

45. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ Dezember 2010

Empfehlungen zur Hormontherapie mit Östrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause

M. Birkhäuser, H. Kuhl, A.O. Mueck, J. Neulen, C.J. Thaler, I. Wiegratz, L. Wildt

Sexualhormone haben nicht nur eine essenzielle Bedeutung für die Fortpflanzung, sondern auch für den Stoffwechsel, das Herz-Kreislauf-System sowie das körperliche und seelische Wohlbefinden. Nach Ausfall der reproduktiven Ovarialfunktion kann es daher als Folge des Östrogenmangels und von Änderungen des Endokriniums zu Störungen im Bereich des vegetativen und zentralen Nervensystems, der allgemeinen Befindlichkeit und zu Stoffwechselveränderungen mit möglichen Folgeerkrankungen kommen (klimakterisches Syndrom inklusive Sexualstörungen, urogenitale Atrophie, postmenopausale Osteoporose, Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen, Morbus Alzheimer). Bei Östrogenmangelsymptomen ist eine Hormonsubstitution aus therapeutischen Gründen indiziert; eine langfristige Therapie kann bei individueller Indikation in Erwägung gezogen werden. In einem ärztlichen Gespräch sollte die Patientin ausführlich über die Auswirkungen eines Östrogenmangels und die Möglichkeiten und Risiken einer Hormontherapie (HRT) aufgeklärt werden. Unsachgemäße Darstellungen und Diskussionen führen immer wieder zur Verunsicherung und zu Bedenken gegenüber der Anwendung von Sexualhormonen. Neue Ergebnisse sollten erst nach sorgfältiger Analyse der zugrunde liegenden Studien und der bisher vorhandenen Daten gewertet werden.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind ein wesentlicher Be-

standteil der Beweisführung einer effektiven Behandlung von Erkrankungen, doch ist die gesamte zur Verfügung stehende Datenlage zu beachten (Evidence-based Medicine). Ihr Stellenwert hängt davon ab, inwieweit das Untersuchungskollektiv den Patientinnen entspricht, die indikationsabhängig in der Praxis behandelt werden (Alter, Beschwerdebild, Vorerkrankungen, Risikofaktoren). Deshalb haben sich die für die Praxis geltenden Indikationen und Kontraindikationen für eine HRT im Klimakterium und in der Postmenopause nicht grundsätzlich geändert.

1.

Vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Schlafstörungen lassen sich durch eine sachgerechte HRT beheben. Gleichzeitig können auch andere Symptome (z.B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung, Störungen der Sexualität) gebessert werden, sodass Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erhalten bleiben. Gestagene können die Wirkung der Östrogene organabhängig verstärken oder abschwächen.

Psychopharmaka haben ihre eigene Indikation; sie sind primär nicht zur Behandlung von Beschwerden geeignet, die auf einen Östrogenmangel zurückzuführen sind.

2.

Östrogene fördern die Durchblutung und Rehydratisierung vieler Organ-

systeme, steigern die Bildung von Kollagen und haben dadurch eine günstige Wirkung auf Muskeln und Gelenke. Darüber hinaus haben sie vorteilhafte Auswirkungen auf Haut und Schleimhäute (Mund, Nase, Augen). Sie wirken Androgenisierungserscheinungen entgegen, die wegen des Überwiegens der Androgenwirkung bei einem Östrogenmangel auftreten können (Akne, Seborrhoe, Hirsutismus, Haarausfall). Mit der erwünschten Rehydratisierung des Gewebes kann eine leichte Gewichtszunahme verbunden sein. Der altersabhängige Anstieg des Körpergewichts wird dagegen abgeschwächt.

3.

Atrophische Veränderungen im Urogenitaltrakt und deren Folgeerscheinungen (z.B. vulvovaginale Beschwerden, Dyspareunie, Kolpitis, Urethrozystitis) werden durch eine systemische oder lokale Östrogen-therapie gebessert. Die durch einen Östrogenmangel hervorgerufenen Beschwerden können günstig beeinflusst werden. Zur alleinigen Therapie atrophischer Erscheinungen im Urogenitaltrakt und zur Behandlung der Dranginkontinenz ist lokal appliziertes Estriol oder Estradiol in niedriger Dosierung geeignet. Bei höheren Dosierungen ist mit systemischen Wirkungen zu rechnen.

