

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

VON HOLST T

Unterscheiden sich Gestagene hinsichtlich Ihres Risikopotentials

*Journal für Menopause 2000; 7 (2) (Ausgabe für Deutschland)
32-37*

*Journal für Menopause 2000; 7 (2) (Ausgabe für Österreich)
32-37*

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



Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Menopause Gesellschaft, der European Menopause and Andropause Society, der Kommission Hormontoxikologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, der Deutschen Gesellschaft für Senologie, der Deutschen Krebsgesellschaft, der Schweizer Menopause-Gesellschaft und der Österreichischen Menopause-Gesellschaft

UNTERSCHIEDEN SICH GESTAGENE HINSICHTLICH IHRES RISIKOPOTENTIALS?

Die zahlreichen bei der Hormonsubstitution verwendeten Gestagene unterscheiden sich aufgrund ihrer strukturellen Gegebenheiten in ihrem Wirkungsspektrum. Auch wenn die Hauptindikation für eine zusätzliche Gestagengabe die Protektion des Endometriums darstellt, kann den übrigen Partialwirkungen der Gestagenkomponente eine gewisse Bedeutung zukommen. Die Grundlage und das primäre Ziel der Hormonsubstitution sind jedoch der Ersatz des Östrogenmangels und damit die Therapie mit einem wirksamen Östrogen. Die Beurteilung der Auswirkungen des Gestagenzusatzes kann deshalb nur anhand der klinischen Wirkungen des Gesamtpräparates, d. h. der Kombination eines Östrogens mit einem Gestagen, erfolgen. Theoretische Überlegungen auf der Grundlage von *In-vitro*-Ergebnissen oder von Veränderungen bestimmter Surrogatparameter, zumal wenn diese ohne Östrogen und in hoher Dosierung untersucht werden, sind für die Klinik ohne Relevanz und können zu falschen Schlüssen führen. Entscheidend für die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Präparates sind klinische Untersuchungen über einen ausreichend langen Zeitraum sowie epidemiologische Studien, wobei entsprechende qualitative Voraussetzungen erfüllt und den Ergebnissen vergleichbarer Untersuchungen gegenübergestellt werden müssen. Die Bewertung muß auf der Grundlage des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes erfolgen, wobei wissenschaftliche Redlichkeit unabdingbar ist.

Dies gilt in besonderem Maße für vergleichende Diskussionen über das mit der Hormonsubstitution

verbundene Mammakarzinomrisiko. Unsachliche Behauptungen und wissenschaftlich fragwürdige Darstellungen, die z. B. den Nortestosteronderivaten ein besonderes Risikopotential nachsagen und bestimmten Progesteronderivaten eine günstige oder sogar protektive Wirkung zuweisen, sind abzulehnen. Sie tragen nur zur Verunsicherung der Patientinnen und der Ärzteschaft bei und fördern die allgemeine Krebsangst.

In der letzten Zeit wurde in verschiedenen Publikationen mit einer stets wiederkehrenden Argumentation behauptet, daß die Anwendung der Nortestosteronderivate, zu denen z. B. Norethisteron (NET), Levonorgestrel (LNG), Gestoden (GSD) und 3-Keto-desogestrel (KDG) gehören, mit einem höheren Mammakarzinomrisiko verbunden sei als die der Progesteronderivate wie z. B. Medrogeston (MDG), Dydrogesteron (DYD) oder Medroxyprogesteronacetat (MPA). Dabei wurde vor allem Norethisteronacetat (NETA) angegriffen [1–8]. Es wurden Behauptungen aufgestellt, die durch selektiv ausgewählte Ergebnisse von *In-vitro*-Untersuchungen, tierexperimentellen und klinischen Studien „gestützt“ werden.

BEHAUPTET WIRD:

NETA hat androgene Eigenschaften, die einen ungünstigen Einfluß auf den Fettstoffwechsel haben und das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen erhöhen. Deshalb sollte man Gestagene wie MDG oder DYD verwenden, die dem Progesteron am nächsten kommen [2, 4, 5, 8].

