up von 2,1 Jahren waren 26 Frauen in der HRT-Gruppe und 27 Frauen in der Gruppe ohne HRT, die ein Brustkrebsrezidiv hatten. Erstmals wurde mit HRT nach Mammakarzinom ein erhöhtes Risiko festgestellt (RH: Relative Hazard, entspricht Relativem Risiko [RR] 3,3; 95%-KI 1,5–7,4)! Bei 26 Frauen unter HRT (14,9 %) gegenüber nur 7 in der Kontrollgruppe (4,1 %) kam es zu Rezidiven; die Mortalität an Brustkrebs war nicht erhöht (1,7/2,3 %). Aufgrund dieser Studienlage wurde die Studie am 17. Dezember 2003 abgebrochen.

Bemerkenswert ist, daß die Durchführung von HABITS genau in die Zeit fällt, in der die WHI- (Women's Health

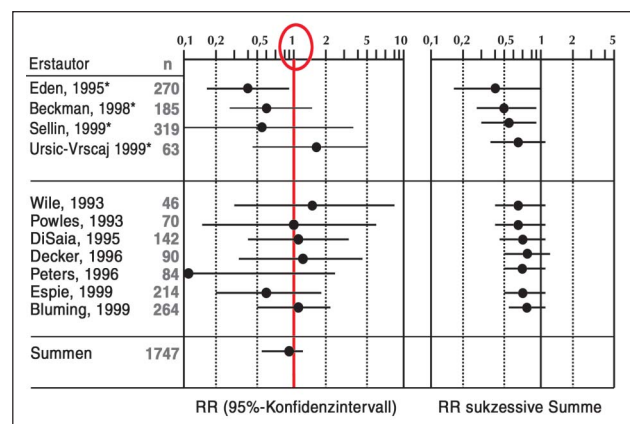


Abbildung 1: Relatives Risiko von Brustkrebsrezidiven in Zusammenhang mit HRT – quantitative Risikoberechnung. Mod. nach [26].
•: relatives Risiko eines Brustkrebsrezidivs; Linien: 95%-Konfidenzintervalle; *: Studien mit Kontrollgruppen. Die linke Seite gibt die Daten aus jeder einzelnen Studie an, die rechte Seite repräsentiert eine kumulative Metaanalyse

Initiative-) Studie mit den ersten negativen Publikationen eine bis dahin einmalige, emotional getragene und von verschiedenen Interessengruppen beeinflusste Diskussion zum Nutzen und Risiko einer HRT auslöste.

Eine parallel durchgeführte Studie in Schweden zeigte gegensätzliche Ergebnisse, d. h. für HRT-Anwenderinnen günstigere Daten [32]. Obwohl sich in dieser zweiten gleichzeitig durchgeführten, ebenfalls prospektiv randomisiert konzipierten schwedischen Studie, der „Stockholmer Studie“ (SS), mit einem RH von 0,82 (0,35–1,9) bei Einbeziehung von 175/184 Frauen keine Risikoerhöhung ergab – und dies nach doppelt so langer Behandlung (Mittel 4,1 Jahre) – wurde auch sie vorzeitig abgebrochen. Der Grund dafür waren Rekrutierungsprobleme, nicht etwa – wie mehrfach fälschlich dargestellt – die sich durch Pooling beider Studien ergebende Risikoerhöhung (1,8; 95%-KI 1,03–1,9). Berechnungen auf Heterogenität beider Studien ergaben signifikante Unterschiede, bedingt durch Anamnesedaten, Studienbedingungen und vor allem Wahl der HRT. Wie die Autoren herausstellen, sollten daher beide Studien nicht gepoolt, sondern getrennt bewertet werden.

Die Autoren vermuten, daß eine Risikoerhöhung vermieden wurde, weil der Gestagenzusatz in der SS insgesamt minimiert wurde. Im Vergleich war der Anteil von Estrogen-therapie und sequentieller HRT nahezu identisch (HABITS/SS 21/23 % bzw. 26/22 %). Kontinuierliche Gestagenzugabe war jedoch nur in HABITS erlaubt (46 %), wohingegen in der SS Frauen über 55 Jahre nur dreimonatlich mit Gestagenzusatz behandelt wurden (50 %). Die HRT war nur in der SS definiert (Estradiolvalerat, MPA); es ist aber völlig unklar, inwieweit verschiedene Hormonkomponenten das unterschiedliche Risiko bedingen könnten. Bedeutung wird jedoch der in SS doppelt so häufigen adjuvanten Tamoxifen-Behandlung (52 %) zugemessen, da nach dem Ergebnis der italienischen Tamoxifen-Präventionsstudie Tamoxifen eine estrogenbedingte Risikoerhöhung vermindern kann [34].

