

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

9. Jahrgang 2002  
Nummer 2/2002

W. BRAENDLE ET AL.

***Vorstellung der ersten deutschen epidemiologischen Studie  
zu HRT und Mammakarzinom***

*J Menopause 2002; 9 (2): 28–36*

**Homepage:**

**[www.kup.at/menopause](http://www.kup.at/menopause)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

**ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM**

# VORSTELLUNG DER ERSTEN DEUTSCHEN EPIDEMIOLOGISCHEN STUDIE ZU HRT UND MAMMAKARZINOM\*

## Presentation of the methods of the first German epidemiologic study on HRT and breast Cancer

### Summary

The possible association between hormone replacement therapy and the incidence of breast cancer has been assessed in numerous studies. Many questions still remain open even after the reanalysis from 1996 and the assessment of carcinogenicity of the IARC which found a slightly elevated risk for breast cancer after long-term estrogen replacement therapy. Among the unsolved questions are the effect of a combined estrogen/progestin therapy – some studies found an elevated risk – and possible modulators of the effect (preparations, duration of therapy, diets, body mass-index et al.).

Objectives of the study are:

a) the influence of HRT in postmenopause on the incidence of breast cancer overall and depending on the preparation, the

duration, the dose and mode of therapy, the time dependent relation, histology and modifying factors as BMI, smoking, alcohol consumption, diet, activity;

b) the prevalence of postmenopausal HRT (indication, mode, duration, compliance and other characteristics of the treatment) in representative form

The study is a multicenter population based case control study in females in the age of 50 to 74 years in the Freie und Hansestadt Hamburg (study region 1) and the region of "Rhein-Neckar-Ortenau" (study region 2) (case control ratio 1 : 2). 3500 cases and 7000 controls will be investigated. In this range effects of 1.35 can be identified for a prevalence of 3 % for example for continuous combined therapy according to duration and recent or past use. The data collection

will be performed by personal interviews.

The study will for the first time collect data on an association between HRT and breast cancer in a representative population in Germany because the data from the USA or Scandinavia are or may be different in preparations, diet and other modifying life style factors. In addition the study will collect data on the prevalence of postmenopausal HRT and aspects of mode of HRT, indication, compliance and side effects. The study will be able to answer the question of the attributable risk of HRT on the incidence of breast cancer in Germany. In addition data will be given to allow a risk benefit relationship between HRT on a basis of a representative population.

**Key words:** breast cancer, study, Germany, hormone replacement therapy, epidemiology

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Klärung der Frage des möglichen Einflusses hormoneller Substitutionsbehandlung auf das Mammakarzinomrisiko ist von großer Bedeutung. Auch nach der großen Reanalyse aus dem Jahre 1996 sowie dem Kanzerogenitäts-Assessment der IARC, die für die Estrogenmonotherapie ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bejahen, bleiben viele Fragen offen. Hierzu gehören insbesondere die nach dem Effekt einer Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie auf das Brustkrebsrisiko – für die einige neuere Studien den Verdacht einer Erhöhung erhärtet haben – sowie der möglichen Modulatoren des Effekts (Art und

\* Die Studie wird von der Deutschen Krebshilfe gefördert.

Timing der Behandlung, Body Mass Index u. a.).

Ziele der geplanten Studie sind,

- den Einfluß postmenopausaler Hormonsubstitution auf das Brustkrebsrisiko differenziert nach Art der Hormonsubstitution, Dauer, Dosis und Form der Behandlung, zeitlicher Beziehung zwischen Behandlung und dem Auftreten eines Mammakarzinoms, histologischen Typen und modifizierenden Faktoren, wie z. B. BMI, Rauchen, Alkoholkonsum, Ernährung, körperliche Aktivität, zu bestimmen und
- die Prävalenz der Anwendung postmenopausaler Hormonsubstitution (differenziert hinsichtlich der Indikation, Art, Dauer, der Nutzungszufriedenheit sowie weiterer Charakteristika der Behand-

lung) repräsentativ zu untersuchen.

Die Untersuchung wird als multizentrische populationsbezogene Fallkontrollstudie bezogen auf die weibliche Bevölkerung im Alter zwischen 50 und 74 Jahren der Freien und Hansestadt Hamburg (Studienregion 1) bzw. der Region „Rhein-Neckar-Ortenau“ (Studienregion 2) durchgeführt werden (häufigkeitsgemacht, Fall-Kontroll-Verhältnis 1 : 2). Es sollen insgesamt 3500 Fälle sowie 7000 Kontrollen erhoben werden.

Mit dieser Fallzahl sind relative Risikoerhöhungen gegenüber den Kontrollen von 1,35 auch in Untergruppen, z. B. für die kontinuierlich-kombinierte Therapie nach Nutzungsdauer oder gegenwärtigem oder zurückliegendem Gebrauch, bei einer

Prävalenz von 3 % unter den Kontrollen zu identifizieren. Für die Erhebung sind persönliche Interviews vorgesehen.

Das Vorhaben wird erstmals für Deutschland neue Erkenntnisse hinsichtlich der Assoziation der HRT mit dem Brustkrebsrisiko erbringen, da hierzu vorliegende Erkenntnisse aus den Vereinigten Staaten bzw. Skandinavien hinsichtlich Präparatetyp, Ernährungsverhalten sowie anderer modifizierender „Lebensstil“-Faktoren auf hiesige Verhältnisse möglicherweise nur bedingt übertragbar sind. Darüber hinaus sollen die Ergebnisse der Studie erstmals repräsentative Erkenntnisse zur Prävalenz der postmenopausalen Hormonsubstitutionstherapie sowie der mit dieser Behandlung verbundenen Aspekte hinsichtlich Art, Indikation, Nutzungszufriedenheit, Aufklärungsverhalten und Nebenwirkungen erbringen.