TATSACHE IST:

Unter der zyklischen Substitution mit Östradiol und NETA wurde bei postmenopausalen Frauen mit Hypercholesterinämie eine Senkung des LDL-Cholesterins um etwa 20 % beobachtet, während HDL-Cholesterin (HDL-CH) unverändert war [9]. Darüber hinaus wurde in zwei nichtrandomisierten Studien mit Östrogenen und NETA bzw. Norgestrel trotz einer Reduktion des HDL-CH eine deutliche Protektion gegenüber der Entwicklung einer Atherosklerose festgestellt [10, 11]. Daten aus den zur Zeit laufenden prospektiven randomisierten Studien liegen noch nicht vor.

Experimentelle Untersuchungen an Primaten zeigten ebenfalls, daß der Einfluß eines Hormonpräparates auf Surrogatparameter keine Aussagen über klinische Endpunkte zuläßt. Beispielsweise verhinderten Ovulationshemmer mit NETA oder LNG trotz der Senkung des HDL-Cholesterins um 25 % die Entwicklung der Atherosklerose [12, 13]. Andererseits hob die zusätzliche Gabe des Progesteronderivats MPA den günstigen Effekt der konjugierten Östrogene auf, obwohl HDL-CH erhöht und LDL-CH gesenkt wurde [14]. Für Präparate mit MDG und DYD gibt es keine entsprechenden klinischen oder Primaten-Untersuchungen, so daß sich deren langfristige Auswirkungen nicht abschätzen lassen.

BEHAUPTET WIRD:

Die Umwandlung eines kleinen Anteils des NETA zu Ethinylestra-

diol (EE) habe ungünstige Auswirkungen auf Leberparameter und die Brust, erhöhe die mammo-graphische Dichte und sei an der Entstehung von Mastopathien und Mastodynien beteiligt [5].

TATSACHE IST:

Die geringfügige Aromatisierung von NETA führt bei der zur Hormonsubstitution angewandten Dosis von 0,5 mg oder 1 mg zu sehr niedrigen EE-Spiegeln, die überwiegend unter oder in Nähe der Nachweisgrenze liegen [15]. Da das Gestagen zusammen mit einem Östrogen verabreicht wird, läßt sich ein Effekt des EE in Gegenwart von hohen Östradiolspiegeln nicht nachweisen. Beide Östrogene konkurrieren um die gleichen Östrogenrezeptoren mit gleicher Affinität, so daß die lokalen Konzentrationen entscheiden. In der Brust sind die Konzentrationen des Östradiols aufgrund der lokalen Östrogensynthese sogar um ein Vielfaches höher als im Serum [16, 17], so daß eine nennenswerte Wirkung des EE unwahrscheinlich ist.

Die mammo-graphische Dichte wird in gleichen Maßen auch durch Präparate mit Progesteronderivaten erhöht, die nicht in EE umgewandelt werden [18–21]. Klinische Beobachtungen haben gezeigt, daß sich durch eine hoch dosierte Monotherapie mit 5 oder 10 mg NETA bei Mastodynien und Mastopathien eine deutliche Besserung erreichen läßt. Dieser Effekt ist auch ultrasonographisch nachweisbar [22]. Bei Anwendung dieser hohen NETA-Dosen entstehen EE-Mengen wie bei Einnahme hoch dosierter Ovulationshemmer

[23]. Es gibt demnach keinen Beleg für eine ungünstige Wirkung des EE auf die Brust. Bei einer französischen Studie, deren Aussagekraft jedoch aufgrund kleiner Fallzahlen gering ist, wurde bei Frauen mit Mastopathie sogar eine Senkung der Mammakarzinominzidenz unter einer langjährigen Therapie mit 8 bis 10 mg NETA beobachtet, während Progesteronderivate in dieser Hinsicht keinen Effekt zeigten [24].

BEHAUPTET WIRD:

Nortestosteronderivate stimulieren das Wachstum von Mammakarzinomzellen durch Bindung an Östrogenrezeptoren [25–28]. Dementsprechend sollen diese Gestagene das Mammakarzinomrisiko erhöhen [1].