Neben HABITS und Stockholmer Studie erscheint durchaus auch die in Tabelle 3 gelistete Studie von Vassilopoulou et al. [30] bemerkenswert, die bislang einzige zumindest teilweise randomisierte, prospektive Fall-Kontroll-Studie. Behandelt wurde mit Estrogen ohne Gestagenzusatz, und

zwar ausschließlich für Frauen nach lokalisiertem Mammakarzinom Stadium I oder II mit einem mindestens zweijährigem krankheitsfreiem Intervall, und nur nach ER-negativen Karzinomen bzw. mindestens 10jährigem Intervall bei unbekanntem Rezeptorstatus. Die HRT wurde im Mittel über 71 Monate durchgeführt; es zeigte sich kein erhöhtes Rezidivrisiko. In der Anlage und Durchführung kann unserer Ansicht nach diese Studie als Beispiel dienen, wie man im Einzelfall ausnahmsweise eine kurzfristige HRT anwenden kann. Was die Notwendigkeit eines Gestagenzusatzes betrifft, empfiehlt es sich nach der oben geführten Diskussion diesen Zusatz zeitlich zu minimieren, zum Beispiel nur dreimonatlich oder durch eine entsprechend des vaginalsonographisch ermittelten Bedarfs konzipierte Intervalltherapie. Dabei empfiehlt sich nach der derzeitigen Datenlage bezüglich des primären Risikos möglicherweise besonders mikronisiertes Progesteron (oral oder vaginal) – alles stets unter entsprechender Aufklärung der Patientinnen hinsichtlich des „Off-label“-Gebrauchs der HRT.

Tibolon nach Mammakarzinom

Tibolon wird wie die konventionelle HRT erfolgreich zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden eingesetzt und ist vermutlich auch zur Osteoporoseprävention vergleichbar wirksam. Der entscheidende Unterschied, auch im Vergleich zu SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) wie Raloxifen ist, daß Tibolon nicht selbst, sondern als Prodrug wirkt: Tibolon wird zu aktiven Metaboliten abgebaut und kann so nach dem STEAR-Prinzip (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator) „gewebe-selektiv“ unterschiedliche Wirkungen entfalten, indem verschiedene Enzymsysteme je nach Metabolitenmenge bzw. -spektrum unterschiedlich reguliert werden, die ihrerseits wiederum die Liganden am Estrogenrezeptor steuern. Nach experimentellen Untersuchungen wirkt dabei in der Brust vor allem der Delta-4-Isomer-Metabolit; dabei wurden in den meisten experimentellen Untersuchungen antiproliferative sowie proapoptotische Wirkungen nachgewiesen.

Daraus sollte allerdings nicht gefolgert werden, daß grundsätzlich ein risikoloser Einsatz von Tibolon bezüglich eines Mammakarzinoms bzw. von Rezidiven möglich ist. So ist denkbar, daß in einzelnen Individuen die

Tabelle 3: Prospektiv randomisierte Studien mit HRT-Anwendung bei Frauen mit Brustkrebsvorgeschichte

Erstautor, Jahr	n (HRT)	Stadium	HRT-Typ	Mittlere Dauer (Monate, Range)	Mittleres Follow-up (Monate, Range)	Rezidive (1)	Sterbefälle (1)
Marsden 1997, 2000 [29, 33] (2)	51	k. A.	k. A.	6	k. A.	2	k. A.
Vassilopoulou-Sellin 2002 [30] (3)	56	I–II	nur E	71 (61–128)	k. A.	2	0
Holmberg 2004 [31] HABITS (4)	174	I–II	E (21 %) SHRT (26 %) CCHRT (46 %) G etc. (6 %)	25,2 (1–64)	> 60 geplant vorzeitig abgebrochen	26	3
Von Schoultz 2005 [32] Stockholmer Studie (5)	175	I–IV	E (23 %), SHRT (22 %) CCHRT (0 % !), SIHRT (50 %)	49,2 (2–84)	> 60 geplant vorzeitig abgebrochen	11	2

E: nur Estrogen; G: nur Gestagen; SHRT: sequentielle kombinierte HRT; CCHRT: kontinuierlich kombinierte HRT; SIHRT (Stockholmer Studie): sequentielle Intervalltherapie = 69 Tage E, danach 14 Tage E+G, danach 1 Wo. Pause (Zyklus 90 T.); k. A.: keine Angaben; (1) Rezidive und Sterbefälle an Brustkrebs unter HRT: keine sign. Unterschiede gegenüber Kontrollen in Studien mit Kontrollgruppen (= keine Risikoerhöhung), mit Ausnahme sign. erhöhtes Rezidivrisiko in der Studie HABITS, vgl. Text; (2) Studie Marsden 2000: laufende prospektiv randomisierte Studie, Pilotstudie abgeschlossen, derzeit kaum Angaben; (3) Fall-Kontroll-Studie (n = 56/243), teilweise randomisiert (n = 34/43); (4) HABITS: einzige Studie mit erhöhtem Rezidivrisiko, vgl. Text; (5) Stockholmer Studie: vorzeitiger Abbruch aufgrund von Rekrutierungsproblemen nach Abbruch der Studie HABITS, vgl. Text