4.

Einzelne Pflanzenextrakte können offenbar leichtere klimakterische Beschwerden bessern. Grundsätzlich müssen solche Wirkungen plazebokontrolliert untersucht werden. Einige der

Extrakte enthalten östrogenwirksame Substanzen (Phytoöstrogene), deren Effekte im Einzelnen nicht ausreichend untersucht sind.

5.

Eine sachgerechte Therapie verhindert den durch ein Östrogendefizit bedingten Knochenmasseverlust und senkt die Frakturrate. Einige Gestagene (z. B. Norethisteron) können hierbei die günstige Wirkung der Östrogene verstärken. Durch diesen osteoprotektiven Effekt wird das Absinken der Knochendichte bis zur Frakturschwelle verzögert, sodass die Gabe von Östrogenen in den ersten Jahren nach der Menopause das Mittel der Wahl zur primären Osteoporoseprävention ist. Körperliche Aktivität und eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D sind entscheidende Voraussetzungen für einen normalen Knochenstoffwechsel. Bei manifester Osteoporose ist eine spezifische Behandlung erforderlich (z. B. Bisphosphonate, Raloxifen, Strontiumranelat, Teriparatid, Denusomab), deren Langzeiteffekte jedoch noch nicht hinreichend untersucht sind.

6.

Durch ihren Einfluss auf die Gefäßwand und den Fettstoffwechsel wirken Östrogene bei frühzeitigem Therapiebeginn der Atheroskleroseentwicklung entgegen. Östrogene haben durch ihre endothelprotektiven und vasodilatatorischen Effekte günstige Auswirkungen auf das arterielle System, sofern keine schweren Schädigungen vorliegen. Dies gilt insbesondere für Frauen mit vor- und frühzeitiger Menopause. Inwieweit die verschiedenen Gestagene diese Wirkungen beeinflussen, ist weitgehend ungeklärt. Bei bestehenden kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen kann eine neu begonnene HRT einen ungünstigen Einfluss haben. Die HRT ist nach den derzeit vorliegenden Daten zur sekundären Prävention von koronaren

Herzerkrankungen nicht geeignet. Treten bei solchen Patientinnen ausgeprägte klimakterische Symptome auf, kann eine HRT bei entsprechender internistischer Behandlung (z. B. mit Statinen) in Erwägung gezogen werden.

7.

Die vorliegenden epidemiologischen Daten weisen auf eine Erhöhung des Risikos venöser thromboembolischer Erkrankungen unter der HRT hin. Bei einer 50-jährigen Frau steigt unter oraler HRT das absolute Risiko um ein bis zwei Fälle pro 1.000 Frauen/Jahr an. Es ist vor allem zu Beginn der Therapie erhöht und nimmt altersabhängig zu. Sind in der Eigen- und/oder Familienanamnese Hinweise auf eine Thrombophilie gegeben, so ist zu beachten, dass die HRT das Risiko einer Thrombose erheblich steigern kann. Diese Zunahme ist bei transdermaler Gabe (auch bei Risikogruppen) geringer. Bei sachgerechter Thromboseprophylaxe besteht keine Notwendigkeit, vor Operationen die HRT abzusetzen.

8.

Eine längerfristige, alleinige Östrogeneinwirkung auf das Endometrium ist mit einem erhöhten Risiko einer Hyperplasie bzw. eines Karzinoms verbunden. Da dieser Effekt dosisabhängig ist, könnte bei sehr niedrigen Östrogendosen das Risiko vernachlässigbar sein.

In der Prämenopause sind – bei fehlender oder unzureichender Corpus luteum-Funktion – sporadisch erhöhte Östrogenspiegel vorhanden. Hier empfiehlt sich eine zyklische Gestagengabe zur Verhinderung einer Endometriumhyperplasie und damit zur Prävention des Korpuskarzinoms. Aus den gleichen Gründen ist ein regelmäßiger Gestagenzusatz von ausreichender Dosis und Dauer zur Östrogen-therapie notwendig. Bei der kontinuierlich-kombinierten Therapie mit niedrigen Östrogendosen reichen

geringere Gestagendosen zur Protektion des Endometriums aus. Uterus myomatosus und Endometriose sind keine absoluten Kontraindikationen für eine HRT.