TATSACHE IST:

Diese Ergebnisse wurden mit extrem hohen Gestagenkonzentrationen (300 ng/ml) bei *In-vitro*-Untersuchungen mit bestimmten Mammakarzinomzelllinien erhalten [25]. Solche Zelllinien stellen spezielle Mutationen dar, so daß sich aus ihrem Verhalten keine Schlüsse auf die klinische Situation ableiten lassen. Ihre Reaktionen auf Sexualsteroiden sind weitgehend von den Inkubationsbedingungen abhängig [25, 29, 30]. Da bei diesen Untersuchungen Östradiol den gleichen maximalen Proliferationseffekt in extrem niedrigen Konzentrationen (3 pg/ml) hervorrief, ist ein proliferationsfördernder Effekt des Gestagens in Gegenwart eines Östrogens unwahrscheinlich.

Dies wurde sogar bei den zitierten *In-vitro*-Untersuchungen nachgewiesen [17, 26].

Solche *In-vitro*-Ergebnisse haben keine Relevanz für die Abschätzung des Einflusses der Hormonsubstitution auf das Wachstum des Brustdrüsenepithels oder von Mammatumoren. Sowohl bei normalem als auch malignem Brustdrüsengewebe wird die Epithel- bzw. Tumorpheriferation entscheidend von den umgebenden Stromazellen reguliert, die bei den *In-vitro*-Untersuchungen fehlen [31–33]. Ein großer Teil des Einflusses der Östrogene und Gestagene auf das Wachstum der Tumorzellen verläuft über die Modulation der Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren aus den Stromazellen und tumorassoziierten Makrophagen.

Bei Untersuchungen mit Proben von intaktem benignen und malignen Tumorgewebe konnten keinerlei Gesetzmäßigkeiten hinsichtlich des Einflusses von Östrogenen und Gestagenen beobachtet werden. Die unterschiedlichen Gewebeproben reagierten bei Inkubationen mit Sexualsteroiden in unvorhersehbarer Weise mit einer Stimulation oder Hemmung des Wachstums, unabhängig vom Rezeptorstatus [34, 35].

BEHAUPTET WIRD:

Da Progesteronderivate bei *In-vitro*-Untersuchungen die Östrogenproduktion durch Modulation der beteiligten Enzyme reduzieren können [36–39], soll ihre Anwendung bei der Hormonsubstitution die lokale Produktion der Östrogene in der Brust vermin-

dern und dadurch vor der Entwicklung eines Mammakarzinoms schützen [1–4].

TATSACHE IST:

Auch für Nortestosteronderivate wurde *in vitro* die Hemmung solcher Enzyme, insbesondere der Aromatase, nachgewiesen [37, 39, 40], während in anderen Untersuchungen sowohl für Nortestosteron- als auch für Progesteronderivate auch eine Steigerung der Östradiolbildung beobachtet wurde [35, 41]. Entscheidend ist, daß die Östrogensynthese im Brustdrüsengewebe und in den Tumorzellen durch wechselseitige Interaktion zwischen Epithel-, Stroma- und Immunzellen gesteuert wird [31].

Deshalb läßt sich die Behauptung von einer Reduktion der lokalen Östrogenproduktion nur durch Messung der lokalen Östrogenkonzentration in der Brust nachweisen, wobei für einen Schutzeffekt eine Senkung auf sehr niedrige Konzentrationen erfolgen müßte, da zumindest *in vitro* bereits mit sehr niedrigen Östradiolkonzentrationen eine maximale Mitoserate beobachtet wurde. Ein solcher Nachweis liegt bisher nicht vor. Unabhängig davon wird bei Anwendung der üblichen Substitutionspräparate ein Teil des zugeführten Östrogens im Brustgewebe akkumuliert. Darüber hinaus ließe sich ein protektiver Effekt nur mit Hilfe epidemiologischer Studien nachweisen.

