J. Gynäkol. Endokrinol. CH 2021 · 24:43–45
https://doi.org/10.1007/s41975-021-00183-2
Angenommen: 10. Februar 2021
Online publiziert: 2. März 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Petra Stute
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern, Bern, Schweiz

Schon gewusst …?

Die unendliche Geschichte: Hormonersatztherapie (HRT) und Brustkrebs

Originalpublikation

Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J (2020) Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ 371:m3873

Hintergrund Erst 2019 wurde eine Metaanalyse zu Hormonersatztherapie (HRT) und Mammakarzinomrisiko publiziert [1], die jedoch keine Änderung an den Aussagen der aktuellen S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ [2] notwendig machte [3]. Nun wurden neue Daten aus England publiziert, und es stellt sich die Frage, wie diese einzuordnen sind.

Zusammenfassung Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss verschiedener HRT-Typen und deren Anwendungsdauer auf das Brustkrebsrisiko zu untersuchen. Hierfür wurden die Daten von 50- bis 79-jährigen Frauen, die im Zeitraum 1998–2018 in einer der beiden grössten prospektiven Primärversorgungsdatenbanken in England registriert wurden, mit Daten aus drei spezifischen Datenbanken (z. B. Krebsregister) verknüpft. Frauen, die in diesem Zeitraum an Brustkrebs erkrankten („Fälle“; $n = 98.611$), wurden mit nicht an Brustkrebs erkrankten Frauen („Kontrollen“; $n = 457.498$) verglichen (sog. „nested case-control study“). Im Vergleich zu den „Kontrollen“ waren an Brustkrebs erkrankte Frauen eher übergewichtig/adipös, Exraucherinnen und hatten häufiger eine positive Eigenanamnese für eine benigne Brusterkrankung oder andere Krebserkrankung sowie eine positive Familienanamnese für Brustkrebs.

34 % der „Fälle“ bzw. 31 % der „Kontrollen“ hatten bis ein Jahr vor dem Indexdatum (= Zeitpunkt der Erstdiagnose Brustkrebs bei den „Fällen“) eine HRT angewandt. Der Start der HRT-Exposition wurde als der Zeitpunkt der ersten Verschreibung (u. a. Östrogenmonotherapie [ET], Östrogen+Gestagen [EPT], Tibolon [TIB]) definiert. ET umfasste die Östrogentypen Estradiol (E2) und konjugierte equine Östrogene (CEE). Die meisten HRT-Anwenderinnen erhielten eine EPT (74 % der „Fälle“ und 70 % der „Kontrollen“). Die vier häufigsten Gestagenkombinationspartner in EPT waren Norethisteronacetat (NETA), Levonorgestrel (LNG), Medroxyprogesteronacetat (MPA) und Dydrogesteron (DYD). Bei der Auswertung der EPT-Daten wurden die Östrogentypen nicht differenziert. Am häufigsten wurde CEE+MPA oder CEE+LNG verschrieben; E2 wurde nur in Kombination mit NETA oder DYD verschrieben. 43 % der Frauen wechselten während des Beobachtungszeitraums das EPT-Präparat. Jede EPT wurde als separate HRT-Exposition bewertet. Bei der HRT-Anwendungsdauer wurden sechs Kategorien gebildet: nie, < 1 Jahr, ≥ 1 und < 3 Jahre, ≥ 3 und < 5 Jahre, ≥ 5 und < 10 Jahre, ≥ 10 Jahre. „Past use“ wurde definiert als HRT-Stopp ≥ 5 Jahre vor dem Indexdatum.

Im Vergleich zu keiner HRT („never HRT use“) war das Brustkrebsrisiko für eine ≥ 5-jährige ET (adjustierte OR 1,15, 95 %-KI 1,09–1,21) bzw. EPT (adjustierte OR 1,79, 95 %-KI 1,73–1,85) signifikant erhöht. Bei Berücksichtigung des Gestagentyps in EPT war das Risiko für NETA (adjustierte OR 1,88, 95 %-KI 1,79–1,99) am höchsten und für DYD (adjustierte OR 1,24, 95 %-KI 1,03–1,48) am niedrigsten.

Interessant ist der Vergleich der absoluten Fallzahlen in der vorliegenden Studie mit denen der Metaanalyse ([1]; **Tab. 1**). In der aktuellen Studie sind die Risiken für Brustkrebs unter einer ≥ 5-jährigen HRT niedriger als in der Metaanalyse [1].