übliche, gewünschte Metabolisierung nicht oder nicht ausreichend ausgeprägt erfolgt (z. B. aufgrund genetischer Polymorphismen der Schlüsselenzyme) [35]. Inwieweit dies die in der englischen Million-Women-Studie beobachtete erhöhte Zahl von primären Brustkrebsdiagnosen unter Tibolon erklären kann, bleibt derzeit noch offen, nachdem bekannt ist, daß Tibolon (auch) in England bevorzugt bei Risikopatientinnen eingesetzt wurde [35]. Gesichert ist, daß unter Tibolon die mammographische Dichte nur selten relevant erhöht wird, wodurch das Risiko für Intervallkarzinome gesenkt werden kann [36]. Im Rahmen einer internationalen Konsensusstellungnahme wird jedoch zur Frage der Sicherheit von Tibolon für das Brustgewebe der Evidenzgrad als „nicht schlüssig“ festgestellt, mit der Schlußfolgerung: „Randomisierte kontrollierte Studien müssen abgewartet werden, in denen die Brustkrebsinzidenz und Tibolon untersucht werden, ehe ein fundierter Schluß gezogen werden kann“ [36].

Wie die experimentellen Daten sind allerdings auch die meisten bislang verfügbaren klinischen Daten zu dieser Fragestellung vielversprechend. Speziell zu der hier interessierenden Frage des Einsatzes von Tibolon **nach** Mammakarzinom wurde 2002 die LIBERATE- (Livial Intervention following Breast cancer; Efficacy, Recurrence And Tolerability Endpoints-) Studie erstellt. Weltweit werden an ca. 250 Studienzentren (30 Zentren in Deutschland) ca. 3000 postmenopausale Frauen nach Mammakarzinom untersucht, mit einem hinsichtlich der Bewertung von klimakterischen Beschwerden randomisierten, doppelblind-placebokontrollierten Studiendesign. Voraussetzungen sind unter anderem, daß das Mammakarzinom nicht länger als fünf Jahre zurückliegt und keine Fernmetastasen bestehen. Geplant ist eine Studiendauer von sieben Jahren. Primärkriterium ist der Nachweis, daß die Rezidiv- und Metastasenrate unter Tibolon nicht der Placebothherapie unterlegen ist. Weitere Ziele sind die Untersuchung der Wirksamkeit von Tibolon auf klimakterische Symptome, die allgemeine Überlebensrate und in Untergruppenanalysen der Knochendichte und der Lebensqualität. Im Zusammenhang mit den negativen Ergebnissen aus der Million-Women-Studie wurde speziell auch in LIBERATE die Sicherheit von Tibolon beim aktuellen Datenstand überprüft (zuletzt im März 2006). Es ergaben sich bislang keine Bedenken gegen die Fortführung der Studie entsprechend der ursprünglichen Planung. Die Endergebnisse werden für 2009 erwartet (pers. Mitteilung; die Autoren sind an der Studie beteiligt).

Abgeschlossen ist eine kleinere, spezielle Studie zu der Wirkung von Tibolon unter Tamoxifentherapie. In einer Studie mit 70 Patientinnen unter adjuvanter Tamoxifentherapie nach Mammakarzinom zeigte eine 12monatige Behandlung mit Tibolon im randomisierten doppelblinden Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion der durch Tamoxifen bedingten Hitzewallungen, ohne daß Mammakarzinomrezidive oder pathologische Veränderungen in den Endometriumhistologien unter Tibolon festgestellt wurden [37].

Des weiteren wurden bereits 2004 auf dem American Society of Clinical Oncology- (ASCO-) Meeting (5.–8. Juni 2004, New Orleans) erste Ergebnisse vorgestellt, die den Einsatz von Tibolon bei Patientinnen nach Mammakarzinom und einer Therapie mit Goserelin und/oder einem Aromataseinhibitor (Exemestan) in einer Phase-I-Studie placebokontrolliert untersuchten. Neben dem Fazit, daß eine kombinierte Goserelin/Exemestan-Therapie

nicht risikoreicher ist als eine Goserelin-Monotherapie, zeigte die gleichzeitige Behandlung der estrogenentzugsbedingten Beschwerden mit Tibolon eine deutliche Minderung klimakterischer Symptome, eine offensichtlich günstige Beeinflussung eines Knochenverlustes sowie keinerlei schwerwiegende Nebenwirkungen, wie etwa ein Karzinomrezidiv der Mamma [38].

Nach dieser Datenlage erscheint es vertretbar, Tibolon als eine Option zur Behandlung klimakterischer Beschwerden anzubieten. Ein Mammakarzinom in der Anamnese ist derzeit aber auch für Tibolon nach Beipackzettel eine Kontraindikation. Daher muß vor dem Einsatz von Tibolon eine Aufklärung genauso wie mit Estrogen-Gestagen-Präparaten erfolgen, die forensisch verwertbar in den Krankenakten dokumentiert werden muß. Auch die Entscheidung für Tibolon bleibt derzeit eine Einzelfallentscheidung, trotz der vielversprechenden experimentellen und bisherigen klinischen Daten.