BEHAUPTET WIRD:

Die Behandlung mit hepatisch wirksamen Östrogenen führt zu einer Senkung des Serumspiegels des IGF-1 [42]. Da dieser Wachstumsfaktor *in vitro* das Wachstum von Karzinomzellen stimuliert, habe die Senkung des IGF-1-Spiegels einen günstigen Effekt auf das Mammakarzinomrisiko. Die zusätzliche Gabe von 5 mg NETA hebt den Effekt auf das IGF-1 auf, während DYD keine Wirkung hat. Deshalb seien Progesteronderivate wie MDG, DYD oder MPA vorzuziehen, während NETA sehr „kritisch“ verordnet werden solle [2, 4, 7].

TATSACHE IST:

Da Östrogene die Inzidenz des Mammakarzinoms nicht senken, sondern leicht erhöhen, kann dieser Östrogeneffekt nicht protektiv sein. Folglich kann auch die antagonistische Wirkung der für die Hormonsubstitution ungewöhnlich hohen NETA-Dosis nicht ungünstig sein. Die Wirkung des IGF-1 wird stark von den IGF-Bindungsproteinen beeinflusst. Außerdem zählt IGF-1 zu den Wachstumsfaktoren, die im Brustdrüsengewebe vor allem von Stromazellen lokal freigesetzt werden [32, 33]. Es ist deshalb ungeklärt, ob der Serumspiegel des IGF-1 einen nachweisbaren Einfluß auf die Proliferation des Brustdrüsenepithels hat. Im übrigen steht die hepatische IGF-1-Produktion mit dem hypophysären hGH, das ebenfalls das Tumorwachstum beeinflussen kann, über einen negativen Feedback-Regelkreis in Verbindung [43].

BEHAUPTET WIRD:

Aufgrund der *in vitro* gezeigten „günstigen“ Wirkungen von Progesteronderivaten und der „ungünstigen“ Wirkungen von Nortestosteronderivaten seien Progesteronderivate bei der Hormonsubstitution vorzuziehen, da auch *in vivo* mit einem günstigen Effekt zu rechnen sei [1–8].

TATSACHE IST:

Es gibt Untersuchungen mit postmenopausalen Frauen über den Einfluß von Östrogenen und Gestagenen auf die Proliferation des Brustdrüsenepithels. Dabei zeigte sich, daß die Kombination von konjugierten Östrogenen die Proliferation leicht stimuliert, daß aber der kontinuierliche Zusatz des Progesteronderivats MPA keine Hemmung verursacht, sondern sogar die östrogenabhängige Proliferation in erheblichem Maße steigert [44]. Im Gegensatz dazu wurde bei einer ähnlichen klinischen Untersuchung über den Einfluß einer Kombination von Östrogenen und den Nortestosteronderivaten NET oder LNG keine Zunahme der Epithelproliferation festgestellt [45]. Für die Progesteronderivate MDG und DYD liegen keine entsprechenden Untersuchungsergebnisse vor.

BEHAUPTET WIRD:

Unter der Hormonsubstitution mit Präparaten, die Östrogene und NETA enthalten, nimmt die mam-

mographische Dichte zu [46, 47]. Dies sei als eindeutiger Hinweis auf den proliferativen Effekt der Medikation zu werten. Die Dichtezunahme sowie die häufig auftretenden Mastodynien und Ödeme seien entweder durch die Umwandlung von NETA in EE oder durch die proliferative Wirkung des NETA, die über die Bindung an den Östrogenrezeptor zustande kommt, zu erklären [5, 7].

TATSACHE IST:

Alle bisher untersuchten Präparate erhöhen bei einem Teil der postmenopausalen Frauen die mammographische Dichte. Dazu zählen neben den Östradiol-NETA-Kombinationen auch Präparate mit den Progesteronderivaten MPA, MDG, DYD und CPA, die wie Östrogen/NETA-Präparate die mammographische Dichte bei 20 bis 30 % der Patientinnen erhöhen [18–21]. Selbst unter der Behandlung mit einem zyklischen progesteronhaltigen Präparat nahm bei 16 % der Frauen die mammographische Dichte zu [18]. Im allgemeinen beobachtet man eine Zunahme der mammographischen Dichte unter einer reinen Östrogentherapie nur selten. Die zusätzliche Gabe eines Gestagens verstärkt jedoch den Effekt, insbesondere bei einer kontinuierlich kombinierten Östrogen/Gestagen-Therapie [48].

