

GEMEINSAME STELLUNGNAHME VON BVF UND DGGG

# HRT und Brustkrebs

**Die im August 2003 veröffentlichten ersten Ergebnisse der Million Women Study (MWS) führen im Kontext mit weiteren in jüngster Zeit veröffentlichten Studien (HERS, WHI) zur Fortsetzung der kontroversen Diskussionen über Nutzen und Risiken der Hormonersatztherapie (HRT). Im Zentrum der Diskussion steht eine mögliche Zunahme von Brustkrebserkrankungen unter HRT. In der folgenden Stellungnahme beleuchtet die AG Hormone des BVF die Problematik unter kritischer Würdigung neuer Studienergebnisse und erläutert die Konsequenzen für die tägliche Praxis.**

Um in wichtigen medizinischen Fragen möglichst gut belegbare Aussagen machen zu können, werden unterschiedliche epidemiologische Instrumente eingesetzt. Für die vorliegende Fragestellung von besonderer Bedeutung sind Reanalysen früherer Studien (Collaborative Group on Breast Cancer, Lancet 1997; 2), neue randomisierte prospektive Untersuchungen (HERS, WHI) und nicht randomisierte Beobachtungsstudien (MWS; 1).

Im Rahmen der MWS wurde in England zwischen 1996 und 2001 zusammen mit der Einladung, an dem landesweiten Brustkrebs-Screening-Programm teilzunehmen, ein Fragebogen zu bestimmten Risikofaktoren und zur Hormonersatztherapie verschickt. 828.923 Frauen im Alter von 50–64 Jahren (Mittel 55,9 Jahre) wurden in die jetzige Analyse einbezogen. 50 % gaben an, jemals Hormone eingenommen zu haben, 33 % nahmen zum Zeitpunkt der Befragung Hormone ein und taten dies im Durchschnitt seit 5,8 Jahren.

Während einer mittleren Beobachtungszeit von 2,6 Jahren nach Ausfüllen des Fragebogens wurden 9.364 invasive Mammakarzinome entdeckt. Innerhalb von 4,1 Jahren mussten 637 Todesfälle infolge eines Mammakarzinoms registriert werden. Die Diagnose eines Mammakarzinoms wurde im Mittel 1,2 Jahre nach Erhebung des Fragebogens gestellt.

Für aktuelle Anwenderinnen einer HRT betrug das relative Brustkrebsri-

siko 1,66 (95 % CI 1,58–1,75), wobei das RR für Östrogene bei 1,30 (1,21–1,40) und für die Kombination mit Gestagenen bei 2,0 (1,21–1,40) lag. Auch für Tibolon ergab sich mit einem RR von 1,45 (1,25–1,68) ein gesteigertes Risiko. Das Risiko, an einem Mammakarzinom zu sterben, war 1,22 (1,0–1,48,  $p=0,05$ , grenzwertig signifikant). Der einzige Faktor, der laut Studie das Risiko beeinflusste (erhöhte), war ein BMI von  $<25 \text{ kg/m}^2$ , wobei weitere spezifische Angaben hierzu fehlen.

Für den früheren Gebrauch einer HRT bzw. nach Absetzen wurden bereits nach Ablauf eines Jahres keine Risikoerhöhungen festgestellt.

## Bewertung

Beobachtungsstudien können eo ipso keine Kausalzusammenhänge belegen, insbesondere nicht bei so genannten schwachen Assoziationen (z.B.  $RR < 2$ ). Sie können lediglich Thesen generieren, die sich einer Plausibilitätsprüfung anhand bestehender Erkenntnisse stellen müssen, um dann akzeptiert oder verworfen zu werden. Wenn keine ausreichenden Erkenntnisse für die Plausibilitätskontrolle vorhanden sind, muss anhand von klinischen Experimenten (z.B. prospektiv randomisierte Studien) überprüft werden, ob die generierten Thesen Bestand haben können oder nicht.

Bei der MWS handelt es sich hinsichtlich der Zahl der Teilnehmerin-

nen um die bisher größte Beobachtungsstudie über den Zusammenhang zwischen Hormonbehandlung und Brustkrebs. Bei den im August publizierten Daten handelt es sich um erste Ergebnisse dieser Studie. Die Autoren räumen ein, dass nur aus einem Teil der Zentren aktuelle Daten in die Auswertung eingeflossen sind.

