

# Menopausale HRT und Brustkrebs:

## Kurze Einordnung der aktuellen Lancet-Studie vom 29. August 2019

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die neue Metaanalyse aus 58 meist prospektiven Studien zur mittelfristigen menopausalen Hormontherapie (HRT) mit der tendenziellen Folgerung „alle menopausalen Hormongaben erhöhen das Brustkrebsrisiko“ stieß auf ein breites Medienecho und führte zu vielen Anfragen mit der Bitte um eine kurze Einordnung der neuen Datenlage (V. Beral, R. Peto, K. Pirie, G Reeves - Lancet Aug. 2019).

**Bisher sind Ihnen folgende Grundlinien bei der HRT vertraut** (Römmler A. *Endokrinologische Aspekte der Anti-Aging Medizin (CME Fortbildung). Gynäkol Geburtsmed Gynäkol Endokrinol akademos 2015; 11(3), 208-226; Römmler A (Hrsg.). Hormone – Leitfaden für die Anti-Aging Sprechstunde. Thieme Verlag München, 2014):*

1. Orale Östrogengaben belasten Gefäßendothelien und Leberprozesse, was mit Nebenwirkungen und Risiken assoziiert ist, beispielsweise mit venösen Thromboembolien und Affektionen der Gallenwege, nicht aber bei transdermaler Anwendung. Diese Aussagen sind weiterhin gültig und durch neuere Metaanalysen und Reviews bestätigt, sie waren aber nicht Gegenstand der aktuellen Lancet-Arbeit (Mohammed K et al. *JCEM. 2015; Boardman HM et al. Cochrane. 2015; Vinogradova Y et al. BMJ. 2019).*
2. Brustkrebsrisiken können unter alleinigen Östrogengaben (Mono) leicht und in Kombination mit synthetischen Gestagenen deutlich erhöht sein (Einfluss von Modus, Anwendungsdauer u.a.), was im Einklang mit neueren Metaanalysen und Reviews steht (Marjoribanks J et al. *Cochrane Database Syst Rev. 2017; Gartlehner G et al. JAMA. 2017; Shifren JL et al. JAMA. 2019).*

Diese Erkenntnisse werden in der aktuellen Lancet-Studie nun auch für einen längeren Anwendungszeitraum von 5-14 Jahren bestätigt und auch in einer Übersichtstabelle so dargestellt (Fig. 4): Innerhalb von 20 Jahren (fünfziges bis siebziges Lebensjahr) erhöht sich die natürliche Brustkrebsrate von 6,3% nun a) auf 8,3% bei kombinierter 5jähriger Hormongabe (d.h. ein Mehr von 2 Fällen unter 100 Anwenderinnen mit 5 Jahren Therapie), auf b) 7,7% bei intermittierender Gestagengabe (d.h. ein statistisches Mehr von 1,4 Fällen unter 100 Frauen) und auf c) 6,8% bei Mono-Östrogengabe (d.h. ein Mehr von 0,5 Fällen unter 100 Anwenderinnen). Bei einer Anwendung von etwa 10 Jahren würden sich die Risikozahlen entsprechend verdoppeln.

### Zwei bedeutsame Aspekte der Arbeit werden herausgegriffen.

- a) Östrogen als Monogabe kann bei längerer Anwendung vermehrt zu Brustkrebs führen, schützt also nicht vor Brustkrebs. Zwar ist das Relative Risiko mit 95% Vertrauensbereich im Mittel mit 1,33 (1,28-1,38) geringer erhöht als bei Kombination mit synthetischen Gestagenen (RR 2,08 / 2,02-2,15), was schon lange bekannt ist, aber es senkt dieses mittelfristig nicht ab. Damit werden zahlreiche Studien aus anderen Ländern bestätigt.

Auch die Daten aus dem Mono-Arm der WHI-Studien 2002 ff belegen nicht einen Östrogenschutz per se, obwohl das häufig formuliert wird. Denn ein Absenken des Brustkrebsrisikos durch Mono-Östrogene ist nur dort zu beobachten, wo vorab ein längeres Hormon-freies Intervall (z.B. „gap-time“ von 5 Jahren) vorgelegen hatte (Prentice RL et al. 2008 a+b).

