

**Hormonsubstitution und  
Kontrazeption bei malignen  
Erkrankungen**

**Prof. Thomas Römer**

Evangelisches Krankenhaus Köln - Weyertal

# Kontrazeption nach malignen Erkrankungen

## Problemsituationen:

- kaum wissenschaftliche Daten
- klinisch häufiges Problem (z.B. Mammakarzinom)
- ungewollte Schwangerschaft z.B. nach Chemotherapie (hohes Konfliktpotential)

# Kontrazeption nach Mammakarzinom

- Problem: Junge Patientin mit Mamma-Ca (< 35 Jahre) – ungünstige Prognose
- daher meist Chemotherapie
- Klinische Frage nach Chemotherapie:  
Kontrazeption notwendig (Amenorrhoe?, Hormonstatus: LH, FSH, Estradiol)

# Kontrazeption nach Mammakarzinom

## Nach Chemotherapie

Mindestens 2 Jahre Kontrazeption (teratogene Effekte?)

## Jüngere Patientin (<30 Jahre)

Besser 5 Jahre Rezidivfreiheit vor Gravidität abwarten.

## High risk Patienten

familiäres Mamma-Ca, LK N>10 oder inflammatorisches  
Karzinom

besser von Gravidität abraten

# Kontrazeption nach Mammakarzinom

## 1. Ovulationshemmer / Gestagene

bei rezeptornegativem Mammakarzinom

Einphasenpräparate möglich (keine Sequenzpräparate)

bei rezeptorpositivem Mammakarzinom

- keine Ovulationshemmer
- Gestagene nur hochdosiert (Depotgestagene – keine Minipille)

# Kontrazeption nach Mammakarzinom

## 2. Gestagenspirale

„Off label use“

weit verbreitet und sinnvoll

CAVE: Rote-Hand-Brief 2007

Vorteile:

- wenig oder keine systemische Steroidwirkung
- Langzeitkontrazeption
- reversibel
- therapeutischer Nebeneffekt (Blutungsreduktion)

# MIRENA und Brustkrebs

## Klinische Konsequenzen

- rechtliche Situation problematisch
- alternative kontrazeptive Methoden (Cu-IUD, Sterilisation) besprechen
- Off-label use, aber vertretbar und in vielen Fällen medizinisch sinnvoll
- Aufklärung besonders sorgfältig

# MIRENA und Brustkrebs

Rote-Hand-Brief März 2007



Änderung der Fachinformation

## Brustkrebs

Für Frauen, die aktuell kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) anwenden, hat eine Metaanalyse 54 epidemiologischer Studien ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko (RR= 1,24) ergeben. Das Brustkrebsrisiko bei Anwenderinnen von Gestagen-only-Kontrazeptiva liegt möglicherweise in der gleichen Größenordnung wie bei Anwenderinnen von KOK. Da das Grundrisiko an Brustkrebs zu erkranken mit zunehmendem Alter ansteigt, führt dieses erhöhte relative Risiko zu einer größeren Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei älteren im Vergleich zu jüngeren Frauen. Innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK geht das erhöhte Risiko allmählich wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück.

Falls bei Anwenderinnen von MIRENA ein Geschlechtshormon-abhängiger Tumor (z.B. Brustkrebs) diagnostiziert wird, muss MIRENA entfernt werden.

# MIRENA und Brustkrebs

## Progesteron-only-contraception und Brustkrebs

- kein erhöhtes Risiko
  - in 6 Fall-Kontroll-Studien für Progesteron-only-Pillen
  - in 4 Fall-Kontroll-Studien für Depot-MPA
  - ESHRE 2003
- erhöhtes Risiko
  - nur einige Subgruppen betroffen in einzelnen Studien

# MIRENA und Brustkrebs

Deutsche Fall-Kontroll-Studie und Brustkrebsrisiko (ZEG Berlin)

3717 Brustkrebspatienten

9235 Kontrollen

---

3717 Brustkrebspatienten

→ 40 MIRENA-Anwender

(11 Brustkrebsdiagnose vor MIRENA-Einlage)

→ ausgeschlossen

---

Statistik: 3593 Brustkrebspatienten

27 MIRENA vor Diagnose

# MIRENA und Brustkrebs

Deutsche Fall-Kontroll-Studie Brustkrebsrisiko

Vergleich	Kontrolle	Fälle	OR
kein IUS	9058	3566	1,0
IUS	177	27	<u>0,75</u>

# MIRENA und Brustkrebs

Backman et al. 2005

- Postmarketing Studie in Finnland  
(17360 MIRENA-Anwender)
- Inzidenz Vergleich MIRENA-Anwenderinnen  
und Finnisches Cancer Register  
zwischen 30. und 54. Lebensjahr
- keine Unterschiede in den 5-Jahresgruppen  
festzustellen