Das Design der Studie macht sie empfindlich für Selektionsbias gegenüber verschiedenen Parametern. Grundsätzlich bedarf sie daher einer kritischen Betrachtung. In der Studie festgestellte signifikante Assoziationen, z.B. ein höheres Mammakarzinomrisiko für prämenopausale Frauen als für postmenopausale Frauen, sind sicher falsch (s. unten).

## Die Ergebnisse im Einzelnen

Im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien wurde in der MWS bei Frauen, die zur Zeit der Rekrutierung (Ausfüllen des Fragebogens) Hormone einnahmen, häufiger ein Mammakarzinom nachgewiesen als bei Frauen, die noch nie oder nur in der Vergangenheit eine HRT bekommen hatten. Ebenfalls in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen zeigten sich bei kombinierter Einnahme von Östrogenen und Gestagenen gegenüber alleiniger Östrogeneinnahme mehr Karzinome der Brust. Allerdings steht die Risikoerhöhung bereits nach einem Jahr bei kombinierter Gabe in Widerspruch zu den Ergebnissen randomisierter prospektiver Doppelblindstudien sowie der großen Reanalyse von 1997. Ein signifikanter Anstieg der Mammakarzinom-Inzidenz bereits nach weniger als zwölf Behandlungsmonaten, wie in dieser neuen Studie gefunden, ist tumorbiologisch nicht plausibel bzw. könnte nur an einer Wachstumsbeeinflussung eines bereits präexistenten Karzinoms liegen. Ebenso wenig mit bestehenden tumorbiologischen Modellen zu Karzinomentstehung und -wachstum vereinbar ist, dass sich das Risiko bereits ein Jahr nach Absetzen der HRT wieder normalisieren soll.

Die berichtete Risikoerhöhung mit Tibolon ist unerwartet. Die Brustkrebsinzidenz unter Tibolon wurde in Phase-III- und Phase-IV Studien an 4.537 Probandinnen untersucht. Die Inzidenz bei Tibolon-behandelten Frauen betrug 1,59 je 1.000 Frauenjahre im Vergleich zu 3,15 in der Placebogruppe (nicht signifikant). Die Daten der MWS stehen im Gegensatz hierzu. Obwohl die Autoren versichern, dass sich die Anwenderinnen von Tibolon nicht von anderen HRT-Anwenderinnen unterscheiden, lässt die bekannte Verschreibungspraxis annehmen, dass ein von der Studie nicht erkannter Selektionsbias aufgrund der persönlichen Risikoeinschätzung der verordnenden Ärzte vorlag.

Die in der MWS gefundene erhöhte Mortalität an Mammakarzinom, von grenzwertiger Signifikanz ( $p=0,05$ ), steht im Widerspruch zu den meisten vorherigen Studien, die z.T. wesentlich größere Zahlen aufweisen.

Für perimenopausale und postmenopausale Frauen, die nie eine HRT angewendet hatten, findet die MWS ein statistisch signifikant geringeres Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, als für prämenopausale Frauen. Auch dieser Befund steht im Widerspruch zu dem sehr gut belegten Anstieg der Mammakarzinom-Inzidenz mit zunehmenden Alter und macht deutlich, wie wichtig die Plausibilitätsprüfung bei den Ergebnissen dieser Studie ist.

Die Autoren der MWS-Studie schätzen, dass die Anwendung der HRT für ca. 20.000 Brustkrebsfälle im Zeitraum der vergangenen zehn Jahre in England verantwortlich sei. Diese Schätzung beruht auf einer Reihe von Annahmen, so z.B. dass 25 % der Frauen zwischen 50 und 64 Jahren während der vergangenen zehn Jahre HRT verwendet hätten. Unterstellt man, dass diese Schätzung, insbesondere was die Dauer der Anwendung einer HRT betrifft, zu hoch gegriffen ist, so würde sich das Kausalitätsverhältnis deutlich zugunsten anderer Ursachen verschieben. Die

Autoren verlassen mit ihrer Spekulation bedauerlicherweise den Boden fundierter wissenschaftlicher Arbeit, in dem sie unzulässigerweise für die beobachtete Assoziation eine Kausalität annehmen. Ähnliche und in gleicher Weise spekulative Daten schätzen, dass die postmenopausale Adipositas im gleichen Zeitraum 50.000 Brustkrebsfälle verursacht hat und der mäßige Gebrauch von Alkohol ca. 16.000 Fälle.

