

In der Rubrik „Literatur kompakt“ werden die wichtigsten Originalarbeiten aus der internationalen Fachliteratur referiert.



© Mehmet Dilsiz / Fotolia.com

Neue epidemiologische Studiendaten zu Hormontherapie und Brustkrebs

In einer Metaanalyse zeigt sich für fast alle Frauen mit menopausaler Hormontherapie ein deutlich erhöhtes Brustkrebsrisiko, das auch nach Beendigung der Behandlung noch lange anhält. Doch wie valide war die Datengrundlage für die Analyse?

Die Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, eine 1992 gegründete Vereinigung, hat anhand einer Metaanalyse von 58 retro- und prospektiven Studien untersucht, inwieweit unterschiedliche menopausale Hormontherapien (MHT) und ihre Anwendungsdauer das Risiko für Brustkrebs erhöhen.

Die Kernaussage der Studie ist, dass jeder systemische MHT-Typ (Östrogen alleine [ET] oder Östrogen-Gestagen-Kombination [EPT]) zu einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos führt. Das Risiko nahm mit der Dauer der MHT kontinuierlich zu. Wobei es bei einer ET zu einem geringeren Risiko kam als bei einer EPT und bei den EPT die sequenziellen Gaben ein geringeres Risiko aufwiesen als die kontinuierliche Verabreichung von Gestagenen.

Für adipöse Frauen konnte ein erhöhtes Risiko nur bei EPT, nicht aber bei ET gezeigt werden. Da adipöse Frauen aber per se ein deutlich erhöhtes Brustkrebsrisiko haben, dürfte der Effekt einer MHT bei adipösen Frauen im „Hintergrundrauschen“ dieses bereits erhöhten Risikos untergehen.

Eine vaginale Östrogentherapie zeigte keinen Effekt auf das Risiko. Für „derzeitige EPT-Anwenderinnen“ bedeutet dies ein relatives Risiko von 1,60 (95%-Konfidenzintervall: 1,52–1,69) im

1.–4. Jahr sowie ein relatives Risiko von 2,08 (95%-Konfidenzintervall: 2,02–2,15) im 5.–14. Jahr. Derzeitige ET-Anwenderinnen haben ein relatives Risiko von 1,17 (95%-Konfidenzintervall: 1,10–1,26) in Jahr 1–4 und ein relatives Risiko von 1,33 (95%-Konfidenzintervall: 1,28–1,37) in Jahr 5–14. Keinen Effekt hatte das Alter bei Start der MHT auf das Brustkrebsrisiko. Das Risiko für Brustkrebs war auch 10 Jahre nach Absetzen der MHT je nach vorheriger Anwendungsdauer weiterhin unterschiedlich erhöht.

Nimmt man die MHT als ursächlich für den zusätzlichen Brustkrebs an, so ergibt sich für normalgewichtige Frauen, die mit 50 mit einer fünfjährigen MHT begonnen haben, bei einer kontinuierlichen EPT ein zusätzlicher Mammakarzinom-Fall auf 50 Anwenderinnen für den Zeitraum zwischen 50–69 Jahren. Eine sequenzielle EPT hat einen Fall auf 70 Anwenderinnen und eine reine ET einen Fall auf 200 Anwenderinnen zur Folge. Bei einer zehnjährigen Anwendung verdoppelt sich dieses Risiko nochmals.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet 2019; <http://doi.org/c9x2>