Das Gap-Prinzip wurde auch von anderen bestätigt (Beral V et al. *J Natl Cancer Inst. 2011; Chlebowski RT et al. JAMA. 2010; Fournier A et al. J Clin Oncol. 2009):* Vielleicht führt ein zeitweiliger Hormonentzug zu Zellveränderungen inkl. vermehrter Apoptose und Atrophie, was anschließend hormonelle Proliferationsreize mindert. Der Vorteil eines sogenannten Gap-Intervalls auf das Brustkrebsrisiko ist von den Autoren hierbei nicht nur bei östrogenen Mono- sondern auch bei kombinierten Östrogen-Gestagen-Gaben beschrieben worden, was nur selten von Kommentatoren zitiert wird.

- b) Synthetische Gestagene versus natürliches Progesteron. Erstere gelten schon lange als risikobehaftet bezüglich Brustkrebs, letzteres wurde zunehmend als risikoarme Alternative gesehen. Denn zahlreiche Reviews und Metaanalysen haben bis zu einer Anwendungsdauer des Progesterons von etwa 5 Jahren keine erhöhten Brustkrebsrisiken erkennen können (Metaanalysen: Asi N et al. 2016; Yang Z et al. 2017; Reviews: Brusselaers N et al. 2018; Gartlehner G et al. 2017; Gompel A et al. 2018; Lieberman A et al. 2017; Ruan X et al. 2018; Stute P et al. 2018).

In der Lancet-Studie wird zum physiologischen Progesteron lediglich in 2 Textzeilen kurz Bezug genommen: „In general, the RR did not differ substantially by the progestagenic constituent of the combinations, including **rarely used hormones, such as micronised [natural] progesterone** (RR 2.05, 1.38–3.56)“ (Seite 6, rechte Spalte). Von den Autoren wird weder in den Ergebnistabellen noch in der Diskussion auf „natürliches Progesteron“ weiter eingegangen (z.B. Fallzahlen, Dosis), was zu kritisieren ist. Die Fallzahlen für diese längere Anwendungsdauer sind mit ca 20-30 äußerst klein und damit die Aussagen noch zu spekulativ.

Dieses Statement der Lancet-Studie aus GB steht im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern wie Frankreich und Deutschland, wo angesichts der Datenlage schon seit über 10 Jahren auf die Risikoarmut einer Anwendung von transdermalen Östrogen in Kombination mit mikronisierten Progesteron oral/vaginal als menopausale Hormontherapie – zumindest für eine Dauer von bis zu 5 Jahren - hingewiesen wird. Es wird sich zeigen, ob hier nun ein Umdenken bei längerer Anwendung zu erfolgen hat, wie schon vereinzelt anklingt (Fournier A et al. 2014; Stute P et al. 2018).

#### **Fazit zur HRT**

1. Stets müssen Benefits und Risiken von Hormongaben miteinander im Einklang stehen; transdermale Östrogengaben sind weiterhin gegenüber der oralen Darreichung zu bevorzugen.
2. Synthetische Gestagene können – wie bekannt - ein Brustkrebsrisiko erheblich erhöhen und sind daher zur menopausalen Substitution zu meiden. Auch Mono-Östrogen kann im Mittel etwas das Brustkrebsrisiko erhöhen, sowohl kurz- als auch längerfristig.
3. Mikronisiertes Progesteron oral/vaginal als Bestandteil einer HRT erscheint der bisherigen Studienlage nach bis zu einer Anwendungsdauer von etwa 5 Jahren risikoarm. Laut aktueller Lancet-Studie soll es aber möglich sein, dass bei im Mittel 10jähriger Anwendung das Brustkrebsrisiko doch ansteigen könnte, ohne hierzu die geringen Fallzahlen oder gar anderslautende Studiendaten zu diskutieren.
4. Bis weitere Daten zur Verfügung stehen, kann im Einzelfall auch das Phänomen „Gap-time“ (kurzes Hormon-freies Intervall) als vielleicht hilfreiche Variante zusätzlich angeboten werden.

