

Was tun nach der Schairer-Studie?

Vorschlag zu einer risikoarmen Hormonsubstitution nach der Menopause

Schairer und Mitarbeiter untersuchten in den USA das Brustkrebsrisiko im Zusammenhang mit einer Hormonsubstitution nach der Menopause. Insgesamt werteten sie 2.082 Brustkrebsfälle aus. Erfasst wurden insgesamt 46.355 postmenopausale Frauen aus den Jahren 1980 bis 1995. Die Gabe von Östrogen alleine führte nach 10 Jahren zu einem 1,1fach erhöhten Brustkrebsrisiko. Die Gabe der Kombination Östrogen/Gestagen (sequenziell) erhöhte das Brustkrebsrisiko nach 10 Jahren auf das 1,8fache. Es gab kaum Frauen, die Östrogen/Gestagen kontinuierlich kombiniert nahmen.

Vergleicht man diese Studie mit den Ergebnissen der Magnusson-Studie (1999), ferner mit der Colditz-Studie (1995) und mit der Ewertz-Studie (1988), so kristallisieren sich ein paar Regeln zum Brustkrebsrisiko heraus:

1. Das **Brustkrebsrisiko** scheint von der **Östradioldosis** (Magnusson > Schairer) abhängig zu sein. Höhere Dosen - höheres Risiko.
2. Das **Brustkrebsrisiko** scheint von der Dauer der Östradiolgabe abhängig zu sein (Schairer, Colditz, Ewertz).
3. Frauen mit **mehr Zyklen** haben ein **höheres Brustkrebsrisiko** als Frauen mit weniger Zyklen (Ewertz).
4. Bei hochdosierter oraler Substitution scheint ein Progesteron aus der Testosteronreihe (NETA, LNG) nachteilig zu sein, ein Progesteron aus der Progesteronreihe (**MPA, Medroxyprogesteronacetat**) **scheint besser abzuschneiden** (Magnusson). (Sicher kann von der hoch dosierten Magnusson-Studie nicht auf niedrig dosierte Kombipflaster bezüglich NETA extrapoliert werden.)
5. **Kontinuierliche Gabe von Gestagenen schneidet besser ab** als zyklische Gabe (Ewertz).
6. **Brustkrebszellen** werden in vitro durch **kontinuierliche Gabe von MPA** an der Zellteilung gehemmt (Clarke).
7. **Mammakarzinom-Patientinnen** können z. T. mit **kontinuierlicher Gabe von MPA** für einige Zeit erfolgreich behandelt werden (Pollow).

Knochenverlust und Östradiol:

Cummings und Mitarbeiter fanden, daß bei einem sehr niedrigen Serum-Östradiolspiegel [unter 18,4 pmol/l (5 pg/ml)] das Risiko für spätere Schenkelhals- und Wirbelfrakturen wesentlich höher war als bei Spiegeln über 36,7 pmol/l (10 pg/ml). Für die Hüfte wurde über hohe jährliche Verluste an Knochendichte bei den tiefen Östradiolwerten und deutlich niedrigere Verluste bei Spiegeln über 36,7 pmol/l (10 pg/ml) berichtet. Wir fanden, daß bei postmenopausalen Frauen unter sehr niedriger Hormonsubstitution (Estraderm TTS 25, Pflaster), die Pyridinoline (Knochenbaumarker) in der Norm lagen, während die Hälfte der unsubstituierten Frauen einen erhöhten Knochenabbau aufwies (Schmidt-Gayk, 1998). Evans und Mitarbeiter fanden bei den niedrig dosierten (25 µg) Östradiolpflasterpräparaten nach 3 Jahren einen Zuwachs der Knochendichte von 8 % (mit einem 50 µg Pflaster einen mittleren Zuwachs von 9 %). Dieser Zuwachs bei den niedrig dosierten Pflastern wurde in allen postmenopausalen Altersstufen bis zum Alter von über 80 Jahren hin beobachtet.

Für den Knochen reicht also eine geringfügige Anhebung des Östradiolspiegels nach der Menopause aus. Durch das oben angeführte Präparat oder entsprechende andere Pflaster erreicht das Östradiol im Serum nur 73,4 - 91,8 pmol/l (20 - 25 pg/ml) und nicht die prämenopausalen Werte gesunder Frauen [110-1470 pmol/l (30-400 pg/ml)].

Wird das niedrig dosierte Pflaster mit einem niedrig dosierten Gestagen aus der Progesteronreihe (MPA, z. B. Clinofem 2,5) kombiniert, und werden beide Präparate kontinuierlich ohne Pause genommen (**2 Pflaster pro Woche und täglich eine Tablette Clinofem 2,5**), treten fast keine uterinen Blutungen mehr auf und es gibt vermutlich einen Schutz gegen Brustkrebs (s.o.). Durch die niedrige Östradioldosis gibt es auch kein erhöhtes Thromboserisiko.

Eine orale Hormonsubstitution sollte nicht mehr vorgenommen werden, da die direkte Leberpassage des Östrogens ("first pass" Effekt) zu einer Stimulation der SHBG-Synthese führt und dadurch der Spiegel an freiem Testosteron abnimmt. Dadurch kann die Muskelmasse abnehmen (Glower).

Empfehlung:

Bei erhöhten Pyridinolenen (10 ml vom ersten Morgenurin) oder anderen erhöhten Markern des Knochenabbaus oder Osteoporose diese niedrigdosierte Kombinationstherapie (Alternative: das niedrig dosierte Kombipflaster Estragest) + täglich 1000 IE Vitamin D₃ (Nov.-April) + 500 mg Calcium (abends). Kontrolle der Pyridinoline oder Knochenabbaumarker einmalig nach 6-12 Monaten ist ausreichend.

Ich meine, daß damit eine risikoarme Substitution zur Verfügung steht. Bei Kontraindikationen zu Östrogen kann auf Bisphosphonate ausgewichen werden.

Literatur:

- Clarke, Endocrine Rev. 1990; 11:266
- Cummings, NEJM 1998; 339:733-8
- Evans, Clin Endocrinol 1996; 44:79-84
- Ewertz, Int J Cancer 1988; 42:832-8
- Gower, J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:4476-80
- Magnusson, Int J Cancer 1999; 81:339-344
- Pollow, Tumordiagn u Ther 1997; 18:43-50
- Schairer, JAMA 2000; 283:485-91
- Schmidt-Gayk, Clin lab 1998; 44:781-7
- Stone, JBMR 1998; 13:1167-74

Verantwortlich für den Text: H. Schmidt-Gayk