Durch die Ergebnisse des geplanten Vorhabens wird es möglich werden, populationsbezogen das attributable Risiko der HRT an der Brustkrebsinzidenz in Deutschland zu bestimmen. Weiterhin liefert das Vorhaben die Datengrundlage für die abwägende Risikobewertung der Hormonsubstitutionstherapie im Einzelfall unter Berücksichtigung des Patientenprofils sowie eine Grundlage für die individuelle Beratung (Indikationen, Kontraindikationen und Nutzungsdauer) hinsichtlich einer Hormonersatztherapie.

## EINLEITUNG

Eine Hormonsubstitution mit Estrogenen oder Estrogenen und Gestagenen in der Postmenopause und ihr Einfluß auf die Entwicklung eines Mammakarzinoms ist nach wie vor ein kontroverser Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen [1–13].

Im Jahre 1999 hat die International Agency for Research on Cancer in Lyon [12] eine neue Evaluation der Kanzerogenität postmenopausaler Hormonsubstitution vorgenommen.

Hinsichtlich der Estrogen-Monotherapie kam die Working Group zu der Schlußfolgerung: „Post-menopausal oestrogen therapy is carcinogenic to humans“ [12].

Dieses Urteil bezieht sich überwiegend auf die starke Risikoerhöhung für das Endometriumkarzinom. Hinsichtlich der Kombinationsbehandlung mit Estrogenen und Progestagenen ergab die Evaluation:

“There is *limited evidence* in humans for the carcinogenicity of post-menopausal oestrogen-progestogen therapy.

There is *inadequate evidence* in experimental animals for the carcinogenicity of conjugated equine oestrogens plus progestogen.

Overall evaluation: Postmenopausal oestrogen-progestogen therapy is *possibly carcinogenic to humans* (group 2B).“

In diese Bewertung flossen alle epidemiologischen Studien ein, die bis zum Jahre 1997 veröffentlicht waren. Insbesondere die letzte große Reanalyse der Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer in Oxford 1997 [7] erbrachte eine geringe, aber signifikant höhere Inzidenz an Mammakarzinomen bei Langzeitsubstitution: Geht man davon aus, daß – bezogen auf 1000 Frauen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr – bei 45 Frauen ein Mammakarzinom diagnostiziert wird, wenn sie keine Hormone einnahmen, wären es, wenn sie in dieser Zeit bis 5 Jahre Hormone eingenommen hätten, 2 mehr, bei Einnahme über 10 Jahre 6 mehr, bei 15 Jahren 12 zusätzliche Mammakarzinome. Hinsichtlich der Kombinationstherapie erbrachte die Reanalyse ein RR von 1,2 (0,8–1,5) bei

einer Nutzungsdauer von fünf Jahren und weniger bei einer letzten Nutzung 1–4 Jahre vor der Diagnose. Eine Nutzungsdauer von 5 Jahren und mehr war mit einem RR von 1,5 (0,9–2,2) assoziiert. Die Mortalität an Mammakarzinomen war jedoch unter Hormonsubstitution nicht erhöht.

Seit dieser Evaluierung durch die IARC sind neue Studien hinzugekommen.

Eine jüngste amerikanische Kohortenstudie untersuchte zwischen 1971 und 1992 ein großes Kollektiv von 5761 postmenopausalen Frauen und konnte 73.253 Personenjahre erfassen [14].

In diesem Kollektiv wurden 219 Mammakarzinome diagnostiziert. Dabei ergab sich weder im Gesamtkollektiv noch in Abhängigkeit von der Dauer der Einnahme von Hormonen eine erhöhte Inzidenz an Mammakarzinomen unter Hormonsubstitution.

Das relative Gesamtrisiko war unter Hormonbehandlung 0,8, in Abhängigkeit von der Dauer der Einnahme von Hormonen ergab sich kein Trend; bei weniger als 3 Jahren betrug das relative Risiko 0,9, zwischen 3 und 9 Jahren 0,5 und bei über 10 Jahren 0,8.

Die Autoren schließen selbst aus ihren Daten, daß in dieser national repräsentativen Kohorte, die über 22 Jahre verfolgt wurde, kein erhöhtes Risiko eines Mammakarzinoms unter Substitutionsbehandlung mit ovariellen Hormonen aufgezeigt wurde, und meinen, daß damit ein weiterer Beweis erbracht sei, daß dies zwar keine signifikant geringere Inzidenz von Mammakarzinomen unter Substitutionsbehandlung wäre, daß aber zumindest gezeigt wurde, daß ein erhöhtes Risiko, wie es die Oxford-Reanalyse nachgewiesen hatte, wenn es denn überhaupt bestünde, zumindest gering wäre. Dabei ergab sich auch kein Unterschied des relativen Risikos in Abhängigkeit

von der familiären Belastung. Frauen mit familiärer Belastung eines Mammakarzinoms hatten ein relatives Risiko von 0,9 unter Hormonsubstitutionsbehandlung und Frauen ohne familiäre Belastung von 0,7. Die Autoren schränken die Aussagekraft ihrer Studie wegen der geringen Fallzahl (5761 postmenopausale Frauen) ein. Sie haben berechnet, daß sie ein erhöhtes Risiko – wenn es denn bestünde – in einer Größenordnung von  $RR = 1,15$  nur mit einer 26%igen Wahrscheinlichkeit gefunden hätten. Wäre das Risiko aber größer als 1,33 oder sogar 1,45, so hätte es mit 80- bis 95%iger Wahrscheinlichkeit in dieser Studie gefunden werden können.

Eine zweite, jüngste, große amerikanische Kohortenstudie mit 46.355 postmenopausalen Frauen, die in der Zeit von 1980 bis 1995 durch das National Cancer Institute durchgeführt wurde, erfaßte 2082 Fälle von Mammakarzinomen [15, 16]. In dieser Studie fand sich eine gering erhöhte Inzidenz von Mammakarzinomen unter einer Substitutionsbehandlung.