#### ■ Weitere methodische Probleme:

■ Im Zuge der Rekrutierung erfolgte nur eine einmalige Datenerhebung, die dann in einer Stichprobe für nur 1,1 % der rekrutierten Frauen überprüft wurde.

■ Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie, bei der nicht geklärt ist, ob nicht ein Selektionsfehler (z.B. zusätzliche Mammographien bevorzugt von Risikopatientinnen) eine Rolle spielt. In der Studie werden die bei der Screening-Untersuchung (Mammographie) und später (im Intervall vor der nächsten Screening-Mammographie) entdeckten Mammakarzinome zusammengefasst. Es werden keine differenzierten Analysen präsentiert, aus denen man entnehmen kann, wie viele der Karzinome bei der durch Bias weniger störbaren Screening-Untersuchung entdeckt wurden und wie viele im Intervall (z.B. durch zusätzliche Mammographien wegen Hormoneinnahme!).

■ Die Studie ist eher eine Querschnittsuntersuchung als prospektiv. Dadurch sind Aussagen zur Dauer der Therapie ungenau. Insbesondere kann die Kurzzeitbehandlung (z.B. 1–2 Jahre) nicht beurteilt werden.

### Konsequenzen aus den Studienergebnissen für die tägliche Praxis

Die Ergebnisse der MWS können, nicht zuletzt aufgrund der verschiedenen offensichtlichen Schwächen dieser Studie, nicht isoliert betrachtet wer-

den. Im Kontext der anderen vorliegenden Studienergebnisse verändern die Ergebnisse der MWS im Wesentlichen nicht unseren Kenntnisstand hinsichtlich des Risikos für die Entdeckung von Brustkrebs unter HRT. Das Risiko einer Brustkrebsdiagnose für Frauen, die seit zehn Jahren oder mehr eine HRT anwenden (höchste Risikogruppe), liegt etwa in der gleichen Größenordnung wie das Risiko bei natürlich verspätetem Eintritt der Menopause oder auch bei regelmäßigem Alkoholkonsum. Das Risiko einer Brustkrebsdiagnose bei Übergewicht liegt höher als das Risiko durch HRT.

#### ■ Indikationsstellung

Eine HRT sollte nur bei gegebener Indikation erfolgen. Die Indikation zu einer HRT orientiert sich an den Beschwerden und individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frau. Sie hat sich aufgrund der nun vorhandenen Evidenz aus epidemiologischen Studien nicht geändert.

#### ■ Patientenaufklärung

Es sollte erläutert werden, dass Hormone keinen Brustkrebs verursachen. Vorhandene Brustkrebszellen können jedoch stimuliert werden. Die Größenordnung des Risikos sollte im Kontext mit anderen bekannten Risikofaktoren erklärt werden.

#### ■ Präparatwahl

Ein Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen (Blutungen, thromboembolische Ereignisse, eventuell Mammakarzinom) besteht bei allen systemisch wirksamen Hormonpräparaten. Bei Kombination mit Gestagenen ist das Risiko für ein Mammakarzinom möglicherweise höher, vermutlich unabhängig vom verwendeten Gestagen.

#### ■ Dosis

Ob eine Dosisabhängigkeit des Risikos vorhanden ist, kann zur Zeit nicht beantwortet werden. Die Empfehlung, die niedrigste Östrogendosis zu verwenden, die ausreicht, um menopausale Symptome zu behandeln, ist in Analogie zu den früheren Befunden

mit hoch dosierten Kontrazeptiva zu sehen. Die Dosisreduktion für Ethinyl-estradiol war mit einer Reduzierung des Risikos für thromboembolische Ereignisse verbunden. Es erscheint sinnvoll, die geringst mögliche Gestagendosis einzusetzen, die den gewünschten endometrialen Effekt erzielt (regelmäßige Entzugsblutungen bzw. Endometriumatrophie).