Es handelt sich demnach nicht um einen spezifischen NETA-Effekt, so daß sich alle Spekulationen über den Wirkungsmechanismus erübrigen. Die typischen Beschwerden wie Mastodynie und Ödeme, die bei etwa 30 % der jüngeren Frauen während der

Lutealphase in Erscheinung treten, sind als Effekt des Progesterons zu betrachten.

BEHAUPTET WIRD:

Es sei epidemiologisch nachgewiesen, daß die kombiniert-kontinuierliche Behandlung mit Östrogenen und NETA das Mammakarzinomrisiko erhöhe [1, 6]. Die bevorzugte Verordnung von Progesteron und Progesteronderivaten durch die französischen Ärzte sei dafür verantwortlich, daß in Frankreich die Inzidenz des Mammakarzinoms geringer sei als in den USA und anderen Ländern [1].

TATSACHE IST:

Die Hormonsubstitution ist nur einer von vielen Faktoren, die das Mammakarzinomrisiko beeinflussen. Zudem handelt es sich bei 70 % der in Frankreich verordneten Substitutionspräparate um reine Gestagene und bei 25 % um reine Östrogene. Die zahlreichen bisher zur Frage des Mammakarzinomrisikos unter der Hormonsubstitution veröffentlichten Arbeiten haben sehr inkonsistente Ergebnisse gebracht. Es läßt sich deshalb für jede Behauptung über eine Senkung oder Erhöhung des Risikos ein entsprechender Literaturbeleg finden. Dies gilt auch für die vor kurzem veröffentlichten Studien.

Als Grundlage für die Bewertung des Mammakarzinomrisikos gilt zur Zeit die Reanalyse der Collaborative Oxford Study Group von 1997 [49]. Sie über-

prüfte Daten der wichtigsten bisher publizierten epidemiologischen Untersuchungen, die den wissenschaftlichen Kriterien genügten, und verglich die Anwendung der Hormonsubstitution bei 52.000 Frauen mit Mammakarzinom mit der bei über 100.000 Kontrollen. Aus den Ergebnissen geht hervor, daß bei 1.000 postmenopausalen Frauen nach fünfjähriger Hormonsubstitution in den folgenden 20 Jahren zwei zusätzliche Mammakarzinome diagnostiziert werden und nach zehnjähriger Hormonsubstitution sechs zusätzliche Fälle auftreten. Dieser Effekt ist nach Absetzen reversibel [49].

In einer kürzlich publizierten schwedischen Studie wurde für die verschiedenen Formen der Hormonsubstitution ein hohes relatives Risiko des Mammakarzinoms gefunden, das mit der Anwendungsdauer anstieg, nach zehn Jahren bei 2,43 lag und nach Absetzen nicht zurückging [50]. Damit stehen diese Befunde – insgesamt eine Risikozunahme um 143 % – in deutlichem Gegensatz zu den Ergebnissen der großen Reanalyse von 1997 (insgesamt eine Zunahme um 30 %) [49]. Bei der Studie von Magnusson et al. betrug das relative Risiko für reine Gestagen-Präparate 1,59, für reine Östrogene 1,94 und für Östrogen/Gestagen-Präparate insgesamt 1,65 [50]. Bei Unterscheidung der Kombinationen nach Gestagentyp lag das relative Risiko für Nortestosteronderivate bei 1,68 und für Progesteronderivate, deren Gruppe für eine valide Bewertung jedoch zu klein war, bei 1,14. Die zyklische Therapie mit Östrogen/ Nortestosteron-Derivaten zeigte insgesamt ein relatives Risiko von 1,448, die kontinuier-

lich kombinierte Therapie eines von 1,41. Da die Vertrauensbereiche sehr groß waren und sich weit überlappten, waren die Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen nicht signifikant [50].

