



Präsident
Prof. Dr. Anton Scharl

DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

Repräsentanz der DGGG und
Fachgesellschaften
Hausvogteiplatz 12
D – 10117 Berlin
Telefon: +49 (0) 30 514883333
Telefax: +49 (0) 30 51488344
stellungnahmen@dggg.de
www.dggg.de

09.09.2019

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)

zur Lancet-Studie

„Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence“ (29. August 2019; doi: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X)

Die "Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer" um die Oxforder Epidemiologen Beral und Peto hat im Lancet eine Aufsehen erregende Arbeit zum Thema "Menopausale Hormontherapie" (im deutschen Sprachgebrauch: "Hormonersatztherapie") und Brustkrebsrisiko veröffentlicht. Sie analysierten in einer Metaanalyse die individuellen prospektiven Daten von 108.647 Frauen aus 58 Studien, die im mittleren Alter von 65 ± 7 Jahren an Brustkrebs erkrankt waren. Von diesen hatten 51% eine Hormonersatztherapie (HET) angewendet, die im Alter von 50 ± 6 Jahren nach der Menopause (50 ± 5 Jahre) begonnen wurde. Die Dauer der Einnahme betrug 10 ± 6 Jahre bei den aktuellen und 7 ± 6 bei den früheren Anwenderinnen.

Zusammenfassend kamen sie zu folgenden Ergebnissen: 5 Jahre HET, begonnen nach der Menopause im Alter von 50 Jahren, führen bei Frauen mit einem Gewicht, das für die entwickelten Länder durchschnittlich ist, bis zum Alter von 69 Jahren zu einem zusätzlichen Brustkrebs auf 50 Anwenderinnen (Östrogene plus tägliche Gestagene), einem zusätzlichen Fall auf 70 Anwenderinnen (Östrogene plus intermittierende Gestagene) und 1 zusätzlichen Fall auf 200 Anwenderinnen (nur Östrogene nach Hysterektomie). Bei 10-jähriger HET wäre die Zahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle jeweils doppelt so hoch.

Die Erkenntnis, dass Östrogenapplikation nach der Menopause zu mehr Brustkrebserkrankungen führt und dass dieser Effekt durch Gestagenanwendung deutlich verstärkt wird, ist seit langem bekannt und biologisch in hohem Maße plausibel. Bisherige Metaanalysen hatten jedoch nicht die aktuelle Datenmenge und Datenqualität zur Verfügung, um die jetzt publizierten Ergebnisse zu erhalten. Es war nie plausibel, warum eine HET bis zu 5 Jahren keine Risikoerhöhung für Brustkrebs zur Folge haben soll. Die jetzigen Ergebnisse zeigen, dass eine solche auch schon nach 1- bis 4-jähriger Anwendung auftreten kann. Auch die Tatsache, dass Frauen mit früher Menopause ein erniedrigtes Brustkrebsrisiko haben, das



durch HET wieder auf das normal hohe Niveau gehoben wird, ist prinzipiell bekannt, wurde aber noch nie so klar gezeigt.

Die Analyse fand keine Unterschiede in der Risikoerhöhung hinsichtlich verschiedener Östrogene und Gestagene (inklusive mikronisiertes Progesteron). Lediglich beim Dydrogesteron schienen die Risiken etwas niedriger zu sein. Auch zwischen oraler und transdermaler Applikation wurden keine Unterschiede in der Risikoerhöhung gefunden.

Auch lange bekannt, aber noch nicht so klar herausgearbeitet waren die Risiken für adipöse postmenopausale Frauen (BMI > 30 kg/m²). Diese haben auch ohne HET ein erhöhtes Brustkrebsrisiko, wahrscheinlich durch die Östrogenbildung im Fettgewebe. Hier erhöht zwar eine HET mit Östrogenen und Gestagenen deutlich das Brustkrebsrisiko, während eine alleinige Östrogengabe das schon erhöhte Risiko nicht mehr weiter steigert.

Durch eine HET wird vor allem das Risiko für östrogenrezeptorpositive und lobuläre Mammakarzinome erhöht, aber auch die Inzidenz von rezeptornegativen, duktalem und fortgeschrittenen Mammakarzinomen wird signifikant erhöht.