#### ■ Dauer

Für eine indizierte HRT gibt es keine zeitliche Begrenzung. Ein Anstieg des Brustkrebsrisikos mit zunehmender Dauer der Einnahme erscheint plausibel. Bei bis zu vierjähriger Behandlungsdauer bleibt ein Risiko unwahrscheinlich, ist jedoch nicht auszuschließen. Deshalb sollte die bewusste Entscheidung der Frau, eine HRT durchzuführen, jährlich re-evaluiert werden (Änderung der Bedürfnisse und gesundheitlichen Situation der Patientin). Regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen mit Mammographie und Sonographie erscheinen für postmenopausale Frauen mit und ohne HRT sinnvoll.

An den Empfehlungen der DGGG und des BVF aus dem Jahre 2003 (3) hat sich durch die aktuelle Studienlage nichts geändert:

■ Eine HT im Klimakterium und in der Postmenopause darf nur bei bestehender zugelassener Indikation eingesetzt werden.

■ Eine Nutzen-Risiko-Abwägung und Entscheidung zur Therapie muss gemeinsam mit der Rat suchenden Frau erfolgen. Diese muss jährlich überprüft werden.

■ Die HT ist die wirksamste medikamentöse Behandlungsform vasomotorischer Symptome. Damit assoziierte klimakterische Symptome können verbessert werden.

■ Die vaginale, orale oder parenterale Gabe von Östrogenen ist zur Therapie und Prophylaxe der Urogenitalatrophie geeignet.

■ Bei nichthysterektomierten Frauen muss die systemische Östrogen-therapie mit einer ausreichend langen Gabe von Gestagenen (mindestens 10 Tage pro Monat) in suffizienter Dosierung kombiniert werden.

■ Hysterektomierte Frauen sollten nur eine Monotherapie mit Östrogenen erhalten.

■ Die Östrogendosis sollte so niedrig wie möglich gewählt werden.

■ Derzeit besteht keine ausreichende Evidenz für die Bevorzugung bestimmter für die HT zugelassener Östrogene oder Gestagene bzw. ihrer unterschiedlichen Darreichungsformen.

■ Die HT ist zur Prävention der Osteoporose und osteoporosebedingter Frakturen geeignet. Dazu wäre allerdings eine Langzeitanwendung erforderlich, die mit potenziellen Risiken verbunden ist.

■ Die HT ist nicht zur Primär- bzw. Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit und des Schlaganfalls geeignet.

### Schlussbetrachtung

Die Bewertung der HRT ist zu einer Glaubensdiskussion geworden. Anstelle einer objektiven Datenevaluation wird eine emotionale Debatte geführt, die sich häufig an selektierten Einzelergebnissen festmacht. Dabei ist die Vehemenz, mit der die (Negativ-)Argumente insbesondere in den Massenmedien vorgetragen werden, häufig umgekehrt proportional zur wissenschaftlichen Validität und Relevanz. Dies ist abzulehnen, da eine unzumutbare Verunsicherung der Rat suchenden Frauen entsteht. Wesentliche Aufgabe für die zukünftige Bewertung und Anwendung einer HRT wird die individuelle Risikoevaluation sein, die alle zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen und klinischen Erkenntnisse erfasst und eine vor-

dringliche Aufgabe des Frauenarztes bleibt.

### Literatur

1. Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement in the Million Women Study. *Lancet* 362 (2003) 419–427.
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 350 (1997) 1047–1059.
3. Beckmann M.W, Braendle W, Brucker C et al.: Konsensus-Empfehlungen zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause. *Frauenarzt* 44 (2003) 138–141.

### AG Hormone des BVF

- Prof. Dr. Hans-Joachim Ahrendt, Magdeburg
- Prof. Dr. Cosima Brucker, Ulm
- PD Dr. Dolores Foth, Köln
- Prof. Dr. Gunter Göretzlehner, Rostock
- Dr. Werner Harlfinger, Mainz
- PD Dr. Ulrich Karck, Stuttgart
- Dr. Klaus König, Steinbach
- Dr. Armin Malter, Merzig
- PD Dr. Alfred O. Mueck, Tübingen
- Dr. Manfred Steiner, Ihringen, Präsident des BVF
- Prof. Dr. Alexander T. Teichmann, Aschaffenburg