Seit langem ist bekannt, daß jedes Gestagen – auch das natürliche Progesteron – die mitotische Aktivität des Brustdrüsengewebes anregt [51–54]. Neueste epidemiologische Arbeiten zeigen übereinstimmend, daß der Gestagenzusatz nicht vor dem Mammakarzinom schützt. Dabei machen die Progesteronderivate keine Ausnahme [55, 56].

FAZIT

Bei der Östrogensubstitution ist von einer zusätzlichen Gestagengabe kein Schutz vor der Entwicklung des Mammakarzinoms zu erwarten. In dieser Hinsicht gibt es bisher keinen Beleg für Unterschiede zwischen den verschiedenen Gestagenen.

Literatur:

1. European Progestin Club. Gestagene – Saulus oder Paulus? Der European Progestin Club befürwortet den differenzierten Einsatz von Gestagenen in der Menopause. *Frauenheilkunde plus* 1998; 1: 47–8.
2. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JHH, European Progestin Club. Aspects of progestin activity on the breast. *Maturitas* 1998; 29: 61–5.
3. Druckmann R: Der Einfluss von Gestagenen auf die Brust. *Gyn* 1998; 3: 409–15.
4. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JHH, European Progestin Club. Aspekte der Gestagenwirkung auf die Brust. *Frauenarzt* 1998; 39: 1423–7.
5. Huber JC, Campagnoli C, Druckmann R, Ebert C, Pasqualini JR, Ruby J, Schweppe KW, Schindler AE, Thijssen JHH, European Progestin Club. Recommendations for estrogen and progestin replacement in the climacteric and postmenopause. *Maturitas* 1999; 33: 197–209.
6. Schindler AE. Ist das „Leipziger Manifest“ tatsächlich fest? *Frauenarzt* 1999; 40: 1138–9.
7. Druckmann R. Haben Gestagene nachteilige Wirkungen auf das Brustgewebe? Gestagenes Partialwirkungsprofil entscheidend. *Frauenheilkunde plus* 1999; 3.
8. Schindler AE. Plädoyer für eine frauen-spezifische Medizin. *Frauenarzt* 2000; 41: 316–22.
9. Tonstad S, Ose L, Gorbitz C, Djosealand O, Bard JM, Fruchart JC. Efficacy of sequential hormone replacement therapy in the treatment of hypercholesterolaemia among postmenopausal women. *J Int Med* 1995; 238: 39–47.
10. Punnonen RH, Jokela HA, Dastidar PS, Nevala M, Laippala PJ. Combined oestrogen-progestin replacement therapy prevents atherosclerosis in postmenopausal women. *Maturitas* 1995; 21: 179–87.
11. Muscat Baron Y, Vrincat M, Galea R. Carotid artery wall thickness in women treated with hormone replacement therapy. *Maturitas* 1997; 27: 47–53.
12. Adams MR, Clarkson TB, Shively CA, Parks JS, Kaplan JR. Oral contraceptives, lipo-proteins and atherosclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1388–93.
13. Wagner JD, Adams MR, Schwenke DC, Clarkson TB. Oral contraceptive treatment decreases arterial low density lipoprotein degradation in female cynomolgus monkeys. *Circulation Res* 1993; 72: 1300–7.
14. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 217–21.
15. Klehr-Bathmann I, Kuhl H. Formation of ethinylestradiol in postmenopausal women during continuous treatment with a combination of estradiol, estriol and norethisterone acetate. *Maturitas* 1995; 21: 245–50.
16. Ernster VL, Wrensch MR, Petrakis NL, King EB, Miike R, Murai J, Goodson WH, Siiteri PK. Benign and malignant breast disease: initial study results of serum and breast fluid analyses of endogenous estrogens. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 949–60.
17. Mueck AO, Lippert C, Seeger H, Wallwiener D. Medroxyprogesterone acetate and norethisterone inhibit estradiol-stimulated proliferation of MCF-7 cells when combined continuously with estradiol. 10th Meeting of the North American Menopause Society. New York 23.-25.09.1999, Abstract No. 99.016.
18. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A et al. (PEPI Study). Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Ann Int Med* 1999; 130: 262–9.
19. Laya MB, Gallagher JC, Schreimann JS, Larson EB, Watson P, Weinstein L. Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology* 1995; 196: 433–7.
20. Stomper PC, van Voorhis BJ, Ravnikar VA, Meyer JE. Mammographic changes associated with postmenopausal hormone replacement therapy: a longitudinal study. *Radiology* 1990; 174: 487–90.
21. Marugg RC, van der Mooren MJ, Hendriks JHCL, Rolland R, Ruijs SHJ. Mammographic changes in postmenopausal women on hormonal replacement therapy. *Eur Radiol* 1997; 7: 749–55.
22. Madjar H, Vetter M, Prömpeler H, Breckwoldt M, Pfeleiderer A. Doppler measurement of breast vascularity in women under pharmacologic treatment of benign breast disease. *J Reprod Med* 1993; 38: 935–40.
23. Kuhn W, Heuner A, Hümpel M, Seifert W, Michaelis K. In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinylestradiol in postmenopausal women. *Contraception* 1997; 55: 379–85.
24. Plu-Bureau G, Lè MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC, Mauvais-Jarvis P. Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Br J Cancer* 1994; 70: 270–7.
25. Catherino WH, Jeng MH, Jordan VC. Norgestrel and gestodene stimulate breast cancer cell growth through an estrogen receptor mediated mechanism. *Br J Cancer* 1993; 67: 945–52.
26. Jeng MH, Jordan VC. Growth stimulation and differential regulation of transforming growth factor- β 1 (TGF β 1), TGF β 2 and TGF β 3 messenger RNA levels by norethindrone in MCF-7 human breast cancer cells. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1120–8.
27. Jeng MH, Parker CJ, Jordan VC. Estrogenic potential of progestins in oral contraceptives to stimulate human breast cancer cell proliferation. *Cancer Res* 1992; 52: 6539–46.
28. van der Burg B, Kalkhoven E, Isbrücker L, de Laat SW. Effects of progestins on the proliferation of estrogen-dependent human breast cancer cells under growth factor-defined conditions. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 42: 457–65.
29. Colletta AA, Wakefield LM, Howell FV, Danielpour D, Baum M, Sporn MB. The growth inhibition of human breast cancer

