

Journal für

# Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

## Editorial

Birkhäuser M

*Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2009; 3 (2)*

*(Ausgabe für Schweiz), 4-9*

**Offizielles Organ der Österreichischen  
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen  
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

Member of the



**Homepage:**

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

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

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

F.b.b. G2072037636M · Verlagspostamt: 3002 Pulkendorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

### 1. Multivitaminpräparate

Karzinome und kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) sind bei der älteren Frau die beiden häufigsten Gesundheitsprobleme. Bei der Frau sind CVD die häufigste Todesursache überhaupt, gefolgt von allen Karzinomerkrankungen zusammengenommen. Dabei muss hier daran erinnert werden, dass in Europa 10 mal mehr Frauen an CVD als an Brustkrebs sterben.

Die Meinung von prominenten, wenn auch nicht immer in der Frage kompetenten Autoren, darunter auch Nobelpreisträger, dass das Risiko solcher Erkrankungen durch die Einnahme hoher Dosen von Vitaminen und Mineralien vermindert werden könne, wurde immer wieder in den Medien verbreitet. Insbesondere wurde ein Mangel an antioxidierenden Vitaminen (Vitamine A, C und E, beta-Karotene, Folsäure) mit Veränderungen der Blutgefäße in Zusammenhang gebracht, wie sie typischerweise bei CVD auftreten. Andere Hinweise liessen vermuten, dass Vitamine das Risiko der Entstehung bestimmter Karzinome senken könnten. Obwohl neuere Empfehlungen und Richtlinien eine Routine-Supplementation von Multivitamin-Mineral-Präparaten nicht unterstützen [1–4], glauben dennoch immer noch viele Menschen, dass die regelmässige Einnahme von Multivitaminen ihre Risiken senken, an einer CVD oder einem Karzinom zu erkranken.

Was ist von dieser Annahme heute zu halten? Dies zeigt eine kürzlich erschienene Publikation aus dem Women's Health Initiative Trial (WHI). Sie hat den Zusammenhang zwischen der Einnahme von Multivitaminen und dem Risiko von Krebserkrankungen, CVD und der Gesamtmortalität bei postmenopausalen Frauen untersucht [5]. Die Studie schloss 161 808 Teilnehmerinnen der Women's Health Initiative Clinical Trials (N = 68'132 in 3 überlappenden Trials von Hormontherapie, Ernährungsmodifikationen, und Kalzium- und Vitamin D-Supplementation) und einer Beobachtungsstudie (N = 93'676) ein. Der mediane Follow-up betrug 8,0 Jahre in der klinischen und 7,9 Jahre in der Beobachtungsstudie. Insgesamt benützten 41,5% der Teilnehmerinnen Multivitaminpräparate. Dabei wurde die Karzinomerkrankung folgender Organe dokumentiert: Brust (invasives Ca), Endometrium, Kolon/Rektum, Niere, Blase, Magen, Ovar und Lunge. Ebenso wurden die kardiovaskulären Erkrankungen (CVD, wie Herzinfarkt, zerebrovaskulärer Insult und venöse thromboembolische Erkrankungen) und die totale Mortalität dokumentiert. Die Multivarianz-korrigierten Analysen zeigten keinerlei Beziehung zwischen der Einnahme von Multivitaminpräparaten und dem Risiko für irgendeines der untersuchten Karzinome, für Herzinfarkte (Hazard Ratio (HR), 0,96, und 95 % Vertrauensintervall (CI), 0,89–1,03), für zerebrovaskuläre Insulte (HR, 0,99, und 95 % CI, 0,91–1,07) oder für die Gesamtmortalität (HR, 1,02, und 95 % CI, 0,97–1,07).

Daher schlossen die Autoren [5], dass nach einem medianen Follow-up von 8,0 und 7,9 Jahren in den klinischen prospektiven Studien respektive in der Kohortenstudie der WHI die Einnahme von Multivitaminpräparaten bei postmenopausalen Frauen wenig oder keinen Einfluss auf das Risiko von häufigen Karzinomen, KHK oder auf die totale Mortalität besitzt. Diese soliden neuen Daten zeigen somit, dass die älteren Studien mit Multivitaminen und Mineralpräparaten, welche zum Teil widersprüchliche Resultate ergaben, offensichtlich unter Qualitätsproblemen gelitten hatten. Wir müssen hier auch daran erinnern, dass einige Vitamine bei einer Einnahme ohne klare Indikation sich sogar schädlich auswirken können: Zum Beispiel kann eine langfristige Diät mit hohen Retinol-Dosen bei Frauen die Entwicklung von osteoporotischen Schenkelhalsfrakturen begünstigen [6].

