

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

KENEMANS P, VAN DER MOOREN MJ
*Konventionelle Hormonersatztherapie (HRT) und Tibolon: Wirkung
auf die Brust*

*Journal für Menopause 2003; 10 (Sonderheft 3) (Ausgabe für
Österreich), 13-15*

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

KONVENTIONELLE HORMONERSATZ-THERAPIE (HRT) UND TIBOLON: WIRKUNG AUF DIE BRUST

KONVENTIONELLE HRT UND TIBOLON: WIRKUNG AUF DIE BRUST

Effects of Conventional HRT and Tibolone on the Breast

Summary:

Preclinical studies show that estrogens can act as tumour promoters as well as tumour initiators. The role of progestagens is less clear. Tibolone does not

stimulate the breast tissue in preclinical studies. In clinical studies, tibolone shows less breast stimulation than combined HRT does, as judged from breast density and mastalgia studies.

ZUSAMMENFASSUNG

Präklinische Studien zeigen, daß Estrogene sowohl als Tumorpromotoren als auch als Tumorigenatoren wirken können. Die Rolle der Progestagene ist unklar. Tibolon zeigte in präklinischen Studien keine, in klinischen Studien (zu Brustdichte, Mastalgie) eine geringere Stimulation des Brustgewebes als eine kombinierte Hormonersatztherapie.

Die menschliche Brust reagiert hochempfindlich auf Sexualsteroiden. Seit sie eingesetzt werden, stellt der Brustkrebs einen Grund zur Besorgnis bei der Behandlung mit einer postmenopausalen Hormonersatztherapie (HRT) dar.

Durch die induzierte Mitose haben Estrogene möglicherweise eine Tumorpromotorwirkung und führen zur Gewebeproliferation und in der Folge zu einem beschleunigten Wachstum von klinisch okkulten Tumorstufen. Diskutiert wird auch, ob Estrogene genotoxisch sind, auch wenn sie als Mutagene eine schwache Aktivität haben. Darüber hinaus könnten Estrogene durch die Akkumulation von Schädigungsmechanismen bei der DNA-Replikation [1] zu Tumoren führen. Über die Rolle des Progestagens, das dem

Estrogen in der HRT beigegeben wird, scheiden sich die Geister. Theoretisch könnte das Progestagen eine antagonistische Wirkung auf die zelluläre Mitose haben (über unterschiedliche Wege: Verminderung der Estrogenrezeptoren, Aktivierung metabolischer Abbauelemente in der Brust bzw. Stimulation der Apoptose), es wirkt jedoch wahrscheinlich synergistisch [1].

Für die moderne westliche Gesellschaft bedeutet der Brustkrebs eine Herausforderung. Da es sich beim Brustkrebs vielfach um eine hormonabhängige Krankheit handelt, sollte eine Hormonersatztherapie idealerweise einem hormonabhängigen Brusttumor entgegenwirken [2, 3]. Dennoch haben sowohl Beobachtungsstudien [4–6] als auch randomisierte klinische Studien [7, 8] den Nachweis erbracht, daß eine laufende Langzeitbehandlung mit Estrogen in der Menopause mit einem geringfügigen, signifikant erhöhten Risiko für Brustkrebs einhergeht. Im Vergleich zu Frauen, die keine HRT anwenden, besteht ein relatives Risiko (RR) von ca. 1,3 für die Anwendung über 5 Jahre und länger.

Die Daten aus 51 epidemiologischen Studien an 52.705 Frauen mit Brustkrebs und 108.411 Kontrollpersonen wurden von der „Collaborative Group for hormonal effects on breast cancer“ erneut analysiert [4]. Achtzig Prozent der Anwenderinnen wurden mit einer Estrogenmonotherapie behandelt. Bei Langzeitanwenderinnen

lag das relative Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs bei 1,35 (95 % CI: 1,21–1,49). Die der postmenopausalen Hormonersatztherapie zugeschriebene absolute Zunahme der Brustkrebsfälle ist jedoch relativ niedrig. Nach einer Zeitspanne von 25 Jahren kommt es entsprechend dieser Analyse in einer Gruppe von 1000 Frauen, die alle über 5 Jahre eine HRT erhalten, nur zu 2 zusätzlichen Brustkrebsfällen.

Das erhöhte Risiko besteht von Beginn der HRT-Anwendung an und entspricht in etwa dem relativen Risikozuwachs, der bei Nichtanwenderinnen der gleichen Population mit jedem Jahr der später eintretenden Menopause (50 Jahre und älter) assoziiert wird. Innerhalb eines Zeitraums von 5 Jahren nach ihrem Absetzen war die Auswirkung der HRT auf das Brustkrebsrisiko weitgehend verschwunden [4].

Nach der Publikation der Ergebnisse der Re-Analyse [4] 1997 wurde eine Reihe von Beobachtungsstudien veröffentlicht, von denen die „Million Women Study“ [5] die umfangreichste ist. Die meisten dieser Studien bestätigen das Vorhandensein einer kleinen, jedoch beständigen Zunahme des Brustkrebsrisikos bei Estrogenmonotherapie über längere Zeit. Im Rahmen der „Million Women Study“ [5] zeigte sich bei den Anwenderinnen einer laufenden Estrogenmonotherapie lediglich eine Erhöhung ihres RR-Faktors für Brustkrebs auf $RR = 1,32$ (1,20–1,46) nach einer Anwendung von 5–9 Jahren. Derzeit gibt es leider noch keine veröffentlichten Ergebnisse über randomisierte klinische Studien zur Verwendung einer Estrogenmonotherapie.

Im Vergleich zu Nichtanwenderinnen zeigt sich eine signifikante Zunahme des relativen Risikos für Brustkrebs bei Anwenderinnen einer kombinierten HRT über längere Zeit [1, 4–8]. In einer Reihe von Beobachtungsstudien wurde das Risiko für

Brustkrebs in Zusammenhang mit der Anwendung einer kombinierten HRT im Vergleich zur alleinigen Estrogen-substitution (ERT) und zu unbehandelten Frauen in der gleichen Population untersucht. Im Vergleich zu ERT-Anwenderinnen zeigte sich im allgemeinen eine Zunahme des Brustkrebsrisikos bei Anwenderinnen einer kombinierten HRT [1].

Die Ergebnisse der „Million Women Study“ zeigten eine wesentlich größere Zunahme des Brustkrebsrisikos bei Frauen mit kombinierter HRT gegenüber jenen, die Estrogen allein erhielten: RR 2,0 gegenüber RR 1,3, d. h. eine statistisch hochsignifikante Zunahme des Risikos. Den Schätzungen zufolge ergeben sich nach einer 10jährigen Hormonersatztherapie pro 1000 Anwenderinnen, die Estrogen allein nehmen, fünf zusätzliche Brustkrebsfälle gegenüber 19 zusätzlichen Fällen pro 1000 Anwenderinnen einer kombinierten HRT [5]. Bezüglich der Art der Verabreichung (transdermal und oral, sequentiell oder kontinuierlich kombiniert) konnte die „Million Women Study“ nur geringe Unterschiede bei den Ergebnissen feststellen. Es wird berichtet, daß das relative Risiko für die laufende Anwendung von Tibolon signifikant niedriger ist (RR 1,45), als dies bei Anwendung einer kombinierten HRT beobachtet wird (RR 2,0) [5].

Von zwei kürzlich durchgeführten prospektiven, placebokontrollierten Studien [7, 8] wird berichtet, daß das durch die kombinierte Hormonersatztherapie induzierte Risiko höher war als bei Frauen in der Kontrollgruppe. Aus der HERS-Studie [7] ergab sich ein RR von 1,27 (95 % CI: 0,84–1,94) bei Langzeiteinnahme einer kombinierten Hormonersatztherapie. In der WHI-Studie [8] führte die kontinuierlich kombinierte HRT zu einem RR von 1,24 (95 % CI: 1,01–1,54) nach einem durchschnittlichen Follow-up von 5,6 Jahren, mit einem berichtigten 95 % CI von 0,97–1,59. Im Hinblick auf die

große Population der Frauen unter kontinuierlich kombinierter HRT (n = 8506) und das Fehlen eines allgemeinen Benefits in dieser Gruppe wurde der kontinuierlich kombinierte HRT-Arm der WHI-Studie vorzeitig beendet, jedoch nicht der Arm, in dem eine Estrogenmonotherapie verabreicht wird. Dies ist ein Hinweis für das erhöhte Risiko mit einer kontinuierlich kombinierten HRT im Vergleich zur reinen Estrogen-therapie.

Für Frauen, die nach einer Alternativtherapie zu einer estrogenhaltigen Hormonersatztherapie suchen, stellt Tibolon eine gute Möglichkeit dar. Tibolon hilft bei klimakterischen Beschwerden und steigert das sexuelle Wohlbefinden. Seine estrogenen Wirkungen sind günstig für das Vaginalgewebe, und dem Knochenmasseverlust wird vorgebeugt. Aufgrund seines gewebe-selektiven Stoffwechsels wirkt Tibolon weder auf das Endometrium noch auf die Brust stimulierend [9]. Das Ausbleiben einer Stimulation der Brust ergibt sich aus der Wirkung von Tibolon und seinen Metaboliten auf die Enzymregulierung in der Brust, wodurch eine Umwandlung inaktiver Estrogene in aktive Estrogene unterdrückt wird. Bei einem Vergleich von Tibolon mit einer kontinuierlich kombinierten Estrogen/Progestagen-Therapie wird berichtet, daß unter Tibolon eine statistisch signifikant niedrigere Inzidenz von Brustspannen vorlag. In den beiden größten (mehr als 400 Frauen) randomisierten, doppelblinden Studien lag die Inzidenz von Brustspannen unter Tibolon bei 20 % gegenüber 54 % unter 17 β -Estradiol/Norethisteronacetat [10] und im Vergleich zu einer Behandlung mit konjugiertem Estrogen/Medroxyprogesteronacetat bei 2,4 % gegenüber 17,1 % [11]. Die Wirkung von Tibolon auf die mammographische Dichte wurde mit derjenigen einer kontinuierlich kombinierten 17 β -Estradiol/Norethisteronacetat-Therapie und Placebo in einer doppelblinden, 6monatigen Studie verglichen und zeigte keinen signifikanten Unter-

schied zwischen Tibolon und Placebo, während unter der kontinuierlich kombinierten 17 β -Estradiol/Norethisteronacetat-Therapie bei 46 % (Wolfe-Score) der Frauen eine Zunahme der Dichte zu beobachten war [12]. Die Inzidenz von Brustkrebs unter Tibolon lag in allen Phase-III- bis Phase-IV-Studien bei 1,59 pro 1000 Frauenjahren im Vergleich zu 3,15 pro 1000 Frauenjahren in der Placebogruppe, wodurch sich ein relatives Risiko von 0,50 ergibt (95 % CI: 0,11–2,54) [13].

Auf Basis der oben erwähnten Daten sollte Tibolon als interessante Möglichkeit zur Behandlung von Frauen mit intakter Gebärmutter, aber mit ersten klimakterischen Beschwerden angesehen werden.

Literatur:

1. Kenemans P, Bosman A. Breast cancer and post-menopausal hormone therapy. In: Burger HG, Teede HJ (eds). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 17: 123–37.
2. Spicer DV, Pike MC. The prevention of breast cancer through reduced ovarian steroid exposure. *Acta Oncol* 1992; 31: 167–74.
3. Hesch RD, Kenemans P. Hormonal prevention of breast cancer: proposal for a change in paradigm. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1006–18.
4. 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.
5. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27.
6. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang M-TC, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003; 289: 3254–63.
7. Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288: 58–66.

8. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 3243–53.

9. Modelska K, Cummings S. Tibolone for Postmenopausal Women: Systematic Review of Randomized Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 6–23.

10. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 904–11.

11. Huber J, Palacios S, Berglund L, Hänggi W, Sathanandan H, Christau S, F. Helmond. The effect of tibolone compared with conjugated equine oestrogens continuously combined with medroxyprogesterone acetate on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 886–93.

12. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, Söderqvist G, Mol-Arts M, Barkfeldt J, Schoultz B von. Effects of tibolone and a continuous combined hormone replacement therapy on mammo-



Prof. Peter Kenemans, MD, PhD

Geboren 1942 in den Niederlanden. Professor Peter Kenemans ist Professor für Geburtshilfe und Gynäkologie und Leiter der Abteilung für Gynäkologie am VU University Medical Center in Amsterdam, Niederlande. Seine klinischen und wissenschaftlichen Interessensgebiete sind gynäkologische Onkologie sowie Menopause und Hormonersatztherapie. Prof. Kenemans ist Autor bzw. Co-Autor von über 200 Arbeiten (peer-reviewed) auf den Gebieten Onkologie und Menopause. Er ist Gründer des „European Menopause Journal“ und gegenwärtig Editor-in-Chief von „Maturitas“ und Angehöriger des Editorial Board von 8 wissenschaftlichen gynäkologischen Zeitschriften.

Korrespondenzadresse:

Prof. Peter Kenemans, MD PhD, Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie, VU University Medical Center, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, Niederlande; E-Mail: kenemans@vumc.nl

graphic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 717–22.

13. Helmond FA, Kloosterboer HJ. Safety and tolerability profile of Livial. In: Genazzani AR, (ed). *Hormone replacement therapy and*

cancer: the current status of research and practice. Parthenon, Boca Raton, 2002; 252–6. (Controversial issues in climacteric medicine series)

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](#)