

## Menopausale HRT und Brustkrebs:

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

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die neue Metaanalyse aus 58 prospektiven Studien zur mittelfristigen menopausalen Hormontherapie mit der tendenziellen Folgerung „alle menopausalen Hormongaben erhöhen das Brustkrebsrisiko“ stieß auf ein breites Medienecho und führte zu vielen Anfragen an mich 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:

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 (abhängig 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).  
Das wird in der aktuellen Lancet-Studie für einen Anwendungszeitraum von 5-14 Jahren bestätigt und auch in einer Übersichtstabelle so dargestellt (Fig. 4): Innerhalb von 20 Jahren erhöht sich die natürliche Brustkrebsrate von 6,3% auf 8,3% bei kombinierter 5jähriger Hormongabe (d.h. ein Mehr von 2 Fällen unter 100 Anwenderinnen mit 5 Jahren Therapie), auf 7,7% bei intermittierender Gestagengabe (d.h. ein statistisches Mehr von 1,4 Fällen unter 100) und auf 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 stehen im Vordergrund.

- a) Mono-Östrogen schützt nicht vor Brustkrebs. Zwar ist das Relative Risiko mit 95% Vertrauensbereich im Mittel mit 1,33 (1,28-1,38) geringer 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. 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 Prinzip wurde von anderen auch für kürzere Zeiträume 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 hierbei nicht nur bei östrogenen Mono- sondern auch bei kombinierten Östrogen-Gestagen-Gaben beschrieben worden.
- 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 kurzer 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. Möglicherweise sind die Fallzahlen für diese längere Anwendungsdauer 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 mikronisiertem 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 zu erfolgen hat.

#### **Fazit zur HRT**

1. Transdermale Östrogengaben sind weiterhin gegenüber der oralen Darreichung zu bevorzugen.
2. Synthetische Gestagene können – wie bekannt - ein Brustkrebsrisiko erheblich erhöhen und sind daher zu meiden. Auch Mono-Östrogen erhöht im Mittel etwas das Brustkrebsrisiko, 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 sehr risikoarm. Laut aktueller Lancet-Studie soll es aber möglich sein, dass bei im Mittel 10jähriger Anwendung das Brustkrebsrisiko ansteigen könnte, ohne hierzu Näheres wie Fallzahlen und Dosis anzugeben oder gar mit anderslautenden Studiengaben 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, München, 4.9.2019