cells by a novel synthetic progestin involves the induction of transforming growth factor beta. *J Clin Invest* 1991; 87: 277–83.

30. Longman SM, Case Buehring G. Oral contraceptives and breast cancer. In vitro effect of contraceptive steroids on human mammary cell growth. *Cancer* 1987; 59: 281–7.
31. Reed MJ, Purohit A. Breast cancer and the role of cytokines in regulating estrogen synthesis: an emerging hypothesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 701–15.
32. Woodward TL, Xie JW, Haslam SZ. The role of mammary stroma in modulating the proliferative response to ovarian hormones in the normal mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neopl* 1998; 3: 117–31.
33. Söderqvist G. Effects of sex steroids on proliferation in normal mammary tissue. *Ann Med* 1998; 30: 511–24.
34. Jones B, Russo J. Influence of steroid hormones on the growth fraction of human breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 132–8.
35. Prost-Avalet O, Oursin J, Adessi GL. In vitro effect of synthetic progestogens on estrone sulphatase activity in human breast carcinoma. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1991; 39: 967–73.
36. Prudhomme JF, Malet C, Gompel A, Lalardrie JP, Ochoa C, Boue A, Mauvais-Jarvis P, Kuttent F: 17b-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in human breast epithelial cell and fibroblast cultures. *Endocrinology* 1984; 114: 1483–9.
37. Fournier S, Kuttent F, de Cicco F, Baudot N, Malet C, Mauvais-Jarvis P. Estradiol 17b-hydroxysteroid dehydrogenase activity in human breast fibroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 428–33.
38. Gompel A, Malet C, Spritzer P, Lalardrie JP, Kuttent F, Mauvais-Jarvis P. Progestin effect on cell proliferation and 17b-hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human breast cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1174–80.
39. Pasqualini JR, Chetrite GS. Estron sulfatase versus estrone sulfotransferase in human breast cancer: potential clinical applications. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1999; 69: 287–92.
40. Pasqualini JR, Schatz B, Varin C, Nguyen BL. Recent data on estrogen sulfatases and sulfotransferases activities in human breast cancer. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1992; 41: 323–9.
41. Coldham NG, James VHT. A possible mechanism for increased breast cell proliferation by progestins through increased reductive 17b-hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Int J Cancer* 1990; 45: 174–8.

42. Campagnoli C, Biglia N, Altare F, Lanza MG, Lesca L, Cantamessa C, Peris C, Fiorucci GC, Sisonodi P. Differential effects of oral conjugated estrogens and transdermal estradiol on insulin-like growth factor 1, growth hormone and sex hormone binding globulin serum levels. *Gynecol Endocrinol* 1993; 7: 251–8.
43. Ho KKY, O'Sullivan AJ, Weissberger AJ, Kelly JJ. Sex steroid regulation of growth hormone secretion and action. *Horm Res* 1996; 45: 67–73.
44. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxy-progesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4559–65.
45. Hargreaves DF, Knox F, Swindell R, Potten CS, Bundred NJ. Epithelial proliferation and hormone receptor status in the normal postmenopausal breast and the effects of hormone replacement therapy. *Br J Cancer* 1998; 78: 945–9.
46. Persson I, Thurfjell E, Holmberg L. Effect of estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on mammographic breast parenchymal density. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3201–7.
47. Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z, Söderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 348–52.
48. Beckmann MW, Braendle W, Jackisch C, Junkermann H, Kuhl H, Schneider HPG, Schreer I, Schulz KD. Arbeitstreffen „Mammographische Dichteveränderungen unter HRT“ am 25.6.1998 in Bremen. *Zbl Gynäkol* 1998; 120: 524–5.
49. 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.
50. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergström R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999; 81: 339–44.
51. Anderson TJ, Battersby S, King RJB, McPherson K, Going JJ. Oral contraceptive use influences resting breast proliferation. *Hum Pathol* 1989; 20: 1139–44.
52. Potten CS, Watson RJ, Williams GT, Tickle S, Roberts SA, Harris M, Howell A. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br J Cancer* 1988; 58: 163–70.

53. Johansson CM, Anderson TJ, Bergstrom R, Lindgren A, Persson IR. Epithelial proliferation in the normal human breast in relation to endogenous hormones and oral contraceptive use. *Breast* 1998; 7: 162–7.
54. Söderqvist G, Isaksson E, von Schoultz B, Carlström K, Tani E, Skoog L. Proliferation of breast epithelial cells in healthy women during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 123–8.
55. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *J Am Med Ass* 2000; 283: 485–91.
56. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 328–32.

Autoren:

Für die Deutsche Menopause Gesellschaft: Prof. Dr. T. von Holst, Heidelberg, Präsident, für den Vorstand
Für die European Menopause and Andropause Society: Prof. Dr. M. Birkhäuser, Bern, Präsident, Prof. Dr. M. Breckwoldt, Freiburg
Für die Kommission Hormon-toxikologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie: Prof. Dr. W. Braendle, Hamburg, Vorsitzender, Prof. Dr. H. Kuhl, Frankfurt
Für die Deutsche Gesellschaft für Senologie: Prof. Dr. K. D. Schulz, Marburg, Vorsitzender
Für die Deutsche Krebsgesellschaft: Prof. Dr. R. Kreienberg, Ulm, Präsident
Für die Schweizer Menopause-Gesellschaft: Prof. Dr. P. J. Keller, Zürich, Präsident
Für die Österreichische Menopause-Gesellschaft: Prof. Dr. Dr. J. Huber, Wien, Präsident

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus: Frauenarzt 2000; 41 (Nr. 6): 714–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)