

Brustkrebs & Hormontherapie 2010: Was darf nach der E3N-Studie als gesichert gelten?

Von Manuel.Hirmke

Erstellt 24 Jun 2010 - 06:27

Kürzlich sind in den Medien erneut alarmierende Berichte zur Gefährlichkeit der kombinierten Hormonersatztherapie (Östrogen+Gestagen = HET) und der Östrogenersatztherapie (Östrogene allein = EET) erschienen. Ein besonders einseitiges Bild zeichnete die Sendung „36,9“ der Télévision de la Suisse Romande (TSR) vom 2. September 2009, wo allein die möglichen Risiken betont wurden, ohne dass auf den Nutzen einer HET eingegangen wurde. Die Verunsicherung unserer Patientinnen ist entsprechend gross, da sie in der Regel keinen Zugang zur Fachliteratur haben und sich selber kein ausgewogenes Bild machen können. Risiko für die Diagnose eines Mammakarzinoms Inzidenz in der gesunden Bevölkerung Aufgrund des Alterungsprozesses, der Menopause und des individuellen Verhaltens besteht bei jeder Frau ein relevantes Grundrisiko, dass bei ihr die Diagnose eines Mammakarzinoms gestellt wird. In Europa erkranken von 1.000 Frauen statistisch gesehen innerhalb von 10 Jahren rund 30 Frauen (3%) an Brustkrebs. Diese Zahl variiert etwas von Land zu Land. Darin nicht berücksichtigt ist auch die Tatsache, dass das Erkrankungsrisiko, unabhängig von jeder Behandlung, mit zunehmendem Alter signifikant ansteigt. Das Erkrankungsrisiko zwischen 50 und 60 Jahren ist somit höher als im Alter von 30–50 Jahren. Diese basale altersabhängige Brustkrebsinzidenz wird durch zahlreiche ganz unterschiedliche Faktoren moduliert, von denen einige kausal und andere nur assoziiert sind. Neben familiärer Belastung erhöhen zum Beispiel eine späte erste Schwangerschaft, regelmässiger Alkoholkonsum¹ oder Übergewicht^{2, 3} das Brustkrebsrisiko (Tab. 1). Alle drei Faktoren nahmen in der Schweiz gemäss den Daten des Bundesamtes für Statistik in den letzten Jahren zu, sodass allein dadurch ohne jede Hormontherapie das Brustkrebsrisiko ansteigen muss. Insgesamt steigt die Brustkrebsrate in Europa seit 2004

Risikofaktoren für den Brustkrebs	
Risikofaktoren	Relatives Risiko
Erste Schwangerschaft >30 Jahre	1,48
BMI >35 vor der Menopause	0,70
BMI >30 nach der Menopause	1,48
Alkoholeinnahme von mehr als 3 Einheiten pro Tag	1,38
Hohe Einnahme saturierter Fette	2,00
Späte Menopause (5 Jahre)	1,14
Verzehr von ¼ Grapefruit pro Tag	1,20
Einnahme einer Östrogenmonotherapie (bis 7,1 Jahre)	0,80 (0,62–1,04)*
Einnahme einer kombinierten HET (bis 5,6 Jahre)	1,02 (0,77–1,36)**

Tab. 1: BMI = Body-Mass-Index; HET = Hormonersatztherapie. Daten zum Teil von: * WHI, CEE-Monotherapy; HR (95% Vertrauensintervall).¹¹ ** WHI, HRT, without prior HRT; HR (95% Vertrauensintervall)¹²