# MIRENA und Brustkrebs

Backman et al. 2005

Inzidenz Rate pro 100.00 Frauen-Jahre

Altersgruppe	LNG-IUS	Vergleichsgruppe
30-34	27,2	25,5
35-39	74,0	49,2
40-44	120,3	122,4
45-49	203,6	232,5
50-54	258,5	272,6

# Kontrazeption nach Mammakarzinom

## 3. Kupfer-IUD

- keine Kontraindikation
- reversibel, Nachteil:
  - Blutungsproblem
  - Infektionen

## 4. Sterilisatio:

- keine Kontraindikation

- Nachteil:
- Irreversibel
  - Operativer Eingriff

! Vasektomie des Partners mit in die Diskussion einbeziehen.

# Kontrazeption nach Mammakarzinom

## Sicher möglich

- Sterilisatio / Vasektomie Partner)
- Cu-IUD

## Möglich (off label use)

- Gestagen-IUS

## Möglich

- Rezeptornegativ: Einphasen-Ovulationshemmer
- Rezeptorpositiv: Gestagene (hochdosiert) ?

# Kontrazeption nach Zervix-Vulva- und Vaginal-Ca

- Cervix-Ca (nach Konisation oder Trachelektomie)
  - Keine Kontraindikation für orale Kontrazeptiva
- Vulva- und Vaginal-Ca
  - Keine Kontraindikation für orale Kontrazeptiva

# Kontrazeption nach Endometrium- und Ovarial-Ca

- Seltene klinische Situation
- nur bei organerhaltender Frühformen
- Endometriumkarzinom
  - Kombinationspräparate
  - Gestagene (höher dosiert)
  - Gestagen-IUP
- Ovarialkarzinom
  - Kombinationspräparate
  - Gestagene (bes. bei endometrioider Histologie)
  - Gestagene-IUP
  - Cu-IUP

# Kontrazeption nach Trophoblasttumoren

- bei Blasenmolen
  - Entartung 2-3 % in Chorionkarzinom möglich
- Einnahme von orale Kontrazeptiva nach Blasenmole senkt Risiko für Trophoblasttumoren
- IUP wegen Blutungsgefahr kontraindiziert

# Kontrazeption nach anderen malignen Erkrankungen

- Melanom

Keine Kontraindikation für orale Kontrazeptiva  
(evtl. günstige Effekte der Estrogene im Frühstadium?)

- Bronchial-Ca

Keine Kontraindikation für orale Kontrazeptiva  
(evtl. Risikoreduktion)

- Kolorektales Ca

Keine Kontraindikation für orale Kontrazeptiva

# Kontrazeption nach malignen Erkrankungen

Karzinom	Empfehlung
Mamma-Ca	IUP, Sterilisation, bei rezeptornegativem Mamma-Ca Einphasenpräparate möglich (> 5 Jahre rezidivfrei)
Zervix-, Vulva- und Vaginal-Ca	Ovulationshemmer möglich
Endometrium-Ca	Einphasenpräparate möglich, Gestagene
Ovarial- und Tuben-Ca	Ovulationshemmer möglich
Trophoblasttumoren	Ovulationshemmer möglich
Melanom	Ovulationshemmer möglich, sogar protektiv
Kolon-Ca	Ovulationshemmer möglich
Bronchial-Ca	Ovulationshemmer möglich

# HRT nach malignen Erkrankungen

- Nutzen alternativer Therapiemöglichkeiten
- große Verunsicherung / differenzierte Betrachtungsweise
- Leidensdruck ausgeprägter, klimakterische Beschwerden zum Teil höher bewertet als Rezidivrisiko des Karzinoms

# HRT nach Mamma-Ca

- Strengste Indikationsstellung
- Antihormontherapie bei z.B. GnRH-Analoga, Tamoxifen, Aromatasehemmer bei rezeptornegativem Mamma-Ca hoch effektiv
- Daher primär Einsatz von Alternativtherapie je nach Symptomatik
- Hauptproblem vegetative und psychovegetative Symptome
  - Hitzewallungen
  - Schweißausbrüche
  - Stimmungsschwankungen
  - Schlafstörungen

# HRT nach Mamma-Ca (Studien)

Autor	Jahr	Patientin (HRT/Kontrolle)	Brustkrebs- bedingte Mortalität HRT (OR)	Rezidive (OR)
Di Saia	2000	125/362	0,28	-
O'Meara	2001	174/696	0,34	0,50
Dew	2002	432**/1.130	-	0,67
Holmberg (HABITS)	2004	gesamt: 434	-	3,3 !
Von Schoultz (Stockholm- Studie)	2005	gesamt: 378	-	0,82
Durna	2004	119/277	0,24	0,75
Batur (Metaanalyse)	2006	15 Studien 1.416/1.998	0,3	0,5