Wie sind diese Ergebnisse zu bewerten:

Diese Ergebnisse belegen mit der besten, zur Zeit verfügbaren Evidenz, was aus früheren Studien und tumorbiologischen Untersuchungen vermutet wurde: Die Menopause verringert das Brustkrebsrisiko im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen, deren Ovarien noch aktiv sind. Durch eine HET wird dieser protektive Effekt aufgehoben und das Brustkrebsrisiko gesteigert. Die Risikoerhöhung ist auch bei der HET mit Östrogenen vorhanden, aber nicht so ausgeprägt wie bei zusätzlicher Gestagenanwendung. Die Risikoerhöhung hängt von der Dauer der HET-Anwendung ab, ist aber auch schon nach 1 bis 4 Jahren vorhanden.

Welche Konsequenzen ergeben sich für die Praxis?

Nachdem nach Publikation der WHI-Studien in vielen Ländern die HET-Anwendung drastisch zurückging, konnte in der Altersgruppe der 50- bis 59-jährigen Frauen auch ein deutlicher Rückgang der Brustkrebserkrankungen gezeigt werden. Die Empfehlung zur Anwendung einer HET in der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF; federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) hat die Indikation für eine HET auf die Behandlung von vasomotorischen Beschwerden (Hitzewallungen, Schweißausbrüche) reduziert. "Hier soll der ratsuchenden Frau eine HET angeboten werden, nachdem sie über die kurz- (bis zu 5 Jahren) und langfristigen Risiken informiert wurde. Für nicht hysterektomierte Frauen kommt eine Behandlung mit Östrogenen und Gestagenen (adäquate Dosierung!), für hysterektomierte Frauen eine reine Östrogenbehandlung in Betracht."

Die jetzt vorgelegten Zahlen zu den zusätzlichen Brustkrebsfällen liegen im Bereich der in der S3-Leitlinie zur Aufklärung der Patientin angegebenen Häufigkeiten, so dass sich bei Befolgung der S3-Leitlinie keine relevanten Änderungen ergeben. In den letzten Jahren hat es allerdings bei vielen Ärzten *Innen einen deutlichen Trend zur "Liberalisierung" des Umgangs mit der HET gegeben, der jetzt zugunsten einer stärkeren Leitlinienadhärenz hinterfragt werden sollte.

Bei welchen Frauen ist eine HET trotz des erhöhten Brustkrebsrisikos dennoch sinnvoll?

Die in Deutschland "Hormonersatztherapie" genannte Behandlung mit Östrogenen ± Gestagenen ist keine klassische Ersatztherapie wie z. B. die Insulingabe bei Diabetes, sondern die medikamentöse Therapie von Phänomenen (vasomotorischen Symptomen), die



physiologisch in der Peri- und Postmenopause auftreten können. Im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch wird sie deshalb auch als "menopausal hormone therapy" bezeichnet. Jede medikamentöse Therapie, auch die mit Östrogenen oder Gestagenen hat Nebenwirkungen. Bei der HET zählt die mäßige Erhöhung des Brustkrebsrisikos von 1 zusätzlichen Fall auf 200 bis 1 zusätzlicher Fall auf 50 Anwenderinnen dazu. Hier muss die ratsuchende Frau ergebnisoffen aufgeklärt und beraten werden und dann geprüft werden, ob eventuelle zusätzliche Risiken vorliegen. Wenn sie nach zusätzlicher Beratung über hormonfreie Alternativen zu dem Ergebnis kommt, dass ihre vasomotorischen Beschwerden eine solche Belastung darstellen, dass sie dafür die potentiellen Nebenwirkungen der HET in Kauf nimmt, inklusive der leichten Erhöhung des Brustkrebsrisikos, ist eine HET indiziert. Diese sollte von möglichst kurzer Dauer sein.

Die Stellungnahme wurde durch Herrn Professor Günter Emons verfasst.

Herzliche kollegiale Grüße

Prof. Dr. Anton Scharl
Präsident der DGGG e.V.