Weitere Studien mit HRT notwendig

Mit Ausnahme der noch laufenden LIBERATE-Studie sind für alle bislang durchgeführten Studien die Fallzahlen zu gering, um die Risikofrage zu beantworten. Fallzahlschätzungen ergeben, daß bei einem Follow-up von fünf Jahren insgesamt 1300 Frauen geprüft werden müßten, um mit einer 80%igen statistischen Power nachzuweisen, daß auf 5%-Signifikanzniveau kein erhöhtes Risiko besteht. Auf dieser Basis sollten HABITS- [31] und Stockholm-Studie [32] durchgeführt werden, wurden aber leider vorzeitig abgebrochen.

Die Konsequenz darf nicht sein, bestimmte Regime von HRT nach Mammakarzinom nicht weiter zu prüfen. Zu hoch ist der Leidensdruck der 75 % Frauen mit starken vasomotorischen und urogenitalen Beschwerden, die häufig nur mit HRT befriedigend behandelt werden können. Auf Basis der bisherigen Ergebnisse sollte man vertreten können, niedrig dosierte Estrogene weiter zu prüfen. Auch die signifikante Risikoerhöhung in HABITS nur für ER-positive, nicht für ER-negative Patientinnen, nur für Frauen ohne, nicht mit Tamoxifenbehandlung, sowie nur für jene Frauen, die bereits mit HRT vorbehandelt waren, weist darauf hin, wie sich möglicherweise Risiken reduzieren lassen.

Die wichtigste Konsequenz der derzeitigen Datenlage dürfte sein, den Gestagenzusatz speziell bei diesen Hochrisikopatientinnen zu minimieren. Wegweisend waren hierzu bereits die unterschiedlichen Ergebnisse aus der WHI-Studie, der bislang einzigen placebokontrollierten, randomisierten Interventionsstudie zur Feststellung eines primären Brustkrebsrisikos unter HRT. Bekanntlich wurde ein erhöhtes Brustkrebsrisiko nur für den kombinierten Arm beobachtet und nur für Frauen, die bereits vor der WHI mit HRT behandelt waren [39]. Unter Estrogenmonotherapie zeigte sich das Risiko (nicht signifikant) um 23 % vermindert – ein Ergebnis, das aufgrund seiner Bedeutung durch weitere Studien geprüft werden muß [40]. Ca. 50 Beobachtungsstudien zeigen erhöhtes, verringertes oder kein Risiko.

Soweit unter Estrogenmonotherapie überhaupt ein Risiko besteht, ist es auf der Basis von statistischen Analysen aus Studien offensichtlich nicht sicher nachzuweisen. So wurde in der großen Oxford-Reanalyse (Collaborative Group 1997)

von 51 Studien ein erhöhtes Diagnoserisiko berechnet, letztlich aber nur auf einigen wenigen, speziellen amerikanischen Studien [41], in der letzten Analyse von Trudy Bush (die als kompetenteste Epidemiologin auf dem Gebiet der HRT galt und 2001 an Brustkrebs verstorben ist) auf Basis von 45 zwischen 1975 und 2000 durchgeführten Studien aber nicht bestätigt [42], des weiteren auch nicht in der kürzlich durchgeführten Meta-Regressionsanalyse der relevanten insgesamt 39 Studien aus der Oxfordanalyse. Bei adäquater Adjustierung ergab sich in der Summe kein erhöhtes Risiko [43]. Demgegenüber wird in der derzeit letzten Metaanalyse wiederum ein Risiko für häufigere Brustkrebsdiagnosen unter Estrogenen berechnet [44], wobei allerdings die methodisch umstrittene Million-Women-Studie [45] die Statistik wesentlich bestimmte.

Vermutlich ist das Risiko in den jeweils geprüften Kollektiven abhängig von Anzahl und Art der bereits vorhandenen malignen Zellen und dem Potential, diese abzuwehren. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Brustkrebsentstehung und HRT wurde nie bewiesen. Derzeit 13 Beobachtungsstudien sowie die WHI sprechen aber dafür, daß Gestagene (nach zwei Studien möglicherweise nicht Progesteron?) das Risiko erhöhen können [46], nach eigenen Untersuchungen vor allem über Aktivierung stromaler Wachstumsfaktoren und Veränderung des Metabolismus der Estrogene [47, 48]. Dabei dürfen Ergebnisse für maligne Zellen nicht auf gesunde übertragen werden (und *vice versa*), da sich die Gestageneffekte z. T. diametral unterscheiden. Dies ist zu beachten, da häufig einseitige Untersuchungen als scheinbarer Nachweis für die Sicherheit von Präparaten herangezogen werden, wie etwa die Brustepithelzell-Proliferation mittels Feinnadelbiopsie. Zu berücksichtigen sind andererseits auch Daten zur Brustzellapoptose [49, 50].