Kommentar

Diese Ergebnisse sollten aufgrund des Studiendesigns vorsichtig interpretiert werden: Eingeschlossen wurden alle epidemiologischen Studien zum Thema MHT und postmenopausaler Brustkrebs, die seit 1992, dem Beginn der Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, identifiziert wurden. Dabei wurde nur der zuletzt angewandte MHT-Typ registriert und eine Dokumentation der gegebenenfalls vorangegangenen MHT-Typen war nicht verfügbar. Da ab 2001 als zusätzliches Kriterium nur noch Studien mit mehr als 1.000 Brustkrebsfällen eingeschlossen wurden, erfüllte keine der großen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) PEPI, ERA, WEST, ESPRIT, DOPS, WHI, WISDOM oder HERS dieses Kriterium – sie wurden daher nicht berücksichtigt. Von den genannten RCT zeigte allerdings lediglich die WHI-Studie und auch diese nur im EPT-Arm ein signifikant erhöhtes Mammakarzinomrisiko. Darüber hinaus wurden Studien als prospektiv für diese Analyse bezeichnet, wenn die MHT vor einer Diagnose Brustkrebs registriert wurde, die retrospektiven Studien bezeichneten die Brustkrebspatientinnen, die anschließend an die Diagnose zu ihrer MHT befragt wurden. Dies sind nicht die üblichen Kriterien für prospektive Studien, da bei prospektiven Studien vor Beginn einer Therapie die Teilnehmer eingeschlossen werden müssen. Es wurden daher fast ausschließlich mehr oder weniger rein epidemiologische oder retrospektive Studien ausgewertet. Darüber hinaus wurde auch die prospektive Kohortenstudie E3N nicht berücksichtigt, sondern vielmehr die Daten der schwächer überwachten EPIC-Studie (die aber die gleiche Kohorte untersucht) herangezogen.

Ein weiterer Kritikpunkt der Studie sind die untersuchten MHT-Typen. Es wurde wie

üblich zwischen einer EPT und ET unterschieden. Der Östrogentyp (konjugierte equine Östrogene, Estradiol) und die Applikationsart der Östrogene (oral, transdermal) hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Brustkrebsrisiko. Dennoch zeigt sowohl das häufige Vorkommen der konjugierten equinen Östrogene als auch die mit Abstand am häufigsten eingesetzten Gestagene MPA und NETA eine offensichtliche Dominanz älterer (US-amerikanischer) Studien, bei denen weit höhere Hormondosen eingesetzt wurden als heute üblich. Von insgesamt 143.887 Patientinnen mit Mammakarzinom hatten nur 39 Frauen mit Brustkrebs zuvor eine EPT mit mikronisiertem Progesteron eingenommen. Darüber hinaus hatten 235 Frauen mit Brustkrebs zuvor eine reine Gestagenmonotherapie erhalten, die heute nur noch selten bei klimakterischen Symptomen verwendet wird – auch ein Indiz für alte Studien oder eine andere Indikation zum Einsatz der Gestagene. Die Datenlage kann also die heutige Anwendung der MHT kaum widerspiegeln. In Zusammenschau dieser Kritikpunkte der Studie muss man daran denken, dass die genannten RCT, allen voran die WHI-Studie, initiiert wurden, da frühere epidemiologische Studien gezeigt hatten, dass MHT einen protektiven Effekt auf kardiovaskuläre Erkrankungen haben. Die WHI-Studie als RCT wurde dann aber abgebrochen, da vielmehr (auch aufgrund des schlechten Studiendesigns) plötzlich unverhältnismäßig viele kardiovaskuläre Ereignisse auftraten. Dieses Ergebnis wurde zwar in den Nachauswertungen der WHI-Studie relativiert beziehungsweise widerlegt, der angenommene starke protektive Effekt einer MHT auf kardiovaskuläre Erkrankungen konnte aber in prospektiven RCT bis heute nicht gezeigt werden (sondern lediglich ein leichter Effekt und auch nur bei frühem Beginn der MHT und nur auf Herzinfarkte). Betrachtet man diese Erkenntnisse, so erscheinen die aktuell präsentierten Daten in ihrer Wertigkeit weniger ausdrucksstark, da hier wiederum fast ausschließlich retrospektive und epidemiologische Daten ausgewertet wurden. Mit Ausnahme einer Studie (WHI-EPT-Arm) hat bisher keine RCT ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs unter einer MHT beschrieben. Ein von Prof. Petra Stute in einem aktuellen Newsletter der Deutschen Menopause Gesellschaft vorge-

brachter Einwand, dass zu früheren Zeiten auch noch kein Mammografiescreening durchgeführt wurde und dass so eventuell Frauen mit MHT eher zur Mammografie gingen als Frauen ohne MHT deutet ebenfalls auf einen möglichen Bias der Daten hin.