Andererseits darf aus diesen Resultaten nicht abgeleitet werden, dass eine gezielte und klar indizierte Supplementation mit Vitaminen und Mineralien nicht einen Sinn hat: Einige Vitamin- oder Mineral-Supplemente sind für definierte Altersgruppen und in bestimmten Situationen eindeutig indiziert. Dies gilt zum Beispiel für Folsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter, wo bisher keine ungünstigen Nebenwirkungen [7] bekannt geworden sind. Wir wissen auch, dass vor allem in nördlich gelegenen Ländern eine hohe Prävalenz an Vitamin-D-Mangel besteht, und dass hier eine Vitamin-D-Substitution indiziert ist. Die Datenlage dafür, dass Vitamin D neben seiner Bedeutung in der Frakturprävention auch eine zunehmend wichtige Rolle bei anderen Gesundheitsproblemen wie Muskelschwäche, Herzversagen oder Karzinomerkrankungen (Senkung von Kolon-Ca und allenfalls Mamma-Ca) zukommt, ist erdrückend [8]. Auch wenn die Diskussion zur Rolle von Vitamin D bei kardiovaskulären Ereignissen noch kontrovers ist, wird deshalb heute bei allen Frauen und Männern ab 65 Jahren eine Supplementation mit 800 IE Vitamin D3 pro Tag empfohlen.

Zusammenfassend muss somit betont werden, dass der individualisierte Einsatz von bestimmten Vitamin- und Mineralpräparaten indiziert sein mag, dass es uns aber heute die vorliegenden soliden Daten nicht erlauben, den allgemeinen Einsatz von Multivitamin-Präparaten zu empfehlen. Dies bedeutet, dass auch die Verwendung von Vitaminen und Mineralstoffen als Nahrungsmittelzusätze immer wieder überprüft und neu beurteilt werden muss.



## 2. Postmenopausale Hormontherapie und Isoflavone

Ähnliche Überlegungen müssen bei der Diskussion von möglichen Spätfolgen verschiedener Behandlungsmöglichkeiten des klimakterischen Syndroms geführt werden, wie dies in dieser Nummer die Diskussion zum Artikel von Rohr et al. [9] zeigt.

Während die Datenlage für eine Anwendungsdauer einer postmenopausalen Hormongabe von bis zu 7 Jahren heute weitgehend klar ist, sind die Daten zu möglichen Langzeitfolgen einer Hormontherapie zum Teil widersprüchlich. Dies gilt vor allem für das Risiko eines Mammakarzinoms. Aus der WHI darf geschlossen werden [10], dass das Brustkrebs-Risiko bis zu einer Einnahmedauer von 7 Jahren sowohl unter alleiniger Gabe von konjugierten equinen Östrogenen (CEE) als auch unter kombinierter Gabe von CEE und Medroxy-Progesteron-Acetat (HRT) nicht ansteigt [11, 12], sofern die Patientin früher nie eine Hormonbehandlung durchgeführt hat. Dies ist beruhigend.

Ob aber aus den WHI-Daten unter CEE-Monotherapie, welche eine signifikante Abnahme des Mammakarzinom-Risikos gezeigt hatten, auf andere Patientinnen-Kollektive ausserhalb der WHI geschlossen werden darf, ist äusserst fraglich: Die Population der WHI zeichnete sich neben anderen Eigenheiten wie das hohe Durchschnittsalter bei Therapiebeginn durch einen sehr hohen mittleren BMI aus, sodass die Teilnehmerinnen am CEE-Monotherapie-Arm vielleicht allein deswegen bereits ihr Risiko-Maximum für eine mögliche Erkrankung an Brustkrebs erreicht hatten. Jedenfalls können andere Studien unter Östrogenmonotherapie wohl das Fehlen eines Risiko-Anstieges für Brustkrebs in der von der WHI gegebenen Beobachtungszeit bestätigen, nicht aber die Beobachtung einer Risiko-Senkung wie im Östrogen-Monotherapie-Arm der WHI. Zwar tritt auch in der äusserst solide durchgeführten Nurses' Health Study unter einer Östrogen-Monotherapie bis zur Behandlungsdauer von 15 Jahren keine Risikozunahme auf [13], jedoch wurde keine Risikosenkung registriert. Danach kommt es in der Nurses' Health Study bei mehr als 15-jähriger alleiniger CEE-Einnahme zu einem leichten Anstieg des Brustkrebs-Risikos [13], der im Rahmen dessen liegt, was wir bei einer einjährigen Verspätung des spontanen Menopauseneintritts beobachten. Im Gegensatz zur Population der WHI entspricht diejenige der Nurses' Health Study weitgehend der Patientinnenverteilung, wie wir sie in unserer täglichen Praxis antreffen.