auf Basis von Auswertungen für 25 EU-Länder eher weiter an.⁴ Damit hängt auch bei jeder Studie über den Einfluss der HRT auf das Brustkrebsrisiko das Ergebnis nicht nur von der Dauer und der Dosierung einer Hormongabe, sondern auch vom Anteil der Frauen mit Übergewicht oder Adipositas ab.^{2, 3, 5–8} **Risiko für die Diagnose eines Mammakarzinoms unter HET/EET** Sexualsteroid sind keine Karzinogene, sie können aber das Wachstum von hormonabhängigen Tumoren beeinflussen.^{9, 10} Gestagene verstärken die östrogenabhängige Proliferation des Brustdrüsengewebes. Das Brustkrebsrisiko wird durch die totale Dauer einer Einwirkung von sowohl endogenen als auch exogenen Östrogenen und Gestagenen beeinflusst. Dabei spielen einerseits die Therapiedauer und die Hormondosis, andererseits der BMI eine mitentscheidende Rolle. Behandlungsdauer und Hormondosis Bei einer Hormongabe über eine kurze bis mittlere Dauer findet sich nach den Resultaten der WHI-Studie bei einer Monotherapie mit Östrogenen (EET) mit einer Beobachtungszeit von 7,1 Jahren¹¹ und einer kombinierten Hormonersatztherapie (HET) mit einer Beobachtungszeit von 5,6 Jahren¹² kein signifikanter Anstieg der Erkrankungshäufigkeit (Tab. 1). Durch eine länger dauernde HET (10 Jahre) steigt unter einer klassischen Dosierung das Brustkrebsrisiko zusätzlich zum Basisrisiko leicht an (+0,8% oder 8 zusätzliche Erkrankungen auf 1.000 Frauen).² Bei einer alleinigen Östrogengabe (EET) beginnt der zunächst nicht signifikante Anstieg ab einer Behandlungsdauer von 15 Jahren (RR 1,18; 95% CI: 0,95–1,48).¹³ Der Anstieg des Risikos für eine Entdeckung eines Mammakarzinoms unter einer kombinierten HET von ca. 10 Jahren ist somit dem Risikoanstieg vergleichbar, wie er bei früher Menarche (vor dem Alter von 11 Jahren), Nulliparität, später erster Schwangerschaft (nach 35 Jahren), später Menopause, Übergewicht (RR BMI 25–30: 1,2)^{2, 3} oder regelmässigem Alkoholkonsum von >20g/Tag (RR 1,2)¹ beobachtet wird; nämlich +0,6% oder 6 zusätzliche Erkrankungen auf 1.000

Frauen. Die Diagnose kann durch eine hohe mammografische Dichte erschwert oder verzögert werden, da sie die Sensitivität der mammografischen Diagnose beeinträchtigen kann. Die verschiedenen Verabreichungsformen einer HET (Östrogenmonotherapie, sequenzielle HET oder kontinuierlich kombinierte HET) führen zu einer unterschiedlichen Häufigkeit einer erhöhten mammografischen Dichte (entsprechend ca. 5%, 15% respektive 30% der behandelten Frauen). Die ultraniedrig dosierte HET (0,5mg orales 17-beta-Östradiol kombiniert mit 0,1mg Norethis-teronazetat pro Tag oder 14µg transdermales 17-beta-Östradiol pro Tag) induziert keine Zunahme der mammografischen Dichte.¹⁴ Es gibt aber keine Daten, die für einen Kausalzusammenhang zwischen einem durch eine HET ausgelösten Anstieg der mammografischen Dichte und dem Brustkrebsrisiko sprechen. Im Widerspruch zu den Daten zu HET/EET aus der grössten randomisierten kontrollierten Studie (RCT), der WHI-Studie, und der grössten prospektiven Beobachtungsstudie, der Nurses' Health Study, stehen die kürzlich publizierten Resultate der E3N-Studie von Fournier et al,¹⁵ nach denen sich bei frühem Beginn einer HET auch bei kurzer Behandlungsdauer das Risiko erhöht. Allerdings sind einerseits die Daten, welche diese Annahme untermauern sollten, statistisch nicht signifikant, andererseits war für die Aufnahme in die Studie ein vorheriger Gebrauch einer HET gestattet, sodass aus der Fournier-Studie ohne allfällige Bestätigung durch ein RCT keine Schlüsse für die tägliche Praxis gezogen werden dürfen. **Brustkrebsmortalität unter HET** Für die WHI-Studie liegen noch keine Daten zur Mortalität bei Karzinomkrankungen vor, doch steigt bei Frauen mit Beginn der Hormoneinnahme zwischen 50 und 60 Jahren oder innert 10 Jahren nach der Menopause die Gesamtmortalität nicht an, wie sie bei einem Anstieg der **Mammakarzinom-Sterblichkeit** eigentlich müsste (Tab. 2).¹⁶ Eine kürzliche Metaanalyse bestätigt den fehlenden Anstieg der Gesamtmortalität bei jüngeren postmenopausalen Frauen unter HET und zeigt sogar einen Abfall (Abb.).¹⁷ Auch in Studien mit geringer Zunahme der Inzidenz von Brustkrebsdiagnosen unter Langzeitbehandlung mit Östrogenen allein oder mit einer Östrogen/Gestagen-Kombination fand sich keine erhöhte Mortalität (Tab. 3).¹⁸⁻²⁴