9.

Sexualsteroiden sind keine Karzinogene. Sie können aber das Wachstum von hormonabhängigen Tumoren beeinflussen. Gestagene können die östrogenabhängige Proliferation des Brustdrüsengewebes verstärken. Eine langfristige Östrogenmonotherapie erhöht das Mammakarzinomrisiko geringfügig. Der bei Frauen unter einer mehrjährigen Therapie mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen gefundene geringe Anstieg der Mammakarzinomzidenz ist in den meisten Studien nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Unterschiede zwischen den verschiedenen Östrogenen und Gestagenen hinsichtlich ihres Einflusses auf das Mammakarzinomrisiko sind nicht bewiesen. Dies gilt auch für Progesteron. Übergewicht erhöht das Brustkrebsrisiko. Dieses Risiko wird durch eine HRT nicht weiter gesteigert. Für die Indikation einer langfristigen Hormonsubstitution müssen die Vorteile gegenüber möglichen Risiken abgewogen werden. Ob nach behandeltem Mammakarzinom eine HRT durchgeführt werden kann, muss nach entsprechender Aufklärung der Patientin individuell entschieden werden. In diesen Fällen sollten Gestagene möglichst zurückhaltend eingesetzt werden. Andere Neoplasien, wie auch das Zervix- und Ovarialkarzinom, stellen keine absolute Kontraindikation für eine HRT dar.

10.

Zur Therapie sind Östrogene wie Estradiol und dessen Ester sowie konjugierte equine Östrogene geeignet. Eine HRT sollte mit einer möglichst niedrigen Östrogendosis begonnen und bei Bedarf angepasst werden. Estriol hat bei üblicher Dosierung

keine oder nur eine geringe proliferative Wirkung auf das Endometrium und keinen ausreichenden Effekt auf Knochen- und Fettstoffwechsel. Ethinylestradiol ist wegen seiner starken hepatischen Wirkung und der damit verbundenen ungünstigen Nebenwirkungen zur HRT nicht zu empfehlen. Bezogen auf Hitzewallungen ist Ethinylestradiol weniger wirksam, deshalb können in der Perimenopause unter der Anwendung niedrig dosierter Ovulationshemmer Hitzewallungen auftreten.

Sowohl in der Perimenopause als auch unter einer Östrogenbehandlung lässt sich ein zuverlässiger

Schutz vor einer Endometriumhyperplasie nur durch eine regelmäßige Gestagenentzugsblutung oder eine gestageninduzierte Atrophie des Endometriums erreichen. Bei zyklischer Behandlung sollte das Gestagen in adäquater Dosierung über mindestens zwölf Tage pro Monat gegeben werden.

Addendum

Kommentar zur neuen Analyse der Ergebnisse der MARIE-Studie

Im Jahr 2008 wurden die Ergebnisse der großen deutschen Fall-Kontroll-Studie MARIE (=mammary carcinoma risk factor investigation) über den Einfluss der Hormonsubstitution auf das Mammakarzinomrisiko von postmenopausalen Frauen (50–74 Jahre) publiziert. Dabei wurden die Daten von 3.464 Fällen mit Mammakarzinom und 6.657 Kontrollen, die zwischen August 2002 und September 2005 in der Rhein-Neckar-Region und in Hamburg erhoben worden waren, miteinander verglichen. Die Berechnungen ergaben, dass während der Hormontherapie (current user) das relative Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, auf 1,73 (95% CI 1,55–1,94) ansteigt, wobei Unterschiede zwischen den verschiedenen Präparatetypen gefunden wurden. Dabei erhöhte die Östrogen-Monotherapie das Risiko nicht, während die zyklische Östrogen-Gestagen-Therapie das relative Risiko pro Jahr um 3% und die kontinuierlich-kombinierte Hormontherapie um 5% steigerte (1).