### DGGG

- Prof. Dr. Klaus Diedrich, Lübeck, Präsident der DGGG
- Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg, Vorsitzender der Konsensuskommission Hormonbehandlung
- Prof. Dr. Thomas Rabe, Heidelberg, Präsident der DGGEF

## Endlich anders: Empfängnisverhütung im Jahre 2003.

Das können Ihre Patientinnen jetzt vergessen: Die taggenaue Einnahme der

Pille. Das unsichere Gefühl nach einem „Aussetzer“. Die fragliche Wirkung bei Magen- und Darmproblemen und dem damit notwendigen Einsatz eines zusätzlichen Verhütungsmittels.

### Neu: das Verhütungspflaster.

Mit Evra® hat Janssen-Cilag das erste transdermale System zur Empfängnisverhütung entwickelt. Eine ungezwungene Verhütungsmethode, die Ihren Patientinnen alle Vorteile der Pille bietet bei nur dreimaliger Anwendung pro Zyklus. Dabei ist Evra® einfach in der Anwendung, schonend zum Körper<sup>4</sup> und zuverlässig in der Wirkung<sup>5</sup>.

### Ein Stück Freiheit.

Viele Frauen empfinden die tägliche Einnahme der Pille als lästig. Studien besagen, dass mehr als ein Drittel der Frauen die Pille manchmal vergisst<sup>6</sup>. Mit dem Verhütungs-Pflaster fällt das tägliche Dran-Denken-Müssen weg. Das Pflaster wird drei Wochen lang einmal pro Woche aufgeklebt und für jeweils sieben Tage auf der Haut belassen. Nach dreiwöchiger Anwendung ist die vierte Woche pflasterfrei, es kommt zur Blutung.

### Sanft zum Körper.

Eine Woche lang gibt das Pflaster Gestagen und Östrogen über die Haut in die Blutbahn ab. Die gleichbleibende Wirkstoff-Abgabe vermeidet Hormonspiegelspitzen und schont dadurch die Leber<sup>4</sup>.



Schon geöffnet.  
Nur geben.  
Nur geschlossen.



Wenn es bereit ist,  
steht es  
Nur bereit.



Neben der Haut.

**Evra**   
haut macht sinn



## Weniger Anwendungsfehler.

Weltweite Studien mit über 3.300 Frauen haben gezeigt: Mit einem Pearl-Index von 0,9 ist die Sicherheit der transdermalen Kontrazeption vergleichbar mit der oralen Applikation<sup>7</sup>. Aber was die korrekte Anwendung betrifft, ist das Pflaster der Pille deutlich überlegen<sup>8</sup>.

### Sitzt wie eine zweite Haut.

Schwitzen, Baden, Duschen oder Sport können dem Pflaster kaum etwas anhaben<sup>9</sup>. Sogar Durchfall oder Erbrechen mindern die Wirkstoffaufnahme nicht.

Ausführliche Informationen zu Evra® finden Sie auch unter:

[www.evra.de](http://www.evra.de)



4. In der Praxis: Evra® ist ein System zur Empfängnisverhütung. Es besteht aus einem Pflaster, das über die Haut aufgetragen wird. Das Pflaster gibt Gestagen und Östrogen über die Haut in die Blutbahn ab. Die gleichbleibende Wirkstoff-Abgabe vermeidet Hormonspiegelspitzen und schont dadurch die Leber. 5. Studien zeigen, dass Evra® eine hohe Wirksamkeit hat. 6. Studien zeigen, dass Evra® eine höhere Wirksamkeit hat als die Pille. 7. Studien zeigen, dass Evra® eine ähnliche Wirksamkeit hat wie die Pille. 8. Studien zeigen, dass Evra® eine höhere Wirksamkeit hat als die Pille. 9. Studien zeigen, dass Evra® eine höhere Wirksamkeit hat als die Pille.

4. Arthur D. F. et al., Assessment of Oestrone with weekly contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) on a high North American women in Part 6 and 7 (2 Suppl. 2): 627-631, 2002

5. Zouar B. A. et al., Integrated efficacy of Ortho Evra/Evra contraceptive patch (Ortho Evra) on a high North American women in Part 6 and 7 (2 Suppl. 2): 627-631, 2002