\*\* + Tamoxifen

# Alternativen zur HRT nach Mamma-Ca

<b>Indikation</b>	<b>Alternativen</b>
Vegetative Symptomatik (Hitzewallungen, Schweißausbrüche)	Antidepressiva (Venlafaxin), Clonidin, Gabapentin, Paroxetin
Psychovegetative Symptome (Stimmungsschwankungen)	Antidepressiva (Venlafaxin)
Osteoporose	Bisphosphonat, Vitamin D + Calcium, Ernährung, Raloxifen
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Statine, Ernährung
Urogenitale Atrophie	Lokale Estriolapplikation (niedrig dosierte), Gleitmittel

# Alternativen bei vegetativer klinischer Symptomatik

1. Remifemin
2. Phytoestrogene
3. Clonidin Wirkung begrenzt  
(Abnahme Hitzewallungen 37 % Therapie versus 24 % Kontrolle)  
Nebenwirkungen: Hypotonie
4. Venlafaxin
  - schneller und besser wirksam als Clonidin  
(Abnahme Hitzewallungen) (Clonidin 42 %, Venlafaxin 62 %)
  - geringe Wirkung auf Tamoxifen
5. Fluoxetin, Paroxetin  
Nachteil: Über Enzymhemmung Wirkspiegel für Tamoxifen wird gesenkt
6. Gabapentin
6. Estrogen-Gestagen-Kombination oder Gestagenmonotherapie
7. Tibolon (Daten?)

# Alternative nichthormonelle Therapie nach Mammakarzinom

## 1. Paroxetin (Serotoninwiederaufnahmehemmer) (Steams et al. 2003/2005)

- 2 prospektive randomisierte placebo-kontrollierte Studien 4-6 Wochen  
316 Patienten, 10 mg/die vs. 20 mg/die vs. Placebo
- signifikante Senkung der Hitzewallungen  
10 mg vs. Placebo: 41 vs. 14 %  
20 mg vs. Placebo: 52 vs. 27 %
- Bei höherer Dosierung signifikant häufiger Übelkeit

# Alternative nichthormonelle Therapie nach Mammakarzinom

## 2. Venlafaxin (Serotonin-Norepinephrinwiederaufnahmehemmer) (Loprinzi et al. 2000)

- 221 Mammakarzinompatienten
- 4 Wochen Placebo vs. 37,5 mg, 75 mg, 150 mg Venlafaxin
- Hitzewallungen (Senkung)

Placebo: 27 %

Venlafaxin:	37,5	:	37 %
	75	:	61 %
	150	:	61 %

- Beginn mit 37,5 mg falls nach 1 Woche keine Besserung 75 mg
- Nebenwirkungen bei höherer Dosierung zunehmend (Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Obstipation)
- Keine Hemmwirkung auf Cytochrom P450 (Tamoxifen-Interaktion)

# Alternative nichthormonelle Therapie nach Mammakarzinom

## 3. Clonidin

- gut geeignet bei Patienten und Bluthochdruck
- 3 Studien (Clayden 1974, Goldberg 1994, Pandya 2000) an 400 Patienten Effektivität bewiesen
- Placebokontrollierte Studie an 194 Mamma-Ca-Patienten unter Tamoxifen (Pandya 2000)  
8 Wochen 0,1 mg Clonidin  
Hitzewallung Senkung  
nach 4 Wochen: 37 vs. 20 %  
nach 8 Wochen: 38 vs. 24 %
- Nebenwirkungen: Schlafstörungen, Mundtrockenheit, Müdigkeit, Hypotonie

# Alternative nichthormonelle Therapie nach Mammakarzinom

## 4. Gabapentin

- Antikonvulsivum
- placebokontrollierte Studie an 420 Mamma-Ca-Patienten (Pandya 2005)
- 8 Wochen 300 mg vs. 900 mg vs. Placebo
- 300 mg kein signifikanter Effekt auf Hitzewallungen
- 900 mg Senkung 46 vs. 15 % (Placebo)
- Nebenwirkungen: Müdigkeit, Schwindel (5% Therapieabbruch)

# Alternative nichthormonelle Therapie nach Mammakarzinom

## Vergleich Gabapentin, Estrogen und Placebo

(Reddy et al 2006)