Diese war allerdings nur bei schlanken Frauen und bei einer Einnahmedauer für Estrogene von mehr als 8 bzw. 16 Jahren ( $RR = 1,5$  und  $1,6$ ) und bei einer Estrogen/Gestagen-Einnahme von mehr als 4 Jahren ( $RR = 2,0$ ) signifikant.

Bei Frauen mit erhöhtem Körpergewicht muß von einem gering erhöhten Risiko, bedingt durch die endogene Hormonbildung, ausgegangen werden, so daß die zusätzliche Gabe von Hormonen demgegenüber das Risiko nicht erhöht. Damit liegt eine weitere Studie vor, die zeigt, daß unter einer kombinierten Behandlung von Estrogenen und Gestagenen nicht wie beim Endometriumkarzinom ein Schutz gegeben ist, sondern unter beiden Substitutionsformen mit einer gering erhöhten Inzidenz an Mammakarzinomen gerechnet werden muß. Es bleibt aber fest-

zuhalten, daß diese Inzidenzerhöhung gering ist, daß die Tumoren besser differenziert sind und eine geringere Proliferationsrate haben und dadurch die Mortalität nicht erhöht ist [15].

In einer schwedischen Kohortenstudie verfolgten Persson et al. [17] eine Kohorte von 11.231 Frauen im Zeitraum von 1987 (Erhebung mittels eines Fragebogens) bis 1993. Die Kombinationsbehandlung Estrogen/Gestagen zeigte für die Dauer von 1–6 Jahren ein  $RR$  von 1,4 (0,9–2,3) im Vergleich zu Frauen mit keiner Hormontherapie bzw. einer Therapie von weniger als einem Jahr. Eine Nutzungsdauer von mehr als 6 Jahren zeigte ein  $RR$  von 1,7 (1,1–2,6). Die Behandlung mit Estrogenen alleine ergab kein erhöhtes Risiko.

Eine populationsbezogene schwedische Fallkontrollstudie von Magnusson et al. [18] betrachtete 3345 Fälle im Alter von 50–74 Jahren und 3454 altersgematchte Kontrollen. Die Estrogen/Progestin-Behandlung war assoziiert mit einem erhöhten Risiko in Abhängigkeit von der Nutzungsdauer. Für eine Nutzung von wenigstens 10 Jahren war die  $OR$  2,43 (1,8–3,3) im Vergleich zu Niemals-Nutzerinnen. In der Subgruppenanalyse zeigte sich ein statistisch erhöhtes Risiko lediglich für Frauen mit einem  $BMI < 27 \text{ kg/m}^2$ . Die  $OR$  für gegenwärtige Nutzer war 2,68 (2,09–3,42). Für Frauen, welche die Behandlung vor mehr als 10 Jahren beendet hatten und die mehr als 5 Jahre behandelt worden waren, war die  $OR$  2,57 (1,28–5,15). Eine positive Assoziation der Kombinationsbehandlung war besonders ausgeprägt bei einer kontinuierlich-kombinierten Behandlung.

Ross et al. [19] untersuchten in einer Fallkontrollstudie (USA) 1897 postmenopausale Fälle und 1637 Kontrollen. Insgesamt war die HRT assoziiert mit einer Risikoerhöhung von  $OR = 1,10$  (1,02–1,18) pro 5 Jahre Gebrauch. Das Risiko für die Kombi-

nationstherapie war dabei mit  $OR = 1,24$  (1,07–1,45) höher als das für die Monotherapie ( $OR = 1,06$ ; 0,97–1,15). Für die sequentielle Therapie war das Risiko höher ( $OR = 1,38$ ; 1,13–1,68) als das einer kontinuierlich-kombinierten Therapie ( $OR = 1,09$ ; 0,88–1,35).

In einer weiteren Fallkontrollstudie mit 5147 Fällen und 5459 Kontrollen im Alter von 50 bis 79 Jahren beobachteten Newcomb et al. [20] für die Estrogen-Monotherapie ein  $RR$  von 1,2 (1,07–1,35) und für die Kombinationsbehandlung von 1,44 (1,19–1,75). Der Anstieg des Risikos pro Jahr betrug für die Monotherapie 1,02 (1,01–1,03) und für die Kombinationstherapie 1,08 (1,00–1,17). Eine lobuläre Histologie war stärker mit der Kombinationsbehandlung assoziiert (2,11; 1,30–3,42) als eine duktale (1,42; 1,13–1,78). Hinsichtlich der Histologie zeigte die Monotherapie keine wesentlichen Unterschiede.

Li et al. [21] fanden in einer populationsbezogenen Fallkontrollstudie (537 Fälle, 492 Kontrollen) ein erhöhtes Risiko für lobuläre Mammakarzinome ( $OR$  2,6; 1,1–5,8) bei gegenwärtigen Nutzerinnen von Kombinationstherapien mit mindestens 6 Monaten Nutzungsdauer, aber keine Erhöhung der dukталen Karzinome ( $OR$  0,7; 0,5–1,1). Die  $OR$ s bei Estrogen-Monotherapie betrugen 1,5 (0,5–3,9) bzw. 0,7 (0,4–1,1).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Chen et al. [22] in einer Fallkontrollstudie mit 705 postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinom und 692 Kontrollen. Sie fanden bei Langzeiteinnahme einer HRT ein ebenfalls signifikant erhöhtes Risiko für lobuläre Mammakarzinome ( $OR$  3,07; 1,55–6,06), während nichtlobuläre Karzinome nur gering erhöht waren ( $OR$  1,52; 1,01–2,29).

Vor dem Hintergrund der Klassifikation der IARC und der Ergebnisse dieser neueren Studien ergibt sich

somit hinsichtlich des möglichen Brustkrebsrisikos der Hormonersatztherapie, insbesondere den Wirkungen der Kombinationstherapie, ein dringlicher Forschungsbedarf, besonders auch für Deutschland.