Alle Daten sprechen heute dafür, dass das Brustkrebsrisiko durch die gesamte Expositionsdauer mit endogenen und exogenen Steroiden beeinflusst wird, und dass bei einer Langzeitanwendung das Risiko unter bestimmten Östrogen-Gestagenkombinationen stärker ansteigen könnte als bei alleiniger Östrogen-Gabe. Neuere Daten weisen darauf hin, dass bei einer Kombinationsbehandlung (Östrogen plus Gestagen) auch dem verwendeten Gestagen eine mitbestimmende Rolle zukommen dürfte. Nur unter einer Kombination von Östradiol mit Progesteron und mit einigen wenigen bestimmten synthetischen Gestagenen fanden Fournier et al. ein ähnlich günstiges Risikoverhalten wie unter Östradiol allein [14]. Diese Daten bedürfen aber noch der Bestätigung durch eine prospektive randomisierte Studie. Auch scheinen diese Gestagen-bedingten Faktoren erst bei einer längeren Therapiedauer zum Tragen zu kommen. Gesichert ist heute, dass die Gesamtmortalität unter HRT und ERT bei einer üblichen Anwendungsdauer signifikant abfällt [15].

Da zur postmenopausalen ERT/HRT nur sehr wenige solide Studien über mehr als 5 Jahre durchgeführt wurden und da sich die verwendeten Therapieschemen zum Teil stark unterscheiden, sind die heute vorliegenden Daten zum Brustkrebsrisiko bei Langzeitanwendung und bei bestimmten synthetischen Gestagenen widersprüchlich. Für die Klinik folgt aus dieser unsicheren Datenlage, dass jede Langzeitgabe (> 7 Jahre) einer HRT (auch einer Östrogenmonotherapie) einer strikten Indikation bedarf. Andererseits dürfen unsere Patientinnen darüber informiert werden, dass das Risiko bei Frauen, die nicht bereits schon früher eine Hormontherapie angewendet hatten, gemäss der WHI bis zu einer Dauer von 7 Jahren auch mit einem klassischen Gestagen nicht ansteigt.

Die epidemiologischen Daten bezüglich Brustkrebsrisiko und Isoflavon-Einnahme sind leider noch sehr viel weniger eindeutig. Dennoch suggerieren Rohr et al. [9], dass ein regelmässiger Isoflavon-

Konsum, wie er in asiatischen Ländern auf Grund der dortigen Ernährung üblich ist, auch Weisse vor Brustkrebs schützen könnte. Die zur Begründung dieser Hypothese angeführte Literatur enthält allerdings keine prospektiven randomisierten Studien mit Isoflavonen bei der Frau, sondern basiert auf einer Beobachtung aus Holland bei Mädchen mit kriegsbedingter Mangelernährung, welche im späteren Leben ein stark erhöhtes Brustkrebsrisiko besaßen [16], und einer Studie bei der Knock-out-Maus [17]. Daraus wird ein fehlender östrogenener Schutzeffekt in der Vorpubertät auf die Brust abgeleitet. Zusammen mit dem bekannt niedrigen Brustkrebsrisiko in Japan kann so beim Leser der Eindruck entstehen, dass Mädchen, die Isoflavone bereits in der Vorpubertät einnahmen, dadurch einen lebenslangen hohen Schutz vor Brustkrebs erwerben. Eine solche Schlussfolgerung ist interessant, sie scheint mir aber hoch spekulativ zu sein: Es ist durch keine klinische Studie bewiesen, dass ein postnataler oder gar noch späterer Beginn einer Isoflavon-Einnahme bei Europäerinnen zu einem Schutz vor Brustkrebs führt, auch wenn ein solcher Schluss aufgrund von epidemiologischen Daten aus asiatischen Ländern verlockend ist. Wir befinden uns in einer Datenlage, die durchaus derjenigen gleicht, wie sie der Irrmeinung zugrunde lag, dass Multivitaminpräparaten generell eine schützende Wirkung zukommt – eine Meinung, die der Analyse der WHI-Daten nicht standhielt (siehe oben).

Aus dem gänzlichen Fehlen von Langzeit-Daten aus soliden Studien zu möglichen Alternativen zur HRT, wie zum Beispiel den Isoflavonen, darf aber auch nicht abgeleitet werden, dass diesen Alternativen keine Risiken innewohnen, und somit die Empfehlung, Isoflavone einzunehmen, harmlos sei. Das Fehlen von epidemiologischen Daten zu einer bestimmten Therapie war noch nie ein Beweis ihrer Unbedenklichkeit.

Dennoch stimme ich mit Rohr et al. [9] darin überein, dass Isoflavone aufgrund der vorliegenden Hinweise aus der Grundlagenforschung ein interessantes Potential besitzen. Bevor wir ihre systematische Anwendung in der Klinik empfehlen können, müssen wir aber nach denselben Kriterien, die wir auch nach den obigen Beispielen an Multivitamin-Präparate und eine Hormonersatzbehandlung anlegen, durch mehrjährige prospektive klinische Studien ihre Wirksamkeit und ihre Unbedenklichkeit sichern.

*Prof. Martin Birkhäuser*

*Präsident Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin (AGER)*

*Gartenstrasse 67*

*CH-4052 Basel*

*E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch*

#### Literatur :

1. Taking Vitamin Supplements To Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: Recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2003; 139: 1–76.
2. Morris CD, Carson S. Routine Vitamin Supplementation To Prevent Cardiovascular Disease: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003; 139: 56–70.
3. NIH State-of-the-Science Panel: National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Multivitamin/Mineral Supplements and Chronic Disease Prevention. *Ann Intern Med* 2006; 145: 364–71.
4. A Shenkin. Micronutrients in health and disease. *Postgrad Med J* 2006; 82: 559–67.
5. Neuhouser ML et al. Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women's Health Initiative cohorts. *Arch Intern Med* 2009; 169: 294–304.
6. Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA. Vitamin A Intake and Hip Fractures Among Postmenopausal Women. *JAMA* 2002; 287: 47–54.
7. Wald NJ, Oakley GP. Should folic acid fortification be mandatory? *Yes. BMJ* 2007; 334: 1252–4.
8. Giocannucci E. Expanding Roles of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 418–20.
9. Rohr UD, Metka M, Nadjafi C, Clementi W. Wirkungen von Isoflavonen beim Menschen – Überblick und Diskussion. *J Gynäkolog Endokrinol* 2008 (Schweiz); 8 (3): 22–31.
10. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF D, Barlow D, Burger H. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11:108–23.
11. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw J et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55: 103–15.
12. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647–57.
13. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC, Colditz GA. Unopposed Estrogen Therapy and the Risk of Invasive Breast Cancer *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027–32.
14. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 307–8.
15. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality Associated with Hormone Replacement Therapy in Younger and Older Women. A Metaanalysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791–804.
16. Elias SG, Peeters PH, Grobee DE, van Noord PA. The 1944–1945 Dutch famine and subsequent overall cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1981–5.
17. Omoto Y, Lathe R, Warner M, Gustafson JA. Early onset of puberty and early ovarian failure in CYP7B1 knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2814–9.



## Manque de données sur les effets de préparations de vitamines, d'hormones et d'isoflavones : conséquences pour la pratique

### 1. Multivitamines

Les carcinomes et les maladies cardio-vasculaires (MCV) sont les deux problèmes de santé les plus fréquents chez la femme âgée. Les MCV se placent au premier rang des causes de décès les plus fréquentes chez la femme, et l'ensemble de tous les carcinomes confondus au deuxième rang. Dans ce contexte, rappelons que 10 fois plus de femmes meurent d'une MCV que d'un cancer du sein.

Les médias ont régulièrement propagé l'opinion d'auteurs renommés (entre autres des lauréats du prix Nobel) qui ne sont toutefois pas forcément toujours compétents en la matière, selon laquelle le risque de telles maladies pourrait être réduit par la prise de fortes doses de vitamines et d'oligo-éléments. En particulier un manque de vitamines antioxydantes (vitamines A, C et E, bêta-carotène, acide folique) a été associé à des altérations des vaisseaux sanguins telles qu'elles sont observées typiquement dans les MCV. D'autres indices suggèrent que les vitamines pourraient réduire le risque de développer certains carcinomes. Bien que les nouvelles recommandations et directives ne soient pas en faveur d'une supplémentation systématique en multivitamines et multiminéraux [1–4], de nombreuses personnes pensent toujours que la prise régulière de tels suppléments réduira leur risque de développer une MCV ou un carcinome.

Que doit-on penser aujourd'hui de cette supposition ? Une publication récemment parue de la Women's Health Initiative (WHI) répond à cette question. Cette étude a examiné le rapport entre la prise de multivitamines et le risque de cancers, de MCV et de mortalité totale chez les femmes ménopausées [5]. Elle a inclus 161 808 participantes des études cliniques de la Women's Health Initiative (n = 68 132 dans 3 études se recoupant, examinant l'hormonothérapie, les modifications des habitudes alimentaires et l'apport de suppléments de calcium et de vitamine D) et d'une étude d'observation (n = 93 676). La durée médiane de suivi a été de 8,0 ans dans les études cliniques et 7,9 ans dans l'étude d'observation. 41,5 % des participantes au total utilisaient des suppléments multivitaminiques. Les carcinomes des organes suivants ont été documentés : sein (carcinome invasif), endomètre, côlon/rectum, rein, vessie, estomac, ovaire et poumon. Les maladies cardio-vasculaires (MCV) telles qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC) et thromboembolies veineuses ont été documentées également, de même que la mortalité totale. Les analyses multivariées corrigées n'ont révélé aucune relation entre la prise de multivitamines et le risque d'un quelconque carcinome examiné, d'infarctus du myocarde (hazard ratio [HR] 0,96 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % 0,89 à 1,03), d'AVC (HR 0,99 ; IC à 95 % 0,91 à 1,07) ou de mortalité totale (HR 1,02 ; IC à 95 % 0,97 à 1,07).

Par conséquent, les auteurs [5] ont conclu qu'au bout d'une durée médiane de suivi de 8,0 et de 7,9 ans respectivement dans les études cliniques prospectives et l'étude de cohortes de la WHI, la prise de préparations multivitaminiques n'a guère eu d'influence sur le risque de carcinomes fréquents, de cardiopathies coronariennes ou de mortalité totale. Ces nouvelles données bien établies montrent donc que les anciennes études sur les multivitamines et multiminéraux – dont les résultats étaient en partie contradictoires – semblent avoir souffert de problèmes de qualité. Rappelons encore ici que certaines vitamines peuvent même avoir des effets nocifs lorsqu'elles sont prises sans indication bien établie. Un régime prolongé avec de fortes doses de rétinol, par exemple, peut favoriser chez la femme le développement de fractures d'ostéoporose du col du fémur [6].

D'autre part, ces résultats ne permettent pas de conclure qu'une supplémentation ciblée de vitamines et d'oligoéléments dans le cadre d'une indication clairement établie est inutile. Dans certaines situations et pour des groupes d'âge définis, certains suppléments de vitamines ou d'oligoéléments sont parfaitement indiqués. C'est par exemple le cas pour l'acide folique chez les femmes en âge de procréer, pour lequel aucun effet indésirable [7] n'a été rapporté à ce jour. Nous savons aussi qu'il existe une forte prévalence de déficits en vitamine D dans les pays nordiques et que des suppléments de vitamine D sont alors indiqués. Les données suggérant que la vitamine D, en plus de son importance dans la prévention des fractures, joue également un rôle de plus en plus important pour d'autres problèmes de santé tels que faiblesse musculaire, insuffisance cardiaque et carcinomes (réduction des cancers du côlon et éventuellement des cancers du sein) sont écrasantes [8]. Par conséquent, même si le rôle de la vitamine D pour les complications cardio-vasculaires est encore controversé, on recommande aujourd'hui des suppléments de 800 UI de vitamine D3 par jour chez les hommes et les femmes à partir de 65 ans.



En résumé, on doit donc souligner que l'utilisation individualisée de certaines préparations de vitamines et d'oligoéléments peut être indiquée, mais que les données solides dont nous disposons aujourd'hui ne permettent pas de recommander un usage généralisé de suppléments multivitaminiques. Cela signifie que la prise de vitamines et d'oligoéléments en tant que suppléments alimentaires doit régulièrement être réexaminée et réévaluée.