Vor Kurzem wurde eine im Druck befindliche neue Analyse dieser Daten vorab veröffentlicht, die sich mit dem Einfluss verschiedener modifizierbarer und nicht modifizierbarer Risikofaktoren innerhalb des Untersuchungskollektivs auf das Risiko des Mammakarzinoms bzw. dessen verschiedene Subtypen beschäftigt (2). Dieser Einfluss ist abhängig von der Verteilung dieser Risikofaktoren in der Bevölkerung und den mit ihnen

verbundenen spezifischen relativen Risiken für die Entwicklung des Mammakarzinoms. Bei ihrer Analyse verwendeten die Autoren nur die Verteilung der Risikofaktoren in der Fallgruppe, um das PAR (population attributable risk) zu berechnen. Das PAR soll den Anteil von Brustkrebsfällen angeben, der vermieden werden kann, wenn man einen oder mehrere dieser Risikofaktoren auf ein Minimum reduziert (z. B. Korrektur des Übergewichts auf Normalgewicht).

In der Einleitung wurde betont, dass man auf diese Weise quantitativ das Risiko des invasiven postmenopausalen Mammakarzinoms in Deutschland ermitteln kann (2). Dabei ist darauf hinzuweisen, dass die Untersuchungen auf die Stadt Hamburg und die Rhein-Neckar-Region begrenzt waren. Die Berechnungen ergaben, dass das PAR für die nicht modifizierbaren Risikofaktoren (Menarchealter, Menopausealter, Zahl der ausgetragenen Schwangerschaften, benigne Brusterkrankungen, belastete Familienanamnese) insgesamt 37,2% beträgt. Von den modifizierbaren Risikofaktoren waren nur die Hormonsubstitution (19,4%) und körperliche Inaktivität (12,8%) von Bedeutung, während für den Body-Mass-Index (BMI) und den Alkoholkonsum überraschenderweise kein Einfluss gefunden wurde. Bei den rezeptorpositiven Mammakarzinomen war das PAR einer Hormonsubstitution und körperlichen Inak-

tivität mit insgesamt 37,9% noch höher (2). Damit wird suggeriert, dass durch Verzicht auf eine Hormonersatztherapie und Reduktion des Körpergewichts mehr als ein Drittel der Brustkrebsfälle in Deutschland verhindert werden können.

Die Vorstellung, aus den Daten dieser regional erfassten Brustkrebsfälle die relevanten Risikofaktoren für die postmenopausalen Frauen in ganz Deutschland exakt berechnen und geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung ableiten zu können, erscheint angesichts der bei Fall-Kontroll-Studien unvermeidbaren Selektionsverzerrungen und der Fragwürdigkeit der in epidemiologischen Studien ermittelten relativen Risiken einzelner Risikofaktoren unrealistisch.

Die große Schwäche der MARIE-Studie besteht darin, dass die demografische Zusammensetzung der Fälle und Kontrollen weit davon entfernt ist, für Deutschland repräsentativ zu sein. Dies gilt vor allem für einen der wichtigsten Risikofaktoren, nämlich Übergewicht/Adipositas, der in vielen großen internationalen Studien einen erheblichen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko hatte. Dies ist deswegen von Bedeutung, weil Östrogen-therapie, BMI, Fettmasse, Kalorienaufnahme, körperliche Aktivität, metabolisches Syndrom, Insulinresistenz, Biguanid-Therapie (z. B. mit Metformin) u.a. zu den modifizier-

baren Risikofaktoren gehören, die sich nicht nur gegenseitig beeinflussen, sondern auch das Brustkrebsrisiko modifizieren. Diese Zusammenhänge sind nachfolgend detailliert dargestellt (siehe Punkte 1–13).

Aufgrund der komplexen endokrinen und metabolischen Interaktionen ist eine korrekte Berechnung des Einflusses einzelner modifizierbarer Risikofaktoren in einer epidemiologischen Fall-Kontroll-Studie, die nur einen Teil der relevanten Faktoren berücksichtigt, nicht möglich.

Grundsätzlich sollten bei epidemiologischen Studien über den Einfluss der Hormonsubstitution auf das Brustkrebsrisiko die postmenopausalen Frauen mit Normalgewicht und die mit Übergewicht/Adipositas getrennt untersucht werden. Dabei ist zu beachten, inwieweit übergewichtige postmenopausale Frauen eine Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie aufweisen bzw. mit Metformin behandelt werden.