## STUDIENZIELE

Ziele der geplanten Studie sind,

- a) den Einfluß postmenopausaler Hormonsubstitution auf das Brustkrebsrisiko zu bestimmen;
- b) die Prävalenz der Anwendung postmenopausaler Hormonsubstitution (HRT), differenziert hinsichtlich der Indikation, Art, Dauer, Nutzungszufriedenheit sowie weiterer Charakteristika der Behandlung, repräsentativ zu bestimmen.

Im einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Zu a)

- Ist das Risiko für Frauen, die eine postmenopausale Hormonsubstitution vorgenommen haben oder vornehmen, im Vergleich zu Frauen, die eine solche Substitution nicht durchführen oder durchgeführt haben, an Brustkrebs zu erkranken, erhöht, und wie hoch ist ggf. dieses Risiko?
- Läßt sich ggf. die Risikoerhöhung nach Art der Hormonsubstitution hinsichtlich der verwendeten Substanzen (Estrogene, Gestagene, Kombinationen) differenzieren?
- Dauer, Dosis und Form der Behandlung?
- Zeitliche Beziehung zwischen Behandlung und dem Auftreten eines Mammakarzinoms?
- Histologischen Typen (inkl. Rezeptorstatus)
- Tumorstadium
- Welche Faktoren können die Risikoassoziation zwischen HRT und Brustkrebs modifizieren (wie z. B. BMI, Rauchen, Alkoholkon-

sum, Ernährung, körperliche Aktivität)?

Zu b)

- Wie hoch ist die gegenwärtige Prävalenz der postmenopausalen Hormonsubstitution?
- Welche sind die Charakteristika der HRT, d. h. Art der Hormonsubstitution hinsichtlich der verwendeten Substanzen (Estrogene, Gestagene, Kombinationen, Dauer, Dosis und Form der Behandlung)?
- Wie ist die Verteilung der Indikationen für HRT?
- Wie ist die Nutzungszufriedenheit, und welche Probleme treten bei der Behandlung auf?

Mit dem in diesem Vorhaben gesammelten Datenmaterial läßt sich zu einem späteren Zeitpunkt analog der Arbeit von Schairer et al. [16] eine Survival-Studie erstellen (Follow-up der Fälle nach ca. 5 Jahren).

Mit dieser Studie sollen erstmals für Deutschland neue Erkenntnisse hinsichtlich der Assoziation der HRT mit dem Brustkrebsrisiko erhoben werden. Hierbei sollen die wichtigsten Parameter der HRT-Art (Mono- vs. Kombinationstherapie), Formen der Kombinationstherapie, Nutzungsdauer, „Recency“ des Gebrauchs sowie z. B. Body-Mass-Index in ihrem evtl. Einfluß auf das Brustkrebsrisiko bewertet werden. Dies erscheint insbesondere auch deshalb notwendig, weil hierzu vorliegende Erkenntnisse aus den Vereinigten Staaten [16] bzw. Skandinavien [17, 18, 23, 24] hinsichtlich Präparatetyp, Ernährungsverhalten sowie anderer modifizierender „Lebensstil“-Faktoren auf hiesige Verhältnisse möglicherweise nur bedingt übertragbar sind. Darüber hinaus sollen die Ergebnisse der Studie erstmals repräsentative Erkenntnisse zur Prävalenz der postmenopausalen Hormonsubstitutionstherapie sowie der mit dieser Behandlung verbundenen Aspekte hinsichtlich Art, Indikation, Nutzungszufriedenheit, Aufklärungsverhalten und Nebenwirkungen er-

bringen. Durch die Ergebnisse des geplanten Vorhabens wird es möglich werden, populationsbezogen das attributable Risiko der HRT an der Brustkrebsinzidenz in Deutschland zu bestimmen. Erst damit kann eine bevölkerungsbasierte Risk-Benefit-Analyse der HRT unter Berücksichtigung anderer Krankheiten erfolgen. Weiterhin liefert das Vorhaben die Datengrundlagen für die abwägende Risikobewertung der Hormonsubstitutionstherapie (HRT) im Einzelfall unter Berücksichtigung des Patientenprofils sowie eine Grundlage für die individuelle Beratung (Indikationen, Kontraindikationen und Nutzungsdauer) hinsichtlich einer Hormonersatztherapie.

## PATIENTEN UND METHODEN

Der Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen der Hormonsubstitutionstherapie und dem Brustkrebsrisiko soll durch eine multizentrische, populationsbasierte Fallkontrollstudie bezogen auf die weibliche Bevölkerung im Alter zwischen 50 und 74 Jahren in der Freien und Hansestadt Hamburg (Studienregion 1) und in der Studienregion „Rhein-Neckar-Ortenau“ (Studienregion 2) beantwortet werden.

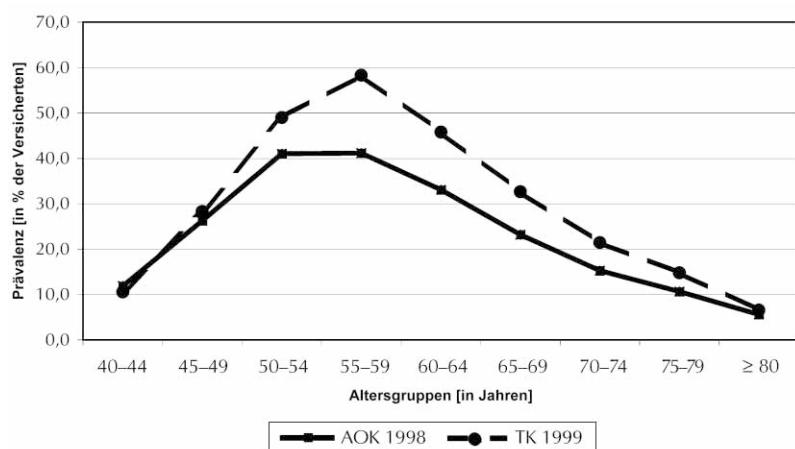
Für die Prävalenzschätzung bzw. die Erhebung der Charakteristika des HRT-Gebrauchs werden die Angaben der Populationskontrollen benutzt.