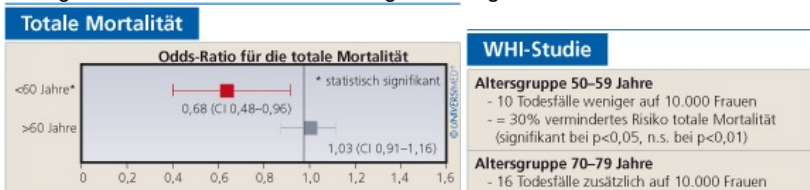


Abb.: Totale Mortalität im Zusammenhang mit Hormonbehandlung bei jüngeren und älteren Frauen. Metaanalyse von 23 Studien mit 39.049 Teilnehmerinnen, beobachtet über 191.340 Patiententjahre; nach Salpeter et al¹⁷

Tab. 2: WHI-Studie: Gesamtmortalität unter CEE/CEE+MPA. Kombinierte Analyse beider Studien-Arme (CEE vs. Placebo/CEE+MPA vs. Placebo)¹⁶

Mortalität bei Brustkrebs unter HET

Studie	HRT oder ERT	keine HRT/ERT	Rel. Risiko	95% CI
	Anzahl Todesfälle durch Mamma-CA			
WHI 2002	3 (0,01%)	2 (<0,01%)	NA	NA
Persson et al 1996	102	NA	0,5	0,4-0,6
Nurses' Health Study 1997	85	246	0,76	0,56-1,02
Willis et al 1996	585	884	0,84	0,75-0,94

NA = nicht untersucht

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, JAMA 2002; 288: 321-333
 Persson J et al, Int J Cancer 1996; 67: 327-332
 Grodstein F et al, N Engl J Med 1997; 336: 1769-75
 Willis D et al, Cancer Causes & Control 1996; 7: 449-457

Tab. 3

Brustkrebsinzidenz seit 2002 Der Verlauf der

Brustkrebsinzidenz seit 2002 (Abbruch der WHI-Studie) ist äusserst widersprüchlich und wahrscheinlich multifaktoriell bedingt, sodass sich kein isolierter Kausalzusammenhang mit dem allgemeinen Rückgang der HET-Einnahme seit 2002 ableiten lässt. In einigen (aber nicht allen) Staaten der USA wurde ein Rückgang der Inzidenz gefunden, der allerdings bereits vor 2002 einsetzte.^{25, 26, 27} Ein Vergleich zwischen den USA und Europa ergibt jedoch stark differierende Daten.^{4, 28} In einigen Ländern wie Finnland, England oder Norwegen^{4, 29} fand sich im gleichen Zeitraum jedoch kein Abfall der Inzidenz an Brustkrebs trotz vergleichbarem Rückgang der HET. Andererseits findet sich in England bereits nach 1999 ein Rückgang bei der Inzidenz der Brustkrebsdiagnosen, also einige Jahre bevor die Resultate der WHI bekannt wurden. Dieser Rückgang der Inzidenz ist nach R. Farmer²⁹ mit den in den Jahren zuvor eingeführten besseren Screeningprogrammen verbunden. Auch in den USA bleiben nach Kurian et al²⁶ signifikante Zweifel am hypothetischen Zusammenhang zwischen Rückgang von HET und Rückgang von Brustkrebs bestehen. Andere mögliche Erklärungen für diesen Rückgang sind eine verminderte Adhärenz gegenüber mammografischen Screeningprogrammen nach Absetzen der HET und somit eine verzögerte Diagnostik,^{28, 30, 31} eine Verschiebung von invasiven Karzinomen zu duktalem Karzinomen in situ als ein Erfolg von lang andauerndem mammografischem Screening,³² eine andere Lebensführung seit zirka 15-29 Jahren mit Abnahme der Prävalenz von bestimmten Risikofaktoren³³ oder eine Zunahme bei der Einnahme risikosenkender SERMs wie Tamoxifen oder Raloxifen.³⁴ Die Verknüpfung von Brustkrebsrisiko mit jedem dieser Faktoren (inklusive HET) wird kontrovers diskutiert. Es ist auch nicht gesagt, dass sich dieser Trend einer Abnahme des Brustkrebsrisikos in bestimmten Gebieten der USA und Europas auch langfristig bestätigt. **Einfluss der Gestagene** Ob alle Gestagene mit einer Zunahme des Brustkrebsrisikos verbunden sind, ist auch nach der Publikation der E3N-Daten unklar. Unterschiede zwischen den verschiedenen Gestagenen bzw. auch zwischen deren Applikationsformen hinsichtlich ihres Einflusses auf das Mammakarzinomrisiko sind nicht bewiesen. Bisher gibt es zu möglichen Unterschieden nur sehr wenige Hinweise aus Beobachtungsstudien,³⁵⁻³⁹ randomisierte prospektive Vergleichsstudien gibt es keine. Nachdem frühere Publikationen der E3N-Studie einen günstigeren Effekt von Progesteron und Dydrogesteron postuliert hatten (Fournier et al 2008, Fournier et al 2005), konnte diese Annahme in einer kürzlich