Für die beiden untersuchten Regionen Deutschlands wurde in der MARIE-Studie ein Anteil der Frauen mit Übergewicht von nur 20,4% und mit Adipositas von nur 3,4% ermittelt (1). Diese Zahlen sind nicht geeignet, um für postmenopausale Frauen in ganz Deutschland die relevanten Risikofaktoren für Brustkrebs zu berechnen, denn nach Angaben des Robert-Koch-Instituts bzw. des Statistischen Bundesamts von 2003 hatten im Jahr 1998 in der Altersgruppe 50–79 Jahre etwa 44% der deutschen Frauen Übergewicht und weitere 30% Adipositas (s. Tab. 1) (3). Der gleichen Quelle ist zu entnehmen, dass nach den Ergebnissen eines Mikrozensus 1999 bei 24% aller erwachsenen Frauen in Hamburg Übergewicht und bei weiteren 10% Adipositas vorliegen, dieser Anteil dürfte in der Gruppe der postmenopausalen Frauen erheblich höher sein. Das bei übergewichtigen oder

Häufigkeit von Übergewicht/Adipositas

| Altersgruppe | Übergewicht | Adipositas |
|--------------|-------------------------------|----------------------------|
| Jahre | BMI 25–29,9 kg/m ² | BMI ≥ 30 kg/m ² |
| 40–49 | 29,7% | 21,7% |
| 50–59 | 38,1% | 26,2% |
| 60–69 | 42,0% | 35,5% |
| 70–79 | 44,7% | 31,1% |

Tab. 1: Anteil der Frauen mit Übergewicht oder Adipositas in Deutschland 1999 (nach Angaben des Robert-Koch-Instituts/Statistischen Bundesamts; 2003) (3).

adipösen Frauen bereits erhöhte Mammakarzinomrisiko wird im Gegensatz zu normalgewichtigen Frauen durch eine Hormonersatztherapie nicht gesteigert (siehe Punkte 1–4).

Die berechnete Reduktion der Mammakarzinominzidenz durch Vermeidung der genannten PAR (Hormonersatztherapie, körperliche Inaktivität) mag für das untersuchte Kollektiv (25% Übergewicht/Adipositas) zutreffen, ist allerdings nicht auf die Gesamtheit der deutschen postmenopausalen Frauen (75% Übergewicht/Adipositas) übertragbar. Daher ist die Annahme, dass sich die Inzidenz des Mammakarzinoms in Deutschland durch Verzicht auf eine Hormonersatztherapie um nahezu 20% reduzieren ließe, nicht nachvollziehbar.

Zusammenhang zwischen Übergewicht, metabolischem Syndrom, Hyperinsulinämie, Östrogenmangel und Brustkrebsrisiko

Im Hinblick auf die Bewertung der modifizierbaren Risikofaktoren für das Mammakarzinom einschließlich der Hormonsubstitution sind folgende Ergebnisse epidemiologischer und endokrinologischer Untersuchungen von Bedeutung:

1.

Die große Collaborative Reanalyse von 1997, die Nurses' Health Study und eine Studie der amerikanischen Krebsgesellschaft stellten fest, dass Übergewicht bei postmenopausalen Frauen das Brustkrebsrisiko erhöht, und dass eine Hormonsubstitution das Risiko nur bei postmenopausalen Frauen mit Normalgewicht (BMI < 25 kg/m²) noch weiter steigert (4–6).

2.

Bestätigt wird dies durch eine Querschnittstudie der WHI mit 86.000 Frauen: Bei adipösen Frauen ohne HRT war das Brustkrebsrisiko um 150% erhöht, und zwar in der Altersgruppe 50–69 Jahre um mehr als 350% (7). Ähnliche Resultate gab es in der schwedischen Malmö Diät und Krebs-Studie, die bei einem Anteil des Körperfetts von über 27% ein erhöhtes Brustkrebsrisiko fand – mit einer Zunahme um etwa 240% bei > 36% Körperfett (8). In beiden Studien gab es keine weitere Erhöhung durch eine HRT, sondern tendenziell sogar eine Abnahme (7, 8).