Kommentar Die aktuelle Studie bestätigt, dass die HRT-Anwendungsdauer und bei EPT die Gestagenkomponente das Brustkrebsrisiko beeinflussen. Die Risiken werden niedriger als in der Metaanalyse von 2019 beziffert. Somit gelten nach wie vor die Aussagen der S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“. Trotzdem lohnt es sich, einen genaueren Blick auf die Limitationen der Studie zu werfen: 1) Gemäss Studiendesign handelt es sich um eine Studie auf dem „level of evidence“ (LoE) 3b (also schwä-

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus dem „Newsletter“ der Deutschen Menopause Gesellschaft e. V. und der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Menopause

Tab. 1 Vergleich der absoluten Fallzahlen in der vorliegenden Studie mit denen der Metaanalyse [1]

	Aktuelle Studie: verschiedene Hormontypen, ≥ 5 Jahre Anwendung bis 1 Jahr vor Indexdatum, nur Frauen ≥ 55 Jahre			Metaanalyse [1]: verschiedene Hormontypen, derzeitige Anwendung seit 5–14 Jahren		
	Fälle (*n*)	Anwendungsdauer (Jahre)	OR (95 %-KI)	Fälle (*n*)	Anwendungsdauer (Jahre)	OR (95 %-KI)
CEE	946	8,9	1,12 (1,04–1,21)	1910	9	1,32 (1,25–1,39)
E2	1170	9,2	1,18 (1,10–1,26)	1563	9	1,38 (1,30–1,46)
LNG	1368	8,2	1,86 (1,74–1,99)	1735	9	2,12 (1,99–2,25)
NETA	1979	8,1	2,00 (1,89–2,11)	2642	9	2,20 (2,09–2,32)
MPA	724	7,7	1,91 (1,75–2,10)	2012	9	2,07 (1,96–2,19)
DYD	137	7,8	1,28 (1,06–1,56)	162	9	1,41 (1,17–1,71)
TIB	448	8,1	1,34 (1,21–1,49)	680	9	1,57 (1,43–1,72)

cher als die Metaanalyse [1] mit LoE 2b oder randomisierte, kontrollierte Studien mit LoE 1b). 2) Die EPT-Fallzahlen variieren bei Differenzierung nach Gestagentyp stark (DYD seltener als andere Gestagene, keine Berücksichtigung von mikronisiertem Progesteron). 3) Keine Differenzierung zwischen sequenzieller und kontinuierlich-kombinierter EPT. 4) Fehlende Angaben zur HRT-Adhärenz. 5) Keine Berücksichtigung klassischer Brustkrebsrisikofaktoren. Erschwerend kommt hinzu, dass eine Grosszahl der Frauen das EPT-Präparat wechselte. Es ist unklar, inwiefern die Gründe für einen Wechsel und auch die Sequenz der EPT-Präparate einen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko haben.

Update NK3R-Antagonist Fezolinetant

Originalpublikation

Santoro N, Waldbaum A, Lederman S, Kroll R, Fraser GL, Lademacher C, Skillern L, Young J, Ramael S (2020) Effect of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant on patient-reported outcomes in postmenopausal women with vasomotor symptoms: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study (VESTA). Menopause 27(12):1350–1356

Hintergrund Hypothalamische KNDy(Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin)-Neurone projizieren in das thermoregulatorische Zentrum, das ebenfalls im Hypothalamus lokalisiert ist. Sie werden durch Neurokinin B stimuliert und durch z. B. Östrogene inhibiert. Diese Hemmung fällt durch den Abfall der Östrogene in der Menopause weg. Daraufhin hypertrophieren die KNDy-Neurone und werden hyperaktiv. Dies wiederum führt zu einer gesteigerten Stimulation des thermoregulatorischen Zentrums, das dadurch hypersensitiv gegenüber peripheren Temperatursensoren wird und mit einer vermehrten Aktivierung der „Wärmeabgabemechanismen" reagiert. Die Folge sind vasomotorische Beschwerden (VMS).