veröffentlichten Arbeit derselben Gruppe für eine Anwendungsdauer von >5 Jahren nicht mehr aufrechterhalten werden (Fournier et al 2009).¹⁵ Auch ist in dieser letzten Studie die Anzahl der eingeschlossenen Fälle zu gering, um eine zuverlässige Aussage zu den in der Schweiz häufig gebrauchten Gestagenen Norethisteronazetat (NETA) und Medroxyprogesteronazetat (MPA) zu gestatten, insbesondere da finnische Daten über 7 Jahre unter kontinuierlich kombinierter Gabe von Östradiol+MPA im Vergleich zur finnischen Normalbevölkerung keinen Anstieg der Inzidenz von Mammakarzinomen zeigten.⁴⁰ Dies stimmt mit den Daten aus der WHI-Studie mit einer Anwendung von bis zu 5,6 Jahren und der Nurses' Health Study überein. **Schlussfolgerung** Die Hauptindikationen für eine HET sind die Bekämpfung der klimakterischen Symptome und die Erhaltung einer guten Lebensqualität. Junge postmenopausale Frauen, welche erstmals eine EET oder HET beginnen, können somit darüber informiert werden, dass nach den Daten aus der WHI das Brustkrebsrisiko in den ersten 5,6 (HET) resp. sieben (EET) Jahren einer Hormoneinnahme nicht ansteigt.^{11, 12} Bis zu einer Therapiedauer von 5 Jahren scheint die Wahl des Gestagens für das Brustkrebsrisiko nicht entscheidend zu sein. Da nur sehr wenige solide HET-Studien über eine Dauer von mehr als 5 Jahren durchgeführt wurden und da sich die dabei verwendeten Therapieschemata zum Teil stark unterscheiden, sind die heute vorliegenden Daten zur Langzeitanwendung einer HRT und zur Bedeutung der Gestagene widersprüchlich. Auch unter dem Aspekt der Wirkung auf die Brust sollte eine HET mit der niedrigsten wirksamen Dosis begonnen und erst wenn nötig gesteigert werden.⁴¹ Für die Klinik folgt daraus, dass jede Langzeitgabe (>5 Jahre) von Hormonen, auch einer Östrogenmonotherapie,¹³ einer klaren Indikation und einer individuellen Nutzen-Risiko-Analyse⁴¹ bedarf und dass alle Frauen unter HRT, ob mit oder ohne Gestagenzusatz, über die mögliche Risikoerhöhung aufgeklärt werden müssen. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn eine Langzeitbehandlung so lange fortgeführt werden muss, bis auch die altersbedingten Risiken (neben Brustkrebs auch koronare Herzkrankheiten und zerebrovaskuläre Insulte) ansteigen. Auf der Basis der WHI-Daten liegt die Erhöhung des Risikos für Brustkrebs durch eine HET jedoch im Promillebereich und ist damit wesentlich geringer als bei Vorliegen anderer Risikofaktoren, insbesondere der Adipositas. Referenzen: ¹ Zhang SM et al, *Am J Epidemiol* 2007 Mar 15; 165(6): 667-76 ² Lahmann PH et al, *Int J Cancer* 2003; 103: 246-52 ³ Morimoto LM et al, *Cancer Causes & Control* 2002; 13: 741-51 ⁴ Mueck AO et