3.

Dementsprechend hängt das Ergebnis einer Untersuchung über den Einfluss der HRT auf das Brustkrebsrisiko vom Anteil der Frauen mit Übergewicht ab. Je mehr Frauen übergewichtig oder adipös sind, umso niedriger ist das relative Gesamtrisiko des Mammakarzinoms bei den mit Hormonen behandelten Frauen. Denn bei den unbehandelten adipösen Frauen ist das Risiko ebenso hoch oder sogar höher als bei den adipösen Frauen mit HRT (9, 10).

4.

In der randomisierten plazebokontrollierten WHI-Studie reduzierte die Therapie mit konjugierten Östrogen bei Frauen, die mindestens 80% der Medikation eingenommen hatten, das

Brustkrebsrisiko signifikant um 33%. Die Ursache dieses überraschenden Ergebnisses hängt mit großer Wahrscheinlichkeit damit zusammen, dass 34,8% der teilnehmenden Frauen übergewichtig und weitere 44,6% adipös waren (11).

5.

Im Gegensatz zu postmenopausalen Frauen ist bei übergewichtigen Frauen in der Prämenopause das Brustkrebsrisiko nicht erhöht, sondern steigt erst nach der Menopause im Zusammenhang mit dem Östrogenmangel an (12, 13). Dies ist ein Hinweis darauf, dass die endogenen Östrogene einen protektiven Effekt gegenüber den Auswirkungen der zentralen Fettmasse haben.

6.

Eine prospektive Studie des amerikanischen National Institute of Health (NIH) ergab, dass das Ausmaß einer Gewichtszunahme seit dem 18. Lebensjahr das Brustkrebsrisiko in der Postmenopause erhöht, wobei es mit dem Ausmaß der Gewichtsveränderung korreliert. Bei diesen Frauen verhinderte eine Hormonsubstitution den Anstieg des Mammakarzinomrisikos (14).

7.

In der plazebokontrollierten WHI-Studie erhöhte eine Östrogen-Gestagen-Therapie das Brustkrebsrisiko, jedoch nur bei denjenigen Frauen, die vor der Studie mit einer HRT behandelt worden waren (15). Allerdings beruhte diese Risikozunahme auf dem Befund, dass in der HRT-vorbehandelten Plazebogruppe der normale altersabhängige Anstieg des Brustkrebsrisikos ausblieb. Im Gegensatz dazu beobachtete man bei den nicht vorbehandelten Frauen in der Plazebogruppe über die Beobachtungszeit von sieben Jahren einen Anstieg, der mit dem in der Hormongruppe vergleichbar war (16, 17).

Körperliche Aktivität, Energieaufnahme und Insulinspiegel

| Quintilen der körperlichen Aktivität (kcal/kg pro Woche) | Quintilen der Kalorienaufnahme (kcal/Tag) | | | | |
|--|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | < 1.100 | 1.101–1.426 | 1.427–1.712 | 1.713–2.204 | ≥ 2.050 |
| | Insulin (µE/ml) | Insulin (µE/ml) | Insulin (µE/ml) | Insulin (µE/ml) | Insulin (µE/ml) |
| 0 | 11,66 | 12,70 | 12,82 | 12,94 | 15,08 |
| 0–3,75 | 11,30 | 11,82 | 12,10 | 11,79 | 12,60 |
| 3,76–8,75 | 11,23 | 10,68 | 10,59 | 11,92 | 12,22 |
| 8,76–17,5 | 10,14 | 10,58 | 10,00 | 9,78 | 12,24 |
| > 17,5 | 8,74 | 10,03 | 8,81 | 10,12 | 9,70 |

Tab. 2: Einfluss der körperlichen Aktivität und der täglichen Kalorienaufnahme auf den Insulinspiegel. Ergebnisse einer Querschnittstudie der WHI mit 3.000 Frauen (25).

8.