60 Patienten

1. 0,625 mg konj. Estrogene (n=20)
2. Gabapentin bis 2400 mg/die (n=20)
3. Placebo (n=20)

für 12 Wochen

## Reduktion Hitzewallungen

Estrogene: 72 %

Gabapentin: 71 %

Placebo: 54 %

Nebenwirkungen: Cluster (signifikant mehr in Gabapentin-Gruppe)  
(bei ca. jeder 4. Patientin)

# Tibolon nach Mamma-Ca

- Wirksamkeit bezüglich vasomotorischer Symptome gut belegt  
(äquivalent einer Östrogensubstitution)
- keine Endometriumproliferation
- Zunahme Knochendichte
- positive Effekt Serumlipidprofil
- positive Effekte auf Depression und Libido
- gering erhöhtes Apoplexrisiko
- ! keine Erhöhung der Dichte in der Mammographie

# Tibolon nach Mamma-Ca

z.Z. laufende Untersuchungen

LIBERATE-Studie

(Livial intervention following breast cancer, efficacy, recurrence and tolerability endpoints)

3148 Patienten aus 31 Ländern

→ 2,5 mg Tibolon oder Placebo doppelblind  
3-5 Jahre

- letzter Review 6.10.2006 → keine relevanten  
Sicherheitsrisiken → Studie bis Ende 2007  
fortgesetzt.

# HRT nach Mammakarzinom

## Grundsätze

1. Alternativen nicht hormonaler Therapien ausschöpfen (inklusive nichtmedikamentöser Maßnahmen – Ernährung, Sport)
2. HRT bei nodalpositiven zurückhaltender als nodalnegativen Patienten
3. HRT bei rezeptorpositiven zurückhaltender als bei rezeptornegativen Patienten
4. Möglichst langer Intervall zwischen Primärerkrankungen und Beginn der HRT (Minimum 2 Jahre, besser 5 Jahre)
5. Individuelle ausführliche Aufklärung der Patientin (mehrere Aufklärungsgespräche erforderlich)

# HRT nach Zervix, Vulva und Vaginal-Ca

- Vulva- und Vaginal-Ca
  - keine Kontraindikation für HRT
- Cervix-Ca
  - keine Kontraindikation für HRT
- bei Adeno-Ca der Cervix
  - Estrogen-Gestagen-Kombination bevorzugen  
(auch nach Hysterektomie)

# HRT nach Endometrium-Ca (Studien)

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Patientin (HRT/Kontrolle)</b>	<b>Rezidivrate % HRT</b>	<b>Rezidive % Placebo</b>
Chapman	1996	62/61	3,2	9,8
Suriano	2001	75/75	1	14
Ayhan	2006	50/50	0	0
Baraka	2006	251/618	2,3	1,9

# HRT nach Endometriumkarzinom I

Typisch für 50-70jährige Frauen

## 1. Operable Endometriumkarzinome

Hysterektomie + Adnexe bilateral

- keine Kontraindikation für HRT bei operiertem Stadium I und II
- Estrogen-Gestagen-Kombination
- Estrogenmonotherapie möglich

## 2. Inoperable fortgeschrittene Endometriumkarzinome

- hochdosierte Gestagene (auch Therapie bei gut differenzierten Karzinomen)

# HRT nach Endometriumkarzinom II

## 3. Endometrioides oder stromales Sarkom

- keine HRT (Stimulation möglich)
- ggf. nur Gestagene

## 4. Leiomyosarkome

- Gestagene
- Estrogen-Gestagen-Kombination

# HRT nach Ovarialkarzinom

Häufig auch jüngere Frauen betroffen

- Iatrogen Menopause praecox
- HRT möglich (bei jüngeren Frauen indiziert)
- Kein erhöhtes Rezidivrisiko
- Estrogenmonotherapie möglich

Ausnahme:

Endometrioides Ca

- Kombinationstherapie indiziert

# HRT nach anderen Malignomen

## 1. Melanom

keine Kontraindikation

## 2. Bronchial-Ca

keine Kontraindikation

## 3. Kolorektales Ca

- keine Kontraindikation (Risiko für Colon-Ca durch HRT um 35 % vermindert)
- nach Darmresektion transdermale HRT bevorzugen

# HRT nach malignen Erkrankungen

<b>Karzinom</b>	<b>Empfehlung</b>
Mamma-Ca	HRT nur bei strenger Indikation (Alternativen)
Vulva- und Vaginal-Ca	HRT möglich
Zervix-Ca	HRT möglich
Endometrium-Ca	HRT möglich
Sarkome	Estrogene kontraindiziert, Gestagene protektiv
Ovarial- und Tuben-Ca	HRT möglich (Gestagene bei endometrioider Histologie)
Melanom	HRT möglich
Kolon-Ca	HRT möglich, sogar protektiv
Bronchial-Ca	HRT möglich