Nach einer von uns durchgeführten Auswertung von Krankenkassendaten (s. Tab. 1, Abb. 1) beträgt der Anteil der Frauen an den weiblichen AOK-Versicherten im Alter von 45–74 Jahren, die im Jahre 1998 ein Hormonpräparat verschrieben bekommen haben, 29,9 % über alle Altersgruppen hinweg, wobei die höchsten Prävalenzen in den Altersgruppen von 50–59 Jahren liegen. In dieser Altersgruppe dominiert auch die Kombinationstherapie mit mehr als 20 %.

Tabelle 1: Prävalenz der Hormonsubstitution in Hamburg; ermittelt auf der Datenbasis der AOK Hamburg für 1998 und der Techniker-Krankenkasse in Hamburg für 1999, aufgeteilt nach Art der Präparate

Altersgruppe	Nur Mono-Estrogene	Nur Mono-Gestagene	Nur Mono-Estrogen Gestagen	Nur kontinuierliche Kombination	Nur sequentielle Kombination	Sonstige	Gesamt
40-44	336	369	43	218	478	235	<b>1680</b>
%	2,3	2,5	0,3	1,5	3,2	1,6	<b>11,4</b>
45-49	623	250	128	378	1438	607	<b>3425</b>
%	4,9	2,0	1,0	3,0	11,3	4,8	<b>26,9</b>
50-54	1057	104	182	705	1844	948	<b>4839</b>
%	9,4	0,9	1,6	6,3	16,5	8,5	<b>43,2</b>
55-59	1636	31	324	1202	1675	1116	<b>5984</b>
%	12,4	0,2	2,4	9,1	12,7	8,4	<b>45,3</b>
60-64	1761	34	270	1134	946	945	<b>5090</b>
%	12,3	0,2	1,9	7,9	6,6	6,6	<b>35,5</b>
65-69	1390	18	143	452	326	520	<b>2848</b>
%	11,9	0,2	1,2	3,9	2,8	4,5	<b>24,4</b>
70-74	1206	7	57	228	119	298	<b>1914</b>
%	10,0	0,1	0,5	1,9	1,0	2,5	<b>15,9</b>
75-79	928	5	33	88	59	154	<b>1267</b>
%	8,0	0,0	0,3	0,8	0,5	1,3	<b>11,0</b>
≥ 80	1026	4	6	27	21	61	<b>1146</b>
%	5,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,3	<b>5,6</b>
<b>Gesamt</b>	<b>9963</b>	<b>823</b>	<b>1185</b>	<b>4432</b>	<b>6905</b>	<b>4884</b>	<b>28.191</b>
%	<b>8,2</b>	<b>0,7</b>	<b>1,0</b>	<b>3,6</b>	<b>5,7</b>	<b>4,0</b>	<b>23,1</b>
AOK 1998	7953	510	795	3085	4963	3718	<b>21.025</b>
%	8,0	0,5	0,8	3,1	5,0	3,7	<b>21,2</b>
TKK 1999	2010	312	390	1347	1941	1166	<b>7166</b>
%	8,9	1,4	1,7	6,0	8,6	5,2	<b>31,7</b>
Stand. %	10,0	0,7	1,4	5,0	6,0	4,2	<b>27,3</b>

Abbildung 1: Prävalenz der HRT-Verordnungen (gesamt) nach Alter und Kassen



Bei der Verwendung dieser Zahlen für die Powerschätzung ist allerdings zu berücksichtigen, daß diese Ver-

schreibungsraten nicht repräsentativ für die weibliche Bevölkerung dieser Altersgruppen sind, da die Existenz

eines sozialen Gradienten bei der HRT-Nutzung anzunehmen ist und somit in einer repräsentativen Stichprobe der Anteil der Hormonnutzerinnen höher liegen wird. Zudem erfassen die Verschreibungsprävalenzen nur die Anzahl der gegenwärtigen Nutzerinnen, und daher wird der Anteil der Frauen, die jemals HRT genutzt haben, deutlich höher liegen.

## SCHÄTZUNG DER BENÖTIGTEN FALLZAHL

Wenn man davon ausgeht, daß die Prävalenz der Hormonsubstitution in den Untergruppen zwischen 1,5 und 3 % liegt und man bei einem Fall-

Kontroll-Verhältnis von 1 : 1 bzw. 1 : 2 mit 80 % Sicherheit eine Risikoerhöhung (Häufigkeit der Hormonanwendung) um das 1,3- bis 1,5fache bei einem einseitigen Test auf dem 5 %-Niveau nachweisen will, dann ergeben sich die in der Tabelle 2 aufgeführten Fallzahlen.

Bei einem Fall-Kontroll-Verhältnis von 1 : 2 ist mit 3200 Frauen mit Mammakarzinom (Fällen) und 6400 Kontrollen eine Risikoerhöhung von 1,35 in Untergruppen mit einer HRT-Prävalenz von 3 % unter den Kontrollen zu identifizieren. Bei diesem Stichprobenumfang wäre die Power ebenfalls für eine gleichzeitige Differenzierung nach weiteren Faktoren – wie Dauer und Zeitpunkt der HRT – (verbunden mit einer Prävalenz von ca. 1,5 %) zur Identifizierung von Risiken in der Größenordnung von 1,5 ausreichend. Deshalb wird die Studiengröße auf ca. 3500 Fälle und 7000 Kontrollen festgelegt.