Fazit: Bei Durchsicht aller verfügbaren Studien kann festgehalten werden, dass eine EPT in Abhängigkeit der Anwendung zu einem (leicht) erhöhten Brustkrebsrisiko führt. Dies ist nicht neu und auch schlüssig, da ja auch eine späte Menopause ein Risikofaktor für Brustkrebs ist. In der täglichen Praxis ist diese Beobachtung allerdings bereits seit langem Teil der MHT-Beratung und muss im Kontext und auch im Verhältnis zu anderen Risikofaktoren wie Adipositas, Rauchen oder Alkoholkonsum differenziert betrachtet werden. Die in der besprochenen Studie präsentierten Daten beleben die Diskussion um das Brustkrebsrisiko unter MHT nun sicherlich neu. Da die Presse diese Ergebnisse bereits aufgegriffen hat und weniger differenziert wiedergibt, wird es zu vielen Beratungsgesprächen in der Praxis kommen. Eine übereilte Absetzung aller indizierten MHT bei kli-

makterischen Beschwerden wie Anfang der 2000er-Jahre nach Abbruch der WHI-Studie sollte aber diesmal nicht die Folge sein.

Abschließend sei an den Rote-Hand-Brief 2014 zum Thema Gestagen-abhängiges Thromboserisiko der kombinierten hormonellen Kontrazeption erinnert, der zu viel Verunsicherung bei unseren Patientinnen und zu einer großflächigen Umstellung der antiandrogenen Pillen auf levonorgestrelhaltige Pillen geführt hat. Hier lagen als Grundlage ebenfalls nur Beobachtungsstudien, epidemiologische Daten und Anwendungsbeobachtungen vor. Spätere, große prospektive RCT konnten diese Risiken dann aber nicht bestätigen.



Dr. med. Maximilian Franz
Facharzt für
Frauenheilkunde und
Geburtsmedizin
München

1. Münchner Symposium Gynäkologischer Ultraschall, 8./9. November 2019

Neue Fortbildung für Frauenärzte

Am 8. und 9. November wird in München (Klinikum Dritter Orden) eine Fortbildung speziell zum Thema gynäkologischer Ultraschall stattfinden. Im Fokus des „1. Münchner Symposiums Gynäkologischer Ultraschall“ stehen folgende Themen:

- IOTA-Kriterien (IOTA, International Ovarian Tumor Analysis Group) zur Klassifizierung der Adnexpathologien
- Erkennung und Untersuchung von Endometriumpathologien
- Abklärungsmethoden mittels Ultraschall bei Kinderwunsch
- Hysterokontrastsalpingografie (HKSG/HyCoSy) inklusive einem Kurs am Phantom
- Ultraschall in der Urogynäkologie
- Ultraschall bei Endometriose
- Erkennung von Darmläsionen im vaginalen Ultraschall

Die Organisatoren des Symposiums, die mit der neuen Veranstaltung Kolleginnen und Kollegen für das Thema gynäkologischer Ultraschall begeistern möchten, sind: Dr. Franz von Koch, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am Klinikum Dritter Orden in München, Prof. Samir Helmy-Bader, Universitätsfrauenklinik der MedUni Wien und Dr. Maximilian Franz, Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in München.

Neben Prof. Helmy-Bader, der im deutschsprachigen Raum einer der wenigen führenden Wissenschaftler auf dem Gebiet des gynäkologischen Ultraschalls ist, werden sich weitere ausgewiesene Experten an dem Ultraschall-Symposium beteiligen, so zum Beispiel PD Dr. Gernot Hudelist, Wien, der Spezialist im Bereich Diagnostik und Therapie der Endometriose ist.

Alle weiteren Informationen zur Anmeldung, Programm und Veranstaltungsort sind online unter www.gynsono.de zu finden.

red