

## HRT nach „geheiltem“ Brustkrebs? Schwedische Studie wegen zu hohen Risikos abgebrochen

Beobachtungsstudien schienen dafür zu sprechen, daß Rezidive bei Frauen mit „geheiltem“ Brustkrebs, die eine Hormonersatz-Therapie (HRT) wegen starker menopausaler Beschwerden erhalten, selten sind. Eine schwedische Gruppe um L. Holmberg berichtet jetzt über die im Mai 1997 begonnene HABITS-Studie (1), mit der untersucht werden sollte, ob Frauen mit starken (post-)menopausalen Beschwerden, die früher ein Mammakarzinom bis zum Stadium II (weniger als 4 positive Lymphknoten) hatten und deren Therapie abgeschlossen war, durch eine maximal zwei Jahre dauernde HRT hinsichtlich Karzinomrezidiven gefährdet sind. Ursprünglich sollten 1300 Frauen für diese randomisierte, aber offene Studie (HRT vs. best-practice-Standardtherapie) rekrutiert werden. Ein Kontrollgremium hatte aufgrund regelmäßiger Zwischenauswertungen die Möglichkeit und die Pflicht, die Studie abzubrechen, falls ihr das Risiko bei Fortsetzung der Studie als zu hoch erschien. Dieser Fall trat im Dezember 2003 ein, obwohl bei schleppender Rekrutierung erst 434 Frauen eingeschlossen waren, von denen 345 ausreichend lange beobachtet worden waren.

Die Frauen waren zwischen 40 und 75 Jahre alt (Durchschnitt 55 Jahre). Der Vergleich der Basisdaten ergab, daß in der HRT-Gruppe etwas mehr Frauen Rezeptor-positiv gewesen waren als in der Kontroll-Gruppe (54% vs. 48%). Auch waren etwas mehr Frauen in der HRT-Gruppe Lymphknoten-positiv gewesen als in der Kontroll-Gruppe (26% vs. 21%). Sonst waren die Gruppen gleich. Je 21% der Frauen in beiden Gruppen nahmen noch Tamoxifen ein.

Bei Studienabbruch hatten 26 von 219 Frauen in der HRT- und 8 von 215 in der Kontroll-Gruppe ein Brustkrebs-Rezidiv (lokal, kontralateral oder Fernmetastasen) erlitten. Zwei der Frauen mit Rezidiv in der Kontroll-Gruppe hatten protokollwidrig HRT durchgeführt.

Das „Relative Hazard“ (RH) war 3,5 (Konfidenzintervall = CI: 1,5-8,1) in der HRT-Gruppe. Überdurchschnittlich hoch war das RH bei Rezeptor-positiven Frauen (4,8) und bei solchen, die vor der Erstdiagnose des Brustkrebses bereits HRT angewandt hatten (6,9). Wegen der kleinen Patientinnenzahl waren die CI für alle Subgruppenanalysen groß. So ließ sich auch nicht entscheiden, ob der Typ des HRT-Regimes (nur Östrogene bei Zustand nach Hysterektomie, kombiniert-intermittierend oder kombiniert-kontinuierlich bei intaktem Uterus) für das Rezidiv-Risiko entscheidend war.

Das Kontrollgremium kam zu dem Schluß, daß die Studie aus ethischen Gründen nicht fortgeführt werden solle, obwohl mit ihr nicht alle offenen Fragen beantwortet sind. Irritierend war die Feststellung, daß in einer anderen, ähnlich angelegten Studie in Stockholm, über deren Umfang nichts gesagt wird, die letzte Zwischenauswertung kein erhöhtes Rezidivrisiko ergab (RH: 0,82; CI:

0,35-1,9). Diese Studie wurde nun aber auch wegen Rekrutierungsschwierigkeiten und zu befürchtender schlechter Compliance abgebrochen.

In einem begleitenden Editorial (2) kommen R.T. Chlebowski und N. Col aus Boston zu dem Schluß, daß die Ergebnisse der HABITS-Studie im Licht der WHI- und der Million-Women-Studien (s.a. 3, 4) plausibel seien. Bei einigen Frauen mit früher durchgemachtem Brustkrebs sei der Schweregrad der (post-)menopausalen Beschwerden so gravierend, daß man sie ohne Östrogengabe schlecht behandeln könne. Dies sei eine erhebliche therapeutische Herausforderung. In der vorliegenden HABITS-Studie fragt man sich allerdings, ob die (post-)menopausalen Beschwerden bei bis zu 75 Jahre alten Frauen in jedem Fall wirklich so gravierend waren, daß ein Einschluß in die Studie gerechtfertigt war. Allerdings kann eine adjuvante Therapie mit Tamoxifen selbst Hitzewallungen auslösen. Jedoch erscheint die Behandlung von Beschwerden, die durch ein Antiöstrogen verursacht oder verstärkt werden, mit einem Östrogenpräparat paradox.

**Fazit:** Die Behandlung von Frauen, die früher ein Mamma-Karzinom hatten, mit Östrogenen oder Östrogenen/Gestagenen wegen (post-)menopausaler Beschwerden ist mit einem erheblichen Rezidiv-Risiko behaftet und sollte vermieden werden. Bei lange zurückliegendem, Östrogen-Rezeptor-negativem Tumor, der als sicher geheilt betrachtet werden kann, ist bei dringender Indikation vielleicht eine Ausnahme möglich.

#### **Literatur**

1. Holmberg, L., et al. (HABITS = **H**ormonal replacement therapy **A**fter **B**reast cancer – **I**s **i**T **S**afe?): Lancet [2004, 363, 453](#).
2. Chlebowski, R.T., und Col, N.: Lancet [2004, 363, 410](#).
3. Million Women Study Collaborators: Lancet [2003, 362, 419](#); s.a. [AMB 2003, 37, 77b](#).
4. Writing Group for the **W**omen's **H**ealth Initiative Investigators (WHI): JAMA [2002, 288, 321](#); s.a. [AMB 2003, 37, 77b](#).