In den letzten Jahren wurde eifrig an der Entwicklung von sog. Neurokininrezeptor(NKR)-Antagonisten gearbeitet. Diese sollen den beschriebenen Signalweg unterbrechen und somit das Auftreten von menopausalen VMS reduzieren. Fezolinetant ist ein oraler NK3R-Antagonist. In der placebokontrollierten Phase-IIb-Studie VESTA wurde gezeigt, dass Fezolinetant (2 × 90 mg/Tag) bei guter Verträglichkeit bereits innerhalb von 4 Wochen signifikant die Frequenz und Intensität von VMS reduziert [4]. In der aktuellen Publikation wurden die Responderrate und weitere sog. „patient-reported outcome measures" (PROM) unter Fezolinetant ausgewertet.

Zusammenfassung In der 12-wöchigen VESTA-Studie wurden 352 ca. 55-jährige postmenopausale Frauen mit moderaten oder schweren VMS mit verschiedenen Fezolinetantdosierungen oder Placebo behandelt. Als PROM wurden der Menopause-Specific Quality of Life (MENQoL) Questionnaire, die Hot Flash-Related Daily Interference Scale (HFRDIS) und die Greene Climacteric Scale (GCS) eingesetzt. Die PROM wurden bei Baseline, nach 4, 8 und 12 Wochen erfasst. Responder waren wie folgt definiert: im Vergleich zur Baseline 1) mindestens 50 %, 70 %, 90 %, oder 100 % Reduktion der Frequenz moderater oder schwerer VMS oder 2) mindestens 50 %, 70 %, 90 %, oder 100 % Reduktion der Frequenz leichter, moderater oder schwerer VMS oder 3) absolute Reduktion um 2, 3, 4 oder 5 moderate oder schwere VMS pro 24 h oder 4) absolute Reduktion um 2, 3, 4 oder 5 leichte, moderate oder schwere VMS pro 24 h. Frequenz und Intensität von VMS wurden täglich per e-Tagebuch erfasst. Unabhängig von der Fezolinetantdosierung erzielten über 80 % der Teilnehmerinnen eine um mindestens 50 %ige Reduktion moderater oder schwerer VMS; mehr als 50 % der Frauen sogar eine Reduktion um mindestens 90 %. Unter Fezolinetant (2 × 90 mg/Tag) dauerte es im Durchschnitt 2,2 Tage, um eine 50 %ige Reduktion der moderaten oder schweren VMS zu erreichen (Placebo: 15 Tage). Neben der Reduktion der VMS-Frequenz und -Intensität zeigte sich unter Fezolinetant eine signifikante Verbesserung der menopausenbezogenen Lebensqualität (MENQoL), eine signifikante Reduktion der VMS-assoziierten Alltagsbeeinträchtigung (HFRDIS) und eine signifikante Reduktion psychischer und physischer VMS-assoziierter Symptome (GCS).

Kommentar Die aktuellen Daten ergänzen die bereits vorliegenden optimistisch stimmenden Ergebnisse zum NK3R-Antagonisten Fezolinetant zur Therapie von menopausalen VMS. Die Geschwindigkeit, mit der die Wirkung erzielt wird, ist beeindruckend! Natürlich sind noch viele Fragen zu klären, z. B. Einfluss auf

andere menopausale Symptome wie z. B. Schlafstörung, Muskel- und Gelenkbeschwerden, sexuelle Funktion; Wirksamkeit und Sicherheit bei neurologischen Vorerkrankungen; Langzeitsicherheit; Interaktionen mit anderen Medikamenten wie z. B. Psychopharmaka. Wait and see …

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Petra Stute
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern
Riedbühlstrasse 19,
3010 Bern, Schweiz
petra.stute@insel.ch

Funding. Open access funding provided by University of Bern

Interessenkonflikt. P. Stute gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2019) Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet 394(10204):1159–1168. https://doi.org/10.1016/S0140-6736
2. Peri- and Postmenopause – Diagnosis and Interventions. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S3 Level, AW MF Registry No. 015-062, January 2020). http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-062.html
3. Albring C, Döhmen G, Kiesel L, Neulen J, Schaudig K, Sänger N, Stute P, Thaler C (2020) Ergänzung zur DGGG-Stellungnahme: Lancet-Studie Hormonersatztherapie. Frauenarzt 80(10):994–995
4. Fraser GL, Lederman S, Waldbaum A, Kroll R, Santoro N, Lee M, Skillern L, Ramael S (2020) A phase 2b, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause. Menopause 27(4):382–392

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.

Springer