Eine zentrale Adipositas ist ein wichtiges Kriterium für das metabolische Syndrom, das u. a. mit einem hohen Risiko für eine Insulinresistenz mit chronischer Hyperinsulinämie verbunden ist. Eine chronische Hyperinsulinämie bedeutet ein erhebliches Krebsrisiko. Insulin stimuliert direkt die Karzinogenese. In vielen Karzinomen ist der Insulinrezeptorgehalt stark erhöht, da keine Downregulation stattfindet. Dementsprechend führt ein langfristig erhöhter Insulinspiegel zu einer verstärkten Glukoseverwertung und erhöhten Mitoserate (18).

9.

Bei postmenopausalen Frauen mit behandeltem Mammakarzinom erhöht ein metabolisches Syndrom das Rezidivrisiko auf das Dreifache (19). Bei postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium ist bei den Patientinnen mit den höchsten Insulinspiegeln das Risiko für Fernmetastasen verdoppelt und die Mortalität verdreifacht (20).

10.

Bei gesunden postmenopausalen Frauen reduziert eine Therapie mit Estradiol den Insulinspiegel und den HOMA-Index um 30–40% (21). Eine HRT hat einen günstigen Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel und

reduziert das Risiko für einen Diabetes Typ 2 (22, 23). Bei postmenopausalen Frauen mit Hyperinsulinämie ist das Brustkrebsrisiko erhöht, wird aber durch eine Östrogentherapie reduziert (24).

11.

Eine Studie der WHI mit 3.000 postmenopausalen Frauen zeigte, dass der Insulinspiegel mit der Zunahme der täglichen Kalorienaufnahme positiv korrelierte, während er mit einer Zunahme der körperlichen Aktivität negativ korrelierte (s. Tab. 2) (25).

12.

Eine moderate bis intensive körperliche Aktivität reduziert das Brustkrebsrisiko in der Postmenopause um 20–40% und verbessert bei Brustkrebspatientinnen die Prognose (26, 27).

13.

Eine Metformin-Therapie reduziert bei Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium einen erhöhten Insulinspiegel und den HOMA-Index um 22–25% (28). Eine fünfjährige Metformintherapie reduziert bei Frauen mit Diabetes Typ 2 das Krebsrisiko um 44% (29).

Diese Daten lassen den Schluss zu, dass eine Insulinresistenz bei einem vorliegenden Östrogenmangel zu einer

chronischen Hyperinsulinämie führt, die durch eine Östrogentherapie reduziert oder beseitigt werden kann. Da eine längerfristige Hyperinsulinämie die Entwicklung und das Wachstum von Mammakarzinomen und anderen Krebsarten fördern kann, bedeuten alle Maßnahmen, die zu einer Besserung einer Insulinresistenz führen, eine Möglichkeit, das Risiko des Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen zu reduzieren.

Dazu zählen eine niedrig dosierte Östrogentherapie sowie die Reduktion des Gewichts bzw. der zentralen Fettmasse durch körperliche Aktivität, Verringerung der Kalorienaufnahme oder eine Metformintherapie. Diese Maßnahmen verbessern nicht nur den gestörten Kohlenhydratstoffwechsel, sondern reduzieren auch die zentrale Fettmasse, die einen erheblichen Beitrag zur Entwicklung einer Insulinresistenz und Hyperinsulinämie leistet. Eine erhöhte viszerale Fettmasse steigert nämlich die Freisetzung des tumorfördernden Leptins, während die Produktion des tumorhemmenden Adiponectins vermindert ist. Von großer klinischer Bedeutung könnte auch die Fähigkeit von Insulin, IGF-1, EGF, Leptin und anderen Peptiden sein, über Cross-Talk-Mechanismen die Östrogenrezeptoren in Brustkrebszellen zu transaktivieren, sodass in völliger Abwesenheit eines Östrogens die klassischen genomischen Östrogenwirkungen ausgelöst werden können (30, 31).

Literatur

1. Flesch-Janys D, Slinger T, Mutschelknauss E et al.: Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int J Cancer* 123 (2008) 933–941.
2. Barnes BBE, Steindorf K, Hein R et al.: Population attributable risk of invasive postmenopausal breast cancer and breast cancer subtypes for modifiable and non-modifiable risk factors. *Cancer Epidemiology* (2010) doi: 10.1016/j.canep.2010.11.003.
3. Robert-Koch-Institut / Statistisches Bundesamt: Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Übergewicht und Adipositas. Heft 16 (2003) 1–16.
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hor-

none replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 350 (1997) 1047–1059.

5. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ et al.: The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 332 (1995) 1589–1593.
6. Schairer C, Lubin J, Troisi R et al.: Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 283 (2000) 485–491.
7. Morimoto LM, White E, Chen Z et al.: Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 13 (2002) 741–751.
8. Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B et al.: A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmö diet and cancer study. *Int J Cancer* 103 (2003) 246–252.
9. Kuhl H: Gibt es Unterschiede zwischen den Hormonpräparaten und ihrer Wirkung auf das postmenopausale Risiko des Mammakarzinoms? *Gyne* Februar 2010; S. 24–26.
10. Kuhl H, Wiegatz I: Kommentar zu den Ergebnissen der deutschen Brustkrebsstudie MARIE. *Frauenarzt* 49 (2008) 1033–1034.
11. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL et al.: Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 295 (2006) 1647–1657.
12. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS et al.: Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 152 (2000) 514–527.
13. Tehard B, Clavel-Chapelon F and the E3N group: Several anthropometric measurements and breast cancer risk: results of the E3N cohort study. *Int J Obesity* 30 (2006) 156–163.
14. Ahn J, Schatzkin A, Lacey jr. JV et al.: Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med* 167 (2007) 2091–2100.
15. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al.: Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 289 (2003) 3243–3253.
16. Kuhl H.: Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artefact? *Climacteric* 7 (2004) 319–323.
17. Kuhl H: Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas* 51 (2005) 83–97.
18. Gupta K, Krishnaswamy G, Karnad A et al.: Insulin: a novel factor in carcinogenesis. *Am J Med Sci* 323 (2002) 140–145.
19. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M et al.: Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer* 119 (2006) 236–238.
20. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI et al.: Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 20 (2002) 42–51.
21. Villa P, Sagnella F, Perri C et al.: (2008) Low- and standard-estrogen dosage in oral therapy: dose-dependent effects on insulin and lipid metabolism in healthy postmenopausal women. *Climacteric* 11 (2008) 498–508.
22. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E et al.: Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 138 (2003) 1–9.
23. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ et al.: Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 47 (2004) 1175–1187.
24. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H et al.: Insulin, Insulin-like growth factor-1, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 101 (2009) 48–60.
25. Chlebowski RT, Pettinger M, Stefanick ML et al.: Insulin, physical activity, and caloric intake in postmenopausal women: breast cancer implications. *J Clin Oncol* 22 (2004) 4507–4513.
26. Monninkhoff EM, Elias SG, Vleems FA et al.: Physical activity and breast cancer – a systematic review. *Epidemiology* 18 (2007) 137–157.
27. Abrahamson PE, Gammon MD, Lund MJ et al.: Recreational physical activity and survival among young women with breast cancer. *Cancer* 107 (2006) 1777–1785.
28. Goodwin PJ, Pritchard KI, Ennis M et al.: Insulin-lowering effects of metformin in women with early breast cancer. *Clin Breast Cancer* 8 (2008) 501–505.
29. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM et al.: Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 330 (2005) 1304–1305.
30. Garnier M, Giamarchi C, Delrieu I et al.: Insulin and estrogen receptor ligand influence the FGF-2 activities in MCF-7 breast cancer cells. *Biochem Pharmacol* 65 (2003) 629–636.
31. Catalano S, Mauro L, Marsico S et al.: Leptin induces, via ERK1/ERK2 signal, functional activation of estrogen receptor alpha in MCF-7 cells. *J Biol Chem* 279 (2004) 19908–19915.

Teilnehmer des Zürcher Gesprächskreises

- Prof. M. Birkhäuser (Bern)
- Prof. H. Kuhl (Frankfurt)
- Prof. A. O. Mueck (Tübingen)
- Prof. J. Neulen (Aachen)
- Prof. C. J. Thaler (München)
- Prof. L. Wildt (Innsbruck)

Für die Autoren

Prof. Dr. med. Joseph Neulen
 Frauenklinik für Gynäkologische
 Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
 Universitätsklinikum Aachen
 Pauwelsstr. 30
 52074 Aachen
 jneulen@ukaachen.de