## 2. Isoflavones et hormonothérapie après la ménopause

Des réflexions similaires doivent être faites pour la discussion des conséquences tardives éventuelles de différentes options thérapeutiques dans le traitement du syndrome climatérique, comme le montre la discussion de l'article de Rohr et al. [9] dans le présent numéro.

Alors que les données disponibles sur la durée de jusqu'à 7 ans d'une administration postménopausique d'hormones sont désormais assez claires, celles sur les conséquences possibles à long terme après un traitement hormonal sont en partie contradictoires. Ceci s'applique surtout au risque de cancer du sein. L'étude de la WHI permet de conclure [10] que le risque de cancer du sein n'augmente pas lors d'une durée de prise de 7 ans d'un traitement aux œstrogènes équinés conjugués (CEE) en monothérapie ou d'un traitement associant les CEE et l'acétate de médroxyprogestérone (THS) [11, 12], à condition que la patiente n'ait jamais suivi de traitement hormonal auparavant. Ceci est rassurant.

Mais il est fort douteux que les données de la WHI sur les CEE en monothérapie – montrant une réduction significative du risque de cancer du sein – puissent permettre de tirer des conclusions au sujet d'autres populations de patientes hors de la WHI : la population de la WHI s'est distinguée – entre autres particularités telles que l'âge moyen élevé au début du traitement – par un BMI moyen très élevé. Par conséquent, les participantes du bras d'étude traité par CEE en monothérapie avaient peut-être atteint déjà uniquement pour cette raison leur risque maximal de développer un cancer du sein. En tout cas, d'autres études peuvent confirmer l'absence d'une augmentation du risque de cancer du sein sous œstrogènes en monothérapie, mais non l'observation d'une réduction du risque comme dans le bras de la WHI sous œstrogènes en monothérapie. La Nurses' Health Study réalisée de façon très sérieuse n'a constaté aucune augmentation du risque sous œstrogènes seuls administrés jusqu'à 15 ans [13], mais elle n'a pas non plus enregistré de réduction du risque. Un traitement de plus de 15 ans aux CEE seuls est associé dans la Nurses' Health Study à une légère augmentation du risque de cancer du sein [13], restant dans le cadre de l'augmentation observée lors d'un retard d'un an du début spontané de la ménopause. Contrairement à la population de la WHI, celle de la Nurses' Health Study correspond en large mesure à la distribution de patientes telle que nous la rencontrons quotidiennement dans la pratique.

Toutes les données suggèrent que le risque de cancer du sein est influencé par la durée totale d'exposition aux stéroïdes endogènes et exogènes et qu'une administration à long terme de certaines associations œstroprogestatives pourrait entraîner une plus forte augmentation du risque qu'une administration correspondante d'œstrogènes seuls. Les données récentes suggèrent que dans un traitement associé (œstrogène et progestatif), un rôle co-déterminant doit être attribué au progestatif utilisé. Ce n'est qu'avec des traitements associant l'œstradiol et la progestérone ou associant la progestérone et certains progestatifs synthétiques rares que Fournier et al. ont observé un niveau de risque favorable similaire à celui sous œstradiol seul [14]. Ces données restent cependant encore à confirmer par une étude prospective randomisée. Ces facteurs dus aux progestatifs ne semblent jouer un rôle que lors d'une durée prolongée du traitement. Il est désormais établi que la mortalité totale baisse significativement sous THS et sous œstrogénothérapie dans le cadre des durées usuelles du traitement [15].

Étant donné que très peu d'études fiables de plus de 5 ans ont été effectuées sur l'hormonothérapie/œstrogénothérapie postménopausique et que les schémas thérapeutiques sont en partie très différents, les données disponibles aujourd'hui sur le risque de cancer du sein lors d'un traitement au long cours et lors d'une utilisation de certains progestatifs synthétiques restent contradictoires. Pour la clinique, il résulte de ces données insuffisantes que toute administration d'un THS (même aux œstrogènes seuls) à long terme (> 7 ans) exige une indication strictement établie. D'autre part, nos patientes peuvent être informées que d'après la WHI, le risque des femmes n'ayant encore jamais suivi de traitement hormonal auparavant n'est pas augmenté par un traitement de jusqu'à 7 ans, même avec un progestatif classique.