#### Untersuchung der HRT-Prävalenz unter den Kontrollen

Geht man von einer Prävalenz der Hormonsubstitution von 30 % aus und will man ein 95 %-Konfidenzintervall für diese unbekannte Prävalenz (P) derart schätzen, daß mit 80 % Sicherheit die Abweichung innerhalb von 3 % liegt, dann sind 400 Frauen in diesem Altersbereich zufällig aus der Population zu ziehen und zu befragen. Somit wäre mit einer Zahl von ca. 6500 Kontrollen eine sehr präzise Schätzung der Prävalenz und der Charakteristika des HRT-Gebrauchs möglich.

#### Inzidenzdaten in den Studienregionen

Unter Bezug auf das Hamburgische bzw. Saarländische Krebsregister werden unter Frauen dieses Altersbereiches in Hamburg ca. 700 und in der Studienregion 2 (Kreise: Heidelberg Stadt, Mannheim Stadt, Speyer, Rheinneckarkreis, Ludwigshafen Stadt und Ludwigshafen Land, Frankenthal, Heilbronn, Stadt und Land, Ortenau) 400 bis 500 inzidente Fälle pro Jahr auftreten. Bei einer angenommenen Response-Rate von 50–70 % könnten pro Jahr 550 bis 770 inzidente Fälle rekrutiert werden.

#### Definition der Fälle

**Studienregion 1:** Als Fälle werden sämtliche im Hamburger Krebsregister registrierten Neuerkrankungen an Brustkrebs (invasive und *In-situ*-Karzinome; ICD-9 174, 233.0) mit einem Diagnosedatum aus 6 Jahren (3 Jahre retrospektiv und 3 Jahre prospektiv vom Studienbeginn) ausgewählt, die bei Diagnosestellung mindestens ein Alter von 50 und höchstens ein Alter von 74 erreicht und ihren Wohnsitz zum Zeitpunkt der Diagnose in der Freien und Hansestadt Hamburg hatten.

Hinsichtlich der Fälle mit einem zurückliegenden Diagnosejahr wird der Vitalstatus über das Einwohnermeldeamt bestimmt. Lediglich bei den Fällen, die zum Zeitpunkt der Befragung noch leben, wird eine Datenerhebung durchgeführt. Die verstorbenen Fälle werden ebenfalls erfaßt und in der Auswertung hin-

sichtlich möglicher Verzerrungen berücksichtigt. Gleichzeitig soll versucht werden, mindestens den HRT-Gebrauch für diesen Personenkreis zu erheben.

**Studienregion 2:** Frauen mit einem histologisch gesicherten, neu aufgetretenen primären Brustkrebs (invasive und *In-situ*-Karzinome; ICD-9 174, 233.0), die bei Diagnosestellung mindestens ein Alter von 50 und höchstens ein Alter von 74 erreicht und ihren Wohnsitz zum Zeitpunkt der Diagnose in der Studienregion „Rhein-Neckar-Ortenau“ haben. Patientinnen mit einem Diagnosedatum aus den 3 Jahren prospektiv vom Studienbeginn werden einbezogen.

#### Definition der Kontrollen

**Studienregion 1:** Als Kontrollen werden Frauen aus dem Zentralen Einwohnermelderegister von Hamburg, ebenfalls im Alter zwischen 50 und 74 Jahren, zufällig gezogen. Dabei wird ein Häufigkeitsmatching in 5-Jahres-Altersklassen gemäß der Altersverteilung der Brustkrebsfälle in Hamburg aus dem Durchschnitt der Jahre 1995 und 1996 durchgeführt. Ein weiteres Kriterium ist, daß die Kontrollfälle bzgl. der Fall-Jahrgänge 1997–1999 gemäß dem Matching von 1 : 2 in dem entsprechenden Jahr in Hamburg gemeldet waren.

**Studienregion 2:** Als Kontrollen werden Frauen im Alter zwischen 50 und 74 Jahren aus der Wohnbevölkerung der Studienregion herangezogen. Dabei wird ein Häufigkeits-

Tabelle 2: Powerberechnung Fallkontrollstudie

	Angenommene Prävalenz bei Kontrollen (%)	Angen. Odds Ratio	Fall/Kontroll 1 : 1 Fallzahl Fälle/Kontrollen	Fall/Kontroll 1 : 2 Fallzahl Kontrollen	Fallzahl Fälle
Untergruppen nach Art und Dauer sowie Zeitpunkt der HRT, z. B. kontinuierl.-komb. Therapie, nach Nutzungsdauer, z. B. zus. differenziert nach „Recency“	3	1,35	4.311	6.370	3.185
	1,5	1,5	4.480	6.584	3.292

matching in 5-Jahres-Altersklassen gemäß der Altersverteilung der Brustkrebsfälle im Saarland aus dem Durchschnitt der Jahre 1996 und 1997 durchgeführt. Es wird darauf geachtet, daß die Kontrollen bzgl. der Fall-Jahrgänge 2001–2003 gemäß dem Matching von 1 : 2 in dem entsprechenden Jahr einbezogen werden.

#### Ausschlußkriterien

- Alle Frauen, die sich zum Zeitpunkt der Erhebung nicht in der Postmenopause befinden, bzw. Frauen, die ihren Wohnsitz (bei den Fällen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung) nicht in der Studienregion hatten.
- Alle Frauen, die eine Hysterektomie ohne Eierstockentfernung hatten (d. h. unklare Fälle, was den Menopausenstatus anbelangt).

Unter den Kontrollen werden zusätzlich die Frauen ausgeschlossen, bei denen ein Mammakarzinom besteht oder bestanden hat. Zudem soll in der statistischen Analyse durch eine Zusatzauswertung geprüft werden, ob der Ausschluß von Frauen aus der Kontrollgruppe, bei denen ein anderer hormonabhängiger Tumor vorliegt, die Ergebnisse substantiell verändert. Ein weiterer Ausschlußgrund besteht in einer durchgeführten Chemotherapie innerhalb der Kontrollgruppe, da in solchen Fällen die Ovarialfunktion unklar sein kann.