Es sollte an dieser Stelle noch darauf hingewiesen werden, daß die WHO kürzlich kombinierte HRT- sowie auch Präparate zur oralen Kontrazeption als „kanzerogen“ eingestuft hat [51]. Nach einer Stellungnahme der in Deutschland diesbezüglich sechs maßgebenden gynäkologischen Fachgesellschaften bleibt diese, nach rein pharmakologischen Kriterien erfolgte Einstufung ohne praktische Konsequenzen, vor allem deshalb, weil Angaben zu absoluten und relativen Risiken fehlen [52]. Dies gilt speziell für den primären Einsatz von Steroidhormonen. Für den Einsatz nach gynäkologischen Tumoren wie vorrangig Brustkrebs ist die Fragestellung von Mechanismen mit möglichem ursächlichem Zusammenhang natürlich besonders interessant, aber weiterhin offen.

Gesichert sind die oben beschriebenen möglichen proliferativen Wirkungen. Diesbezüglich wurde allerdings erst kürzlich (wieder!) auf Basis von pathobiologischen Tumorzellberechnungen festgestellt, daß in Studien mit kürzerer als 5–10-jähriger Dauer schon deshalb keine ursächlichen Zusammenhänge bestehen könnten, weil innerhalb dieser Zeit kein Brusttumor die für eine klinische Diagnostik notwendige Größe von mindestens 0,5 cm erreichen kann [53]. Abzuklären ist, inwieweit durch Bildung spezieller möglicher genotoxischer Estrogenmetaboliten ursächliche Karzinomauslösungen möglich sein könnten – bislang gibt es dazu nur experimentelle Hinweise [50, 54]. Letztlich können nur klinische Studien die Risikofrage beantworten. Solange ursächliche Zusammenhänge nicht erwiesen sind, sollte daher eine Risikoberechnung aus Studien auch stets als das „Risiko

für erhöhte Diagnosewahrscheinlichkeiten“ und nicht als Brustkrebsrisiko *per se* bezeichnet werden.

Alternativen zur HRT

Obwohl sich für eine primäre Osteoporoseprävention nach chirurgischer Menopause oder früh nach natürlicher Menopause kein Therapieprinzip als wirksamer im Vergleich zu einer HRT erwiesen hat, sollte speziell für die Hochrisikogruppe nach Mammakarzinom die Prävention der Osteoporose eher z. B. mit Raloxifen oder Bisphosphonaten erfolgen, essentiell mit Supplementierung von Kalzium und Vitamin D. Die nach Primärtherapie eines Mammakarzinoms sehr häufigen vaginalen Beschwerden können lokal behandelt werden. Zu beachten ist jedoch, daß auch für die lokale Estrogenapplikation einschließlich für Estriol Brustkrebs als Kontraindikation gelistet ist – dementsprechend sollte eine adäquate Aufklärung mit Vermerk in der Patientenakte erfolgen. Dabei sollten die gelisteten Dosierungsvorschriften genau eingehalten werden, da sonst mit systemischen Wirkungen zu rechnen ist. Für den Vaginalring mit der Indikationsstellung einer lokalen Estradiolbehandlung sind solche sicher nachgewiesen.

Nach der letzten Stellungnahme der „Deutschen Gesellschaft für Senologie“ sollen zur Behandlung klimakterischer Beschwerden zuerst Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SRIs), wie Venlafaxin, Fluoxetin, Paroxetin, eingesetzt werden, da sie in kontrollierten Studien gute Wirksamkeit zeigten [55]. Sie sind jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen belastet, wie Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit, gastrointestinale Blutungen sowie zentrale Effekte. Aktuell wird vor Suizidgefahr gewarnt – sicher besonders schwerwiegend bei Behandlungen nach Karzinomen! Des weiteren wurde bei Frauen mit Brustkrebs unter Paroxetin eine über 50%-Verminderung der Konzentration des Tamoxifen-Hauptmetaboliten beobachtet [56].

Nach neuen In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen können auch Isoflavone, etwa aus Rotklee oder Sojaaufbereitungen, in der Brust proliferierend wirken und unter anderem auch den protektiven Tamoxifeneffekt beeinflussen [57]. Aufgrund der geringen Dosierungen und der guten Verträglichkeit empfiehlt sich dennoch als erstrangige Alternative ein Therapieversuch mit speziellen Phytopräparaten, wie etwa *Cimicifuga racemosa*, auch wenn diese in der Wirksamkeit bei starken Beschwerden oft enttäuschen. Es empfiehlt sich, primär Phytopräparate zu verwenden, für welche Brustkrebs nicht als Kontraindikation gelistet ist. Dabei gibt es für gleiche Präparategruppen, wie etwa für *Cimicifuga racemosa* oder Rotklee, unterschiedliche Listungen. Inwieweit diese Unterschiede medizinisch begründet sind oder eher logistisch-zulassungstechnische Gründe haben, wird kontrovers diskutiert. Aus forensischen Gründen sollte jedenfalls auf diese Unterschiede geachtet werden. Sicherheit ist damit allerdings keinesfalls gewährleistet – propagierte Rückfolgerungen aus firmeneigenen Datenpools, wie sie zum Beispiel nach Brustkrebs für eine Behandlung mit *Cimicifuga* vorgelegt wurden, können kontrollierte Studien, einschlägig publiziert, nicht ersetzen [58].