Privatdozent Dr. med. Alexander Römmler, [www.alexanderroemmler.com](http://www.alexanderroemmler.com), München, 4.9.2019

Ergänzungen

## **Römmler A. Menopausale Hormontherapie und Brustkrebs - das Phänomen der Gap-time und Metformin**

(Power-Point-Vortrag auf dem Kongress „Menopause, Andropause, Anti-Aging“ (Huber, Metka, Clementi) Wien 5.-7.12.2019)

In diesem Vortrag wurden **zwei wichtige Aspekte** obiger Lancet-Publikation herausgegriffen und diskutiert:

1. Erstmals werden in einer Meta-Analyse die mittel- bis längerfristigen Auswirkungen einer HRT auf das Brustkrebsrisiko publiziert und dabei Risikoerhöhungen sowohl durch Östrogene als auch Kombinationen aus Östrogen und Gestagen herausgestellt.
2. Als einflussreichste Modulatoren dieser Risikoanstiege werden a) die Hormonsubstanz (z. B. Östrogen versus Gestagen), b) die Einnahmedauer (z. B. 5 versus 10 Jahre Anwendung) und c) das Altern (z. B. Altersverlauf von 50 bis 70 Jahren ohne Hormongaben) benannt und als Kurvenverlauf abgebildet, markante Daten sind im obigen Kommentar aufgeführt.

Wägt man die Auswirkungen wie die der Hormonsubstanz, Anwendungsdauer, Genetik und des Lebensstils mit dem Einfluss des Alterns auf das Brustkrebsrisiko ab, so erscheint letzteres als größter prozentualer Risikofaktor.

Hieraus ergeben sich **Konsequenzen** für die Betreuung menopausaler Frauen.

- a) *Transdermale Östrogengaben* in Kombination mit *physiologischen Progesteron* (oral) sind bei bis zu 5-jährigen Anwendungen ohne zusätzliche, nennenswerte Risiken.
- b) Dennoch steigt das altersassoziierte Brustkrebsrisiko weiterhin an, unabhängig davon, ob Hormone eingesetzt werden oder nicht. Neben *Lebensstilfaktoren* (z. B. Bewegung, Alkohol,

Gewicht) gelten hierbei die *Alterungsprozesse* als mit Abstand größter Risikofaktor. Diese sollten moduliert werden.

c) Der *Gap-time Effekt* (hormonfreies Intervall, siehe Kommentar oben) lässt vermuten, dass eine Modulation solcher Alterseffekte möglich sei, wenn auch diese Anwendungsart nicht praktikabel ist. Denn klimakterische Beschwerden lassen viele Patientinnen zeitnah nach Abhilfen fragen, auch möchte man vaso- und osteoprotektive Effekte von Östrogengaben bereits früh in der Postmenopause nutzen. Somit sind andere Abhilfen zu erhoffen und zu prüfen.

d) „*Altern behandeln*“: Hierzu hat in der Wissenschaft ein Paradigmenwechsel stattgefunden. Statt lediglich auf die Therapie zahlreicher Multimorbiditäten als Folge der Alterungsprozesse abzustellen, wären auch frühzeitige Maßnahmen zur Modulation des Alterns und damit zur Prävention mancher Altersfolgen wie Brustkrebs wünschenswert.

(Römmler A. Paradigmenwechsel in der Anti-Aging Medizin: Hormesis, Target of Rapamycin Komplex und erste Anti-Aging Pillen. J Gynäkol Endokrinol 2016; 26 (3): 10-15).

e) Zahlreiche wissenschaftliche Publikationen in jüngster Zeit haben über vielversprechende Möglichkeiten mit bereits vorhandenen Substanzen (behördlich zugelassen bezüglich anderer Indikationen) berichtet, wozu mTOR-Inhibitoren (Target of Rapamycin) und Senolytika gehören. Vor allem Metformin, ein langjährig bewährtes orales Antidiabetikum, erscheint hierzu wirkungsvoll und nebenwirkungsarm eine Abhilfe zu bieten. Interessante Daten zur Modulation von Brustkrebsrisiken und diesbezüglichen Wirkeffekten sind berichtet worden. Ein Einsatz als niedrig-dosierte Komedikation zur HRT und zum Anti-Aging wird vielleicht bald eine Option darstellen, wie auch schon in einer WHI-Analyse von 2016 erwogen wurde. (Gong Z et al. Int J Cancer 2016; 138(8): 1915-27).