al, *Frauenarzt* 2007; 48: 812-17 ⁵ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer et al, *Lancet* 1997; 350: 1047-59 ⁶ Schairer C et al, *JAMA* 2000; 283: 485-91 ⁷ Kuhl H, *Maturitas* 2005; 51: 83-97 ⁸ Kuhl H et al, *Frauenarzt* 2008b; 49: 1033-4 ⁹ Berry DA et al, *J Nat Cancer Inst* 2007; 99: 1139-41 ¹⁰ Verkoijen HM et al, *Maturitas* 2009. Epub ahead of Print ¹¹ Stefanick ML et al, *JAMA* 2006; 295: 1647-57 ¹² Anderson GL et al, *Maturitas* 2006; 55(2): 103-15 ¹³ Chen WY et al, *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027-32 ¹⁴ Lundström E et al, *Climacteric* 2007; 10: 249-56 ¹⁵ Fournier A et al, *J Clin Oncol* 2009; 27: 5138-43 ¹⁶ Rossouw JE et al, *JAMA* 2007; 297: 1465-77 ¹⁷ Salpeter SR et al, *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804 ¹⁸ Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, *JAMA* 2002; 288: 321-33 ¹⁹ Persson I et al, *Int J Cancer* 1996; 67(3): 327-32 ²⁰ Grodstein F et al, *NEJM* 1997; 336: 1769-75 ²¹ Willis DB et al, *Cancer Causes & Control* 1996; 7: 447-457 ²² Bush TL et al, *Obstet Gynecol* 2001; 98(3): 498-508. Review ²³ Schuetz F et al, *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 342.e1-342.e9. ²⁴ DiSaia P et al, *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 541-5 ²⁵ Hausauer AK et al, *BMC Medicine* 2009; 7: 31-42 ²⁶ Kurian AW et al, *Current Oncology Reports* 2009; 11: 21-8 ²⁷ Ravdin PM et al, *N Engl J Med* 2007; 356: 1670-4 ²⁸ Clarke CA et al, *Cancer Causes Control* 2007; 18: 847-52 ²⁹ Farmer R, Mitteilung EMAS-Kongress 2009, London, in press ³⁰ Use of mammograms among women aged > or = 40 years – United States, 2000–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 49-51 ³¹ Li CI et al, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2773-80 ³² Cady B et al, *N Engl J Med* 2007; 357: 511 ³³ Patani N et al, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 742 ³⁴ Kerlikowske K et al, *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1335-9 ³⁵ de Lignieres B et al, *Climacteric* 2002; 5: 332-40 ³⁶ Fournier A et al, *Res Treat* 2008; 107: 103-111 ³⁷ Fournier A et al, *Int J Cancer* 2005; 114: 448-454 ³⁸ Lyytinen et al, *Obstet Gynecol* 2009; 113: 65-73 ³⁹ Opatrny L et al, *Br J Obstet Gynecol (BJOG)* 2008; 115: 169-75 ⁴⁰ Heikkinen J et al, *J Br Menopause Soc* 2004; 10(3): 95-102, Erratum in: *J Br Menopause Soc.*



M. Birkhäuser

2004 Dec; 10(4): 168 ⁴¹ Birkhäuser MH et al, *Climacteric* 2008; 11: 108-123 **Autor:** Prof. emer. Dr. med. Martin Birkhäuser, Universitäts-Frauenklinik Bern **Korrespondenzadresse:** Prof. Martin Birkhäuser, Gartenstrasse 67, 4052 Basel, martin.birkhaeuser@balcab.ch

Weitersagen heißt
Unterstützen!