Les données épidémiologiques concernant le risque de cancer du sein sous isoflavones sont malheureusement encore beaucoup moins claires. Néanmoins, Rohr et al. suggèrent [9] qu'une consommation régulière d'isoflavones telle qu'elle est usuelle dans les pays asiatiques conformément aux habitudes alimentaires régionales pourrait prévenir le cancer du sein chez les Blanches également. La littérature à laquelle on se réfère pour étayer cette hypothèse ne contient cependant aucune étude prospective randomisée sur les isoflavones chez la femme. Elle repose sur une observation concernant des filles ayant subi une malnutrition en temps de guerre aux Pays-Bas, qui ont présenté plus tard dans la vie un risque fortement accru de cancer du sein [16], et sur une étude sur des souris knock-out [17]. C'est de ces données qu'on a déduit le manque d'un effet protecteur prépubertaire des œstrogènes pour le sein. Considérant en même temps le faible risque de cancer du sein au Japon, le lecteur pouvait obtenir l'impression que les filles prenant des isoflavones dès la prépuberté obtenaient ainsi une forte protection à vie contre le cancer du sein. Une telle conclusion est intéressante, mais elle me paraît hautement spéculative : aucune étude clinique n'a démontré qu'une prise d'isoflavones commencée en phase postnatale ou plus tard encore protège les Européennes contre le cancer du sein, même si une telle conclusion à partir des données épidémiologiques des pays asiatiques semble très séduisante. La fiabilité des données dont nous disposons est comparable à celle des données ayant conduit à la supposition erronée d'effets protecteurs généraux des suppléments multivitaminiques, supposition qui n'a pas résisté à l'analyse des données de la WHI (voir ci-dessus).

Le manque total de données à long terme provenant d'études sérieuses sur les alternatives possibles au TSH – par exemple sur les isoflavones – ne permet cependant pas non plus de conclure que ces alternatives ne comportent aucun risque et que la recommandation de prendre des isoflavones est automatiquement sans danger. L'absence de données épidémiologiques sur un traitement donné n'a encore jamais été une preuve d'innocuité.

Je suis toutefois d'accord avec Rohr et al. [9] pour dire que les isoflavones présentent un potentiel intéressant d'après les indices obtenus jusqu'à présent dans la recherche fondamentale. Avant de pouvoir recommander leur utilisation clinique systématique, nous devons cependant nous assurer de leur efficacité et de leur innocuité dans des études cliniques prospectives de plusieurs années, selon les mêmes critères que pour les préparations multivitaminiques et le traitement hormonal substitutif.

*Prof. Martin Birkhäuser*

*Président du Groupe de travail d'endocrinologie gynécologique et de médecine de reproduction  
(Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, AGER)*

*Gartenstrasse 67*

*CH-4052 Bâle*

*E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch*

## Références :

1. Taking Vitamin Supplements To Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: Recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003; 139: 1–76.
2. Morris CD, Carson S. Routine Vitamin Supplementation To Prevent Cardiovascular Disease: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003; 139: 56–70.
3. NIH State-of-the-Science Panel: National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Multivitamin/Mineral Supplements and Chronic Disease Prevention. *Ann Intern Med* 2006; 145: 364–71.
4. A Shenkin. Micronutrients in health and disease. *Postgrad Med J* 2006; 82: 559–67.
5. Neuhouser ML et al. Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women's Health Initiative cohorts. *Arch Intern Med* 2009; 169: 294–304.
6. Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA. Vitamin A Intake and Hip Fractures Among Postmenopausal Women. *JAMA* 2002; 287: 47–54.
7. Wald NJ, Oakley GP. Should folic acid fortification be mandatory? *Yes. BMJ* 2007; 334: 1252–4.
8. Giocannucci E. Expanding Roles of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 418–20.
9. Rohr UD, Metka M, Nadjafi C, Clementi W. Wirkungen von Isoflavonen beim Menschen – Überblick und Diskussion. *J Gynäkolog Endokrinol* 2008 (Schweiz); 8 (3): 22–31.
10. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF D, Barlow D, Burger H. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11:108–23.
11. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw J et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55: 103–15.
12. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647–57.
13. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC, Colditz GA. Unopposed Estrogen Therapy and the Risk of Invasive Breast Cancer *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027–32.
14. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 307–8.
15. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality Associated with Hormone Replacement Therapy in Younger and Older Women. A Metaanalysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791–804.
16. Elias SG, Peeters PH, Grobee DE, van Noord PA. The 1944–1945 Dutch famine and subsequent overall cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1981–5.
17. Omoto Y, Lathe R, Warner M, Gustafson JA. Early onset of puberty and early ovarian failure in CYP7B1 knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2814–9.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## 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](#)