---

## ERHEBUNGSSTRATEGIE

---

### Studienregion 1

#### *Patientinnen*

Retrospektiv zum Diagnosedatum 1. 1. 1999 wird die Befragung der Frauen mit Mammakarzinom, die an das Register gemeldet wurden, begonnen. Prospektiv wird mit der Rekrutierung neu erkrankter Frauen in

den größten klinischen Einrichtungen Hamburgs begonnen.

Nach zwei Jahren werden anhand der erhobenen Daten die Prävalenz und Art der HRT geschätzt, um die Powerabschätzung der Studie zu überprüfen. Die Fortsetzung der Studie wird davon abhängig gemacht, ob innerhalb der ersten beiden Jahre 60 % der avisierten Fallzahlen erfaßt werden können und die Response-Rate über 40 % liegt.

#### *Kontrollpersonen*

Zur Sicherstellung der erforderlichen Anzahl von Kontrollen werden aus dem Einwohnermelderegister 10.000 Frauen der genannten Altersgruppe zufällig gezogen.

### Studienregion 2

#### *Patientinnen*

Eine flächendeckende Erfassung erfordert eine Zusammenarbeit mit allen Frauenkliniken und gynäkologischen bzw. chirurgischen Abteilungen der Studienregionen, in denen Brustkrebs behandelt wird. In einer vorangegangenen, von der Deutschen Krebshilfe geförderten Studie zum prämenopausalen Brustkrebs wurde bereits eine gute Zusammenarbeit mit den ca. 25 Kliniken in diesen Kreisen etabliert. Von jedem Krankenhaus bzw. jeder Abteilung sollte ein zuständiger Arzt benannt werden, der als Ansprechpartner dient. Zur Patientinnen-erfassung werden die größten Kliniken vom Studienpersonal regelmäßig besucht und die kleineren Kliniken regelmäßig angerufen. Nach Zustimmung der Patientin zur Mitarbeit an der Studie wird ein persönliches Interview durchgeführt.

Die Vollständigkeit der Erfassung der Patientinnen wird sowohl durch die OP-Bücher als auch über einen Abgleich mit den Daten des Epidemiologischen Krebsregisters Baden-Württemberg geprüft.

#### *Kontrollpersonen*

Bei den Kontrollen wird eine Teilnahmequote von 60 % angenommen. Bei einem 1 : 2-Fall-Kontroll-Verhältnis ist es daher erforderlich, ca. 5000 Frauen in der Bevölkerung, die als Kontrollpersonen ausgewählt werden, wegen Teilnahme an der Studie anzuschreiben, um 3000 Kontrollpersonen einzubeziehen.

Zur Übermittlung einer ausgewählten Bevölkerungsstichprobe wird die Einwilligung der jeweiligen Gemeinde erbeten, um dann eine entsprechende Datenbasis von 10.000 Frauen der Altersgruppen 50 bis 75 Jahre aus den Studienregionen von den zuständigen Rechenzentren bzw. Einwohnermeldeämtern anzufordern. Die Auswahl geschieht durch ein Zufallsstichprobenverfahren. Die per Zufallsstichprobe ausgewählten Kontrollpersonen werden zunächst angeschrieben und dann durch geschulte Interviewer persönlich befragt.

---

## ERHEBUNGSINSTRUMENT UND -METHODE

---

### Befragung

Die Datenerhebung wird in Form einer mündlichen oder telefonischen Befragung der Studienteilnehmerinnen mittels eines standardisierten Fragebogens durch geschulte Interviewer/Interviewerinnen durchgeführt. Zur Überprüfung, welche Interviewform die höhere Akzeptanz hat, wird randomisiert in den ersten 100 Fällen und Kontrollen die Wahl zwischen einem persönlichen („Face to face-Gespräche“) und einem telefonischen Interview angeboten. Das von den Frauen am häufigsten akzeptierte Verfahren und die Qualität der aus den Verfahren erhobenen Daten sollen über die weitere Datenerhebung entscheiden.

Abbildung 2: Packungen einiger HRT-Präparate als Beispiel für die bebilderte Tabelle (Kombinationstherapie sequentiell)



Die Fragen beinhalten bekannte und vermutete Risikofaktoren für Brustkrebs, die als modifizierende Faktoren bei dem Einfluß der HRT auf das Brustkrebsrisiko wirken können. Der Fragebogen basiert auf validierten und erprobten Instrumenten zu den

verschiedenen Zielgrößen. Die Angaben über den Tumor (Größe, Stadium, ggf. Histologie, ER- und PR-Status) der Fälle werden aus den Klinikunterlagen bzw. dem Datenbestand des HKR extrahiert und in standardisierte Erhebungsbogen übertragen.

Vorgehen bei der Erhebung der HRT-Parameter

Der Befragung ist konzipiert, um genaue Angaben über die Anamnese der HRT zu erhalten. Die Erhebung jedes einzelnen verwendeten Präpa-

**Prof. Dr. med. Wilhelm Ludwig Braendle**

Geboren 1944 in Herford. Studium der Humanmedizin an den Universitäten Tübingen und Hamburg von 1963 bis 1969. 1969 Promotion zum Dr. med. Von 1969 bis 1970 Medizinalassistentenzeit. 1970 wissenschaftlicher Mitarbeiter am physiologisch-chemischen Institut der Universität Marburg. Von 1971 bis 1973 wissenschaftlicher Mitarbeiter des Sonderforschungsbereiches 34 – Endokrinologie, Abteilung für klinische und experimentelle Endokrinologie der Universitäts-Frauenklinik Hamburg. 1973 bis 1979 wissenschaftlicher Assistent an der Universitäts-Frauenklinik Hamburg. 1979 bis 1980 Oberarzt m.d.W.b der Abteilung für klinische und experimentelle Endokrinologie der Universitäts-Frauenklinik Hamburg. 1980 bis 1993 Professor und Oberarzt der Abteilung für klinische und experimentelle Endokrinologie der Universitäts-Frauenklinik Hamburg. Seit 1. 6. 1993 Direktor der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Hamburg. Prof. Dr. Braendle ist Mitglied in zahlreichen nationalen und internationalen Fachgesellschaften.



