

Dr. Anne Willmund  
 Dr. Nik Hauser  
 Interdisziplinäres Brustzentrum  
 Frauenklinik  
 Kantonsspital Baden

## Management von Wechseljahresbeschwerden bei Patientinnen mit Mammakarzinom

**Wechseljahresbeschwerden wie Hitzewallungen, Schlafstörungen oder Verstimmung treten bei ca. 75 % der postmenopausalen Frauen auf und sind damit ein sehr häufiges Problem. Mit der in den letzten Jahren zunehmenden Zahl an prämenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinomen ist der Frauenarzt nicht selten mit der Frage konfrontiert, welche therapeutischen Massnahmen bei Wechseljahresbeschwerden angeboten werden können ohne das Risiko eines Rezidivs zu erhöhen. Wir stellen hier mögliche Therapieoptionen vor.**

Unter Wechseljahresbeschwerden werden eine Vielzahl von Symptomen wie z.B. Hitzewallungen, Schlafstörungen, depressive Verstimmung, vaginale Atrophie und Trockenheit zusammengefasst. Diese Symptome entstehen durch ein Östrogendefizit, welches auf die abnehmende Ovarialfunktion zurückzuführen ist. Die Funktionseinschränkung der Ovarien kann bei Patientinnen mit Mammakarzinom jedoch auch durch eine vorzeitige Schädigung als Folge einer Chemotherapie begründet sein. Die Postmenopausen-Beschwerden wie Hitzewallungen und Nachtschweiss werden häufig bei Patientinnen mit Brustkrebs durch eine adjuvante endokrine Therapie, Chemotherapeutika oder das abrupte Einstellen der Hormonsubstitution zum Diagnosezeitpunkt verstärkt.

Das Auftreten von Hitzewallungen kann sehr unterschiedlicher Ausprägung sein; zwischen einmal pro Tag bis einmal pro Stunde während der Tages- und Nachtzeit. Dies kann zu einer starken subjektiven Beeinträchtigung der Patientin, mit teilweise relevanten Schlafstörungen führen.

Pathophysiologisch liegt den Hitzewallungen wahrscheinlich eine Dysfunktion der Thermoregulation zugrunde. Dabei ist die thermoneutrale Zone eingeengt, d.h. schon sehr geringe Abweichungen der Kerntemperatur führen bei postmenopausalen Frauen zu ausgleichenden bzw. überschüssenden Mechanismen. Dabei führt eine periphere Vasodilatation zu verstärkter Hautdurchblutung und Schwitzen mit anschliessendem starken Temperaturver-

lust und einem Absinken der Körpertemperatur. Meist sistieren Hitzewallungen nach wenigen Jahren spontan, es gibt jedoch auch Frauen, die postmenopausal noch jahrelang unter persistierenden Hitzewallungen leiden (12–15 % bei den 60-jährigen, 9 % bei den 70-jährigen).

Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Karzinomen erhalten nach operativer Therapie in der Regel eine endokrine Therapie mit einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen. Tamoxifen gehört zur Gruppe der selektiven Östrogen Rezeptor Modulatoren (SERM), welche sowohl agonistische als auch antagonistische Effekte auf Östrogen Rezeptoren haben. Patientinnen unter adjuvanter endokriner Therapie mit Tamoxifen leiden sehr häufig unter Hitzewallungen (bis zu 37 %), da Tamoxifen die endogene Östrogenwirkung hemmt. (Efficacy of nonestrogenic hot flash therapies among women stratified by breast cancer history and tamoxifen use: a pooled analysis. Bardia A, Menopause. 2009 Feb 2.). Andere Symptome der Wechseljahre wie Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen werden durch die agonistische Wirkung positiv durch Tamoxifen beeinflusst.

Hitzewallungen können mit einem Östrogensatz sehr effektiv behandelt werden. Bei mittleren bis starken vasomotorischen Beschwerden kann eine Kurzzeittherapie (nicht länger als 3 Jahre) indiziert sein, vorausgesetzt es liegen keine Risikofaktoren vor wie beispielsweise ein Mammakarziom oder thromboembolische Ereignisse. Es gilt immer, dass die Therapiedauer so kurz wie möglich und die Dosis so niedrig wie nötig gewählt werden sollte. Ein Bericht der Women's Health Initiative (WHI) Studie von 2002 erhob bezüglich der Langzeit-Sicherheit einer Hormon Ersatztherapie bei postmenopausalen Beschwerden Bedenken. Die WHI-Studie untersuchte den Effekt einer kombinierten Östrogen/Gestagen Gabe bei postmenopausalen Frauen. Die Studie wurde frühzeitig abgebrochen, da sich ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms unter Einnahme einer kombinierten Hormonersatztherapie zeigte (RR 1.26) (Influence

of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. Chlebowski, JAMA. 2003 June 25; 289(24):3243–53). Von einer langfristigen Anwendung einer kombinierten Hormon Ersatztherapie ist daher abzuraten.

Eine Östrogen Monotherapie ist laut der „Million Women Study“ weniger stark mit dem Erkrankungsrisiko für ein Mammakarzinom assoziiert als eine Östrogen/Gestagen-Kombinationstherapie. Eine Östrogen Monotherapie erhöht jedoch das Risiko für eine maligne Transformation des Endometriums. Deshalb sollte eine Östrogengabe mit Gestagenen kombiniert werden, wