

4/2014: HRT/Menopausenbeschwerden

Androgene und Mammakarzinomrisiko

Hintergrund: Derzeit ist zwar kein Androgen-Präparat für die Frau zugelassen, jedoch werden Androgene weiterhin «off label» eingesetzt. Von grossem Interesse sind die Langzeitriskien einer Androgen-Therapie, vor allem der Einfluss auf die weibliche Brust. Bis anhin durchgeführte Studien untersuchten Androgene meist in Kombination mit einer konventionellen Hormonsubstitution (HRT) (1), deren Langzeiteinnahme mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden ist (2).

Wie ist die Dayton-Studie von Glaser und Dimitrakakis zu bewerten?

Die Studie im Resümee

Die sogenannte Testosterone-Implant-Breast-Cancer-Prevention-Studie (Dayton Study) ist eine zehnjährige prospektive Observationsstudie, welche die Mammakarzinominzidenz während einer individuell dosierten, subkutanen Testosteron-Therapie mit und ohne parallele Aromataseinhibitor-Therapie bei prä- und postmenopausalen Frauen untersucht, die keine systemische Östrogen- und/oder Gestagen-Therapie durchführen und Symptome eines relativen Androgen-Mangels aufweisen (vasomotorische Beschwerden, Schlafstörungen, affektive Störung, prämenstruelles Syndrom, sexuelle Funktionsstörung, Vergesslichkeit etc.). Die Implantate wurden im Mittel nach 96 Tagen erneuert. Teilnehmerinnen wurden wöchentlich telefonisch kontaktiert. In der aktuellen Publikation wurden die Ergebnisse der 5-Jahres-Interimsanalyse präsentiert (2008 bis zur Erstdiagnose eines Mammakarzinoms bzw. bis zum Tod bzw. bis 31.3.2013). Als Vergleich bezüglich der Mammakarzinominzidenz dienten historische Kontrollen, altersspezifische SEER¹-Daten und Frauen, die nur einmalig ein Testosteron-Implantat erhalten hatten (n = 119). Für die ITT²-Analyse standen 1268 prä-/perimenopausale (23%) und postmenopausale (77%) Hormonanwenderinnen mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren bei Therapiestart zur Verfügung. Das Follow-up betrug im Mittel 4,6 ± 1,3 Jahre seit der ersten Implantateinlage. Im März 2013

waren 674 Frauen derzeitige Hormonanwenderinnen, von denen 38% nur Testosteron (mittlere Implantatdosis ca. 140 mg) und 62% Testosteron (mittlere Implantatdosis 173 mg) kombiniert mit Anastrozol (4 mg oder 8 mg; 1:1) erhielten.

Während des Beobachtungszeitraums wurden unter der Therapie insgesamt 8 invasive Mammakarzinome neu diagnostiziert. Das entspricht umgerechnet einer Inzidenz von 142 Fällen (ITT-Analyse) respektive 73 Fällen (PP³-Analyse) pro 100 000 Personenjahre. Die Mammakarzinominzidenz lag damit signifikant unter derjenigen der Kontrollen und derjenigen der SEER¹-basierten kalkulierten Inzidenz. Die Wirksamkeit der Androgen-Therapie bezüglich der «Androgen-Mangelsymptome» wurde nicht präsentiert. Als Nebenwirkung traten eine leichte bis moderate Zunahme der Gesichtshaarung (92%) und Akne (51%) auf.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Therapie mit Testosteron mit/ohne Aromataseinhibitor das Risiko für ein Mammakarzinom bei prä- und postmenopausalen Frauen reduziert.

Kommentar

Die Idee der Behandlung von menopausalen Beschwerden mit Testosteron in Kombination mit einem Aromatasehemmer ist innovativ. Allerdings ist mehr Wissen über den Einfluss einer alleinigen Testosteron-Therapie auf die weibliche Brust dringend erforderlich. Das Studiendesign ist jedoch aufgrund eines vorab nicht definierten Studienumfangs, einer unklaren Powerkalkulation, vager



PD Dr. med. Petra Stute,
Leitende Ärztin Gynäkologische
Endokrinologie und Reproduktions-
medizin am Inselspital Bern,
resümiert und kommentiert kürzlich
publizierte Studien zu wichtigen
und vielfach kontrovers diskutierten
Themen.

Kommentierte Studie:

Glaser RL, Dimitrakakis C.: Reduced breast cancer incidence in women treated with subcutaneous testosterone, or testosterone with anastrozole: a prospective, observational study. *Maturitas* 2013; 76: 342–49.

Einschlusskriterien (u.a. prä- und postmenopausale Frauen, viele verschiedene Symptome und kein z.B. validierter Fragebogen) sowie individuell festgelegter und im Studienverlauf veränderbarer Testosteron- und Anastrozol-Dosierungen diskussionsbedürftig.

Bei der Beschreibung der neu diagnostizierten Mammakarzinome bleibt offen, ob die erkrankten Frauen eine Testosteron-Mono- oder Kombinations-Therapie erhielten. Auch wäre interessant zu wissen, inwiefern das eigentliche Ziel, nämlich die Reduktion akuter «hormonmangelbedingter» Beschwerden, erreicht wurde und ob Blutungsstörungen auftraten. ■

PD Dr. med. Petra Stute
Gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital
3010 Bern
E-Mail: petra.stute@insel.ch

Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel: keine.

Referenzen:

1. Kotsopoulos J, Narod SA.: Androgens and breast cancer. *Steroids*. 2012; 77(1–2): 1–9.
2. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al.: Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post-stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013; 310(13): 1353–68.