**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. W. L. Braendle

Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
D-20246 Hamburg, Martinistraße 52, E-Mail: braendle@uke.uni-hamburg.de

rates wird eine genaue Aufschlüsselung und Analyse der HRT nach Art der eingesetzten Estrogene bzw. Gestagene, der Dosis, Nutzungsdauer, des Alters bei Beginn und beim Absetzen ermöglichen.

Die Erhebung erfolgt durch Vorlage einer bebilderten Tabelle (Abb. 2) aller im Zeitraum 1980–2001 auf dem Markt vorhandenen Präparate.

**Sicherstellung der Datenqualität**

Um die gleiche Qualität der Datenerhebung zwischen den Studienzentren zu gewährleisten, wird eine gemeinsame Interviewerschulung vorgenommen. Darüber hinaus finden in halbjährlichen Abständen Erfahrungsaustausche der Projektkoordinatoren zu den Erhebungserfahrungen statt. In einer 2 %-Stichprobe werden Zweiterbefragungen durchgeführt.

Bereits in der Vorstudie sollen zur Validierung der anamnestischen Daten die Patientenakten der behandelnden Ärzte sowohl bei den Fällen als auch den Kontrollen als zweite Datenquelle herangezogen werden. Dies soll ebenfalls bei den ersten

100 Fällen und Kontrollen erfolgen. Auf dieser Datenbasis soll entschieden werden, ob mit ausreichender Sicherheit die anamnestische Erhebung der Daten bei den Patientinnen und Kontrollen alleine benutzt werden kann.

**Literatur**

1. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Bergström R, Brith-Krusemo U. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestin replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 221–8.
2. Bonnier P, Bessenay F, Sascio AJ, Beedassy B, Lejeune C, Romain S, Charpin C, Piana L, Martin PM. Impact of menopausal hormone-replacement therapy on clinical and laboratory characteristics of breast cancer. *Int J Cancer* 1998; 79: 278–82.
3. Braendle W. Das Klimakterium. Endokrinologie, Pharmakologie der Hormone und Hormonsubstitution. In: Schneider J, Weitzel H (eds). *Gynäkologie und Geburtsmedizin*. Wissenschaftlicher Verlag, Stuttgart, 2000.
4. Braendle W, Schulz KD. Hormone und Mammakarzinom. Zuckschwerdt, München, 1998.
5. Brett KM, Madans JH. Use of postmenopausal hormone replacement therapy: estimates from a nationally representative cohort study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 536–45.
6. Chang-Claude J, Eby N, Kiechle M, Bastert G, Becher H. Breast feeding and breast cancer risk by age 50 among women in Germany. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 687–95.
7. Collaborative group of hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone 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* 1997; 350: 1047–59.

8. Derby CA, Hume AL, Barbour MM, McPhillips JB, Lasater TM, Carleton RA. Correlates of postmenopausal estrogen use and trends through the 1980s in two southeastern New England communities. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1125–35.
9. Flesch-Janys D, Baumgardt-Elms C, Berger J, Haartje U, Hartmann R, Kleeberg UR, Kürschner D, Stegmaier C. Langfristige Trends der Brustkrebsinzidenz und -mortalität in Hamburg. *Hamburger Ärzteblatt* 2000; 376–81
10. Flesch-Janys D, Becher H, Berger J, Manz A, Morgenstern I, Nagel S, Steindorf K. Epidemiologic investigation of breast cancer incidence in a cohort of female workers with high exposure to PCDD/F and HCH. *Organohalogen Compounds* 1999; 44: 379–82.
11. Griffiths F, Jones K. The use of hormone replacement therapy; results of a community survey. *Fam Pract* 1995; 12: 163–5.
12. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization, Lyon, 1999; 72.
13. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: A qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 498–508.
14. Lando JF, Heck KE, Brett KM. Hormone replacement therapy and breast cancer risks in a nationally representative cohort. *Am J Preventive Med* 1999; 17: 176–80.
15. Schairer C, Gail M, Byrne C, Rosenberg PS, Sturgeon SR, Brinton LA, Hoover RN. Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 264–70.
16. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon SR, Brinton LA, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485–91.
17. Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Krusemo UB, Hoover R. Survival in women receiving hormone replacement therapy: a record-linkage study of 6 large population-based cohorts. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 677–86.
18. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999; 81: 339–44.
19. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: Estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 328–32.
20. Newcomb PA et al. Estrogen-progestin use in relation to risk of lobular and ductal breast cancer. Abstracts of the 33<sup>rd</sup> Annual SER Meeting, June 15–17, 2000. *Am J Epidemiol* 2000; 151: Seattle-Abstract No 254.
21. Li CI, Weiss NS, Stanford JL, Daling JR. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer* 2000; 88: 2570–7.
22. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002; 287: 734–41.
23. Odden BJ, Boulet MJ. Hormone replacement therapy among Danish women aged 45–65 years: prevalence, determinants, and compliance. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 269–77.
24. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, Bergstrom R, Schairer C. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 253–60.
25. Flesch-Janys D, Köchel A, Koch P, Berger J, Braendle W. Prävalenz postmenopausaler Hormonsubstitution in Hamburg am Beispiel der Verordnungsdaten der AOK 1998 und TK 1999. *Geb Fra* 2001; 61: 995–1000.

ANTWORTFAX

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement  
(mindestens 4 Ausgaben) zum  
Preis von € 30,- (Stand 1.1. 2002)  
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

**Einsenden oder per Fax an:**

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,  
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: 02231 / 612 58-10**

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at](http://www.kup.at)**