Relativ gut verträglich und auch wirksam sind Opipramol und Gabapentin. Nur sehr geringe, häufig fehlende Wirkung zeigen Substanzen wie Methyldopa, Clonidin, Vit-

amin E, die jedoch wie Bellargal oder Dong Quai versuchsweise eingesetzt werden können – auch um die Frauen für wirksamere Medikationen zu motivieren. Allgemeine Maßnahmen bei klimakterischen Beschwerden sind die Reduktion von Kaffee- und Nikotinkonsum, geeignete Kleidung, Meidung von Wärme, Bewegung an frischer Luft, Atementspannungsübungen und ausgewogene Ernährung.

Tabelle 4 listet die „Hierarchie“ unserer derzeitigen praktischen Empfehlungen auf, die mehr einer Plausibilität unter Einbeziehung auch der experimentellen Datenlage als einer evidenzbasierten Datenlage entspricht. Wie mehrfach erwähnt, ist aufgrund der geringen Fallzahlen derzeit für kein Therapieprinzip die Datenlage so gesichert, daß eine risikofreie Therapie empfohlen werden kann. Andererseits ist aus ethischen Gründen auch eine nihilistische Einstellung von ärztlicher Seite abzulehnen – jede betroffene und stark leidende Patientin sollte die Chance erhalten, nach individuell angepaßter Aufklärung über eine mögliche Behandlung mitzuentcheiden.

Es empfiehlt sich der Beginn mit Alternativen, die nicht kontraindiziert sind. Nach Ansicht der Autoren sollte derzeit Phytopräparaten wie Cimicifuga oder Soja gegenüber SRIs der Vorzug gegeben werden, entgegen noch gängigen anderen Empfehlungen. Dabei muß die weitere Datenlage beobachtet werden, insbesondere hinsichtlich möglicher Interferenzen mit Tamoxifen und Aromataseinhibitoren. Gemäß Empfehlungen aus den USA könnte dann speziell ein Versuch mit Megestrolazetat unternommen werden, das gut gegen klimakterische Beschwerden sowie auch antineoplastisch wirkt. Dabei sollten vor allem der metabolische Stoffwechsel und vor allem die Lipide kontrolliert werden; ggf. ist die Kombination mit einem Lipidsenker (Statin) angezeigt. Alternativ kommt auch Tibolon in Frage, obwohl die Risikosituation noch nicht sicher einzuschätzen ist. Endometriumkontrollen sind wie mit HRT notwendig; Blutungen sollten möglichst histologisch abgeklärt werden; im Gegensatz zur (oralen) HRT wird die Sensitivität von Mammographien nicht beeinflusst.

Falls dann doch eine HRT nötig ist, sollte diese so kurz wie möglich und niedrig dosiert erfolgen. Die am niedrigsten dosierte Hormontherapie wird durch eine transdermale Applikation (Mono-, Kombipflaster, Gele) erreicht. Dadurch werden auch unphysiologisch hohe Estronspiegel bzw. abnorme, potentiell genotoxische Metaboliten vermieden, die das Risiko für Brustkrebs in gewissen Konstellationen wie bei Raucherinnen erhöhen können. Bei Bedarf eines Gestagens empfiehlt sich derzeit der Zusatz im Intervall oder besser nach vaginalsonographischem Befund. Inwieweit mit Progesteron oder den besonders niedrig dosierten Kombinationspflastern

Tabelle 4: Therapie von klimakterischen Beschwerden nach Mammakarzinom – praktische Empfehlungen zur Rangfolge

1. Phytopräparate	bevorzugt Cimicifuga racemosa
2. SRIs	Fluoxetin, Venlafaxin, Paroxetin, Insidon, Gabapentin
3. Megestrolazetat (MPA)	
4. Tibolon	
5. HRT	bevorzugt Pflaster, Gele Gestagenzusatz im Intervall oder nach Sonographie (evtl. bevorzugt Progesteron oral oder vaginal)

eine Risikoerhöhung vermieden werden kann, bedarf noch weiterer Studien. Die HRT sollte möglichst auf rezeptornegative Tumoren beschränkt werden, ein mindestens zweijähriger rezidivfreier Verlauf sollte abgewartet werden.

Risiken sind nicht auszuschließen, auch nicht unter alternativen Therapien. Die diesbezügliche Patientenaufklärung sollte forensisch verwertbar dokumentiert werden. Obgleich die derzeit zur Verfügung stehenden Daten (mit Ausnahme einer Studie) dafür sprechen, daß die HRT keinen klinisch relevanten Einfluß auf das Rezidivrisiko hat, sind die Daten, auf denen die Analyse beruht, aus Studien mit nur relativ kleinen Fallzahlen gewonnen und zahlreichen Fehlern (Bias) unterworfen, die bislang zumindest in den Beobachtungsstudien nicht ausreichend berücksichtigt werden konnten. Es ist wichtig, auf die Ergebnisse weiterer randomisierter klinischer Studien zu warten und bis dahin Frauen, die an einer HRT interessiert sind, darauf hinzuweisen, daß der Einfluß der HRT auf die Entstehung von Rezidiven unklar ist. Nur ausnahmsweise sollte dieses Risiko nach Abwägung bzw. Versuch von Alternativen in Kauf genommen werden.

Literatur:

1. Bonadonna G, Valagussa P, Rossi A, Tancini G, Bajetta E, Marchini S, Veronesi U. CMF adjuvant chemotherapy in operable breast cancer. In: Jones SE, Salmon SE (eds). Adjuvant Therapy of Cancer II. Grune & Stratton, New York, NY, 1979; 227–35.
2. Chakravarti S, Collins WP, Newton JR, Oram DH, Studd JW. Endocrine changes and symptomatology after oophorectomy in premenopausal women. Br J Obstet Gynaecol 1977; 84: 769–75.
3. Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. J Clin Oncol 1995; 13: 2737–44.
4. Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ 3rd, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. N Engl J Med 1984; 15: 1273–5.
5. Morrissey DR, Kirchner JT. Management of the climacteric. Options abound to relieve women's midlife symptoms. Postgrad Med 2000; 108: 97–100.
6. Paganini-Hill A, Ross RK, Gerkins VR, Henderson BE, Arthur M, Mack TM. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. Ann Intern Med 1981; 95: 28–31.
7. Vassilopoulos-Sellin R, Klein MJ. Estrogen replacement therapy after treatment for localized breast carcinoma. Patient responses and opinions. Cancer 1996; 78: 1043–8.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 351: 1451–67.
9. Fisher B, Constantino JP, Wickerham LD, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371–88.
10. Jänicke F, Dierich K, Jonat W, Gerber B, Lisboa B, Friedrich M, Reimer T, Maas N. St. Gallen 2005: Konsens und klinische Praxis. Frauenarzt 2005; 46: 182–9.
11. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Menstrual factors and risk of breast cancer. Cancer Invest 1988; 6: 245–54.
12. Meijer WJ, Van Lindert AC. Prophylactic oophorectomy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992; 23: 59–65.
13. Parazzini F, Braga C, La Vecchia C, Negri E, Acerboni S, Franceschi S. Hysterectomy, oophorectomy in premenopause, and risk of breast cancer. Obstet Gynecol 1997; 90: 453–6.
14. Kuhl H. Breast cancer risk in the WHI study: The problem of obesity. Maturitas 2005; 51: 83–97.
15. Beckmann MW, Mohrmann T, Kuschel B. Hormonersatztherapie (HRT) nach Mammakarzinomkrankung. Ergebnisse einer Beobachtungsstudie. Geburtsh Frauenheilk 1998; 58: 193–6.
16. Eden JA, Bush T, Nand S. A case controlled study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. Menopause 1995; 2: 67–72.

17. Ursic-Vrscaj M, Bebar S. A case-control study of hormone replacement therapy after primary surgical breast cancer treatment. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 146–51.
18. Vassilopoulou-Sellin R, Asmar L, Hortobagyi GN, Klein MJ, McNeese M, Singletary SE, Theriault RL. Estrogen replacement therapy after localized breast cancer: Clinical outcome of 319 women followed prospectively. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1482–7.
19. Bluming AZ, Waisman JR, Dosik GM. Estrogen replacement therapy in breast cancer patients: A time for change? *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 15: 121 (Abstract).
20. Decker D, Cox T, Burdakin J, Jaiyesimi J, Pettinga J, Benitez P. Hormone replacement therapy (HRT) in breast cancer survivors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 136 (Abstract).
21. DiSaia PJ, Grosen EA, Odicino F, Cowan B, Pecorelli S, Wile AG, Creasman WT. Replacement therapy for breast cancer survivors. A pilot study. *Cancer* 1995; 76: 2075–8.
22. Espie M, Gorins A, Perret F. Hormone replacement therapy (HRT) in patients (pts) treated for breast cancer: Analysis of a cohort of 120 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 19: 586a (Abstract).
23. Peters GN, Jones SE. Estrogen replacement therapy in breast cancer patients: A time for change? *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 121 (Abstract).
24. Powles TJ, Hickish T, Casey S. Hormone replacement after breast cancer. *Lancet* 1993; 342: 60–1.
25. Wile AG, Opfell RW, Margileth DA. Hormone replacement therapy in previously treated breast cancer patients. *Am J Surg* 1993; 165: 372–5.
26. Col NF, Hirota LK, Orr RK, Erban JK, Wong JB, Lau J. Hormone replacement therapy after breast cancer: A systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2357–63.
27. Dew J, Eden J, Beller E, Margarey C, Schwartz P, Crea P, Wren B. A cohort study of hormone replacement therapy given to women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 1998; 1: 137–42.
28. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 754–62.
29. Marsden J, Whitehead M, A'Hern R, Baum M, Sacks N. Are randomized trials of hormone replacement therapy in symptomatic women with breast cancer feasible? *Fertil Steril* 2000; 73: 292–9.
30. Vassilopoulou-Sellin R, Cohen DS, Hortobagyi GN, Klein MJ, McNeese M, Singletary SE, Smith TL, Theriault RL. Estrogen replacement therapy for menopausal women with a history of breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1817–26.
31. Holmberg L, Anderson H for the HABITS steering and data monitoring committees HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453–5.
32. Von Schoultz E, Rutqvist LE, Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 533–5.
33. Marsden J, Baum M, Whitehead M, Crook D. A randomised trial of HRT in women with a history of breast cancer: A feasibility study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76 (Suppl 167): 22 (Abstract).
34. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, Rotmensz N, Boyle P. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomized women. *Lancet* 2002; 359: 1122–4.
35. Mueck AO, Kiesel L. Bewertung von Tibolon als eine der postmenopausalen Therapieoptionen. Stellungnahme zum Internationalen Tibolon-Konsensus. *Frauenarzt* 2005; 46: 572–4.
36. Kenemans P, Speroff L. Amsterdam Menopause Consensus Statement on Tibolon. *Maturitas* 2005; 51: 21–8.
37. Kroiss R, Fentiman IS, Helmond FA, Rymer J, Foidart JM, Bundred N, Mol-Arts M, Kubista E. The effect of tibolone in postmenopausal women receiving tamoxifen after surgery for breast cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 2005; 112: 228–33.
38. Pollow K, Schaffrath H, Kölbl H, Lebrecht A, Schönegg W, Hoffmann C, Elling D, Köhler U, Winzer K, Kreienberg R, Du Bois A. Phase-II-Studie zur kombinierten Exemestan- und Goserelin-Adjuvant-Therapie mit und ohne Tibolon bei prämenopausalen Frauen mit rezeptorpositivem und nodal-negativem Mammakarzinom: ADAGIO-Studie. *Geburtsh Frauenheilk* 2005; 65: 612–9.
39. WHI Investigators Writing Group. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 3243–53.
40. WHI Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701–12.
41. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.
42. Bush TL. Some (not so) random thoughts on randomized clinical trials. *Menopause* 1999; 6: 316.
43. Garbe E, Levesque L, Suissa S. Variability of breast cancer risk in observational studies of hormone replacement therapy: a meta-regression analysis. *Maturitas* 2004; 47: 175–83.
44. Shah NR, Borenstein J, Dubois RW. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2005; 12: 668–78.
45. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 363: 419–27.
46. Mueck AO, Seeger H. Erhöhtes Brustkrebsrisiko unter HRT bedingt durch Gestagene? *Geburtsh Frauenheilk* 2003; 63: 1296–8.
47. Krämer E, Seeger H, Krämer B, Wallwiener D, Mueck AO. Characterization of the stimulatory effect of medroxyprogesterone acetate and chlormadinone acetate on growth factor treated normal human breast epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 98: 174–8.
48. Seeger H., Mueck AO, Lippert TH. Effect of norethisterone acetate on estrogen metabolism in postmenopausal women. *Horm Metab Res* 2000; 32: 436–9.
49. Krämer E, Seeger H, Krämer B, Wallwiener D, Mueck AO. The effect of progesterone and synthetic progestogens on growth factor and estradiol treated human cancerous and non-cancerous breast cells. *Menopause* 2005; 12: 468–74.
50. Seeger H, Wallwiener D, Krämer E, Mueck AO. Comparison of possible carcinogenic estradiol metabolites: Effects on proliferation, apoptosis and metastasis of human breast cancer cells. *Maturitas* 2006; 54: 72–7.
51. Coglian V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, WHO International Agency for Research on Cancer. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005; 6: 552–3.
52. Mueck AO, Ortmann O, Geithövel F, Rabe T, Kiesel L, Wallwiener D. Kombinierte Kontrazeptiva und HRT karzinogen? Stellungnahme zur Bewertung der WHO. *Frauenarzt* 2005; 46: 740–42.
53. Dietel M, Lewis MA, Shapiro S. Hormone replacement therapy: pathobiological aspects of hormone-sensitive cancers in women relevant to epidemiological studies on HRT: a mini review. *Human Reprod* 2005; 20: 2052–60.
54. Mueck AO, Seeger H, Lippert TH. Estradiol metabolism and malignant disease – Review. *Maturitas* 2002; 43: 1–10.
55. Beckmann M, Bock K, Braendle W, Dören M, Emons G, Maass H, Ortmann O. Hormonsubstitution nach Mammakarzinom. Konsensus-Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Senologie. *Frauenarzt* 2003; 44: 395–7.
56. Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morocho A, Novielli A, Bhargava P, Hayes DF, Desta Z, Flockhart DA. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1758–64.
57. Liu B, Edgerton S, Yang X, Kim A, Ordóñez-Ercan D, Mason T, Alvarez K, McKimmey C, Liu N, Thor A. Low-dose dietary phytoestrogen abrogates tamoxifen-associated mammary tumor prevention. *Cancer Res* 2005; 65: 879–86.
58. Mueck AO. HRT oder Alternativen – Neuorientierung nach WHI? *Geburtsh Frauenheilk* 2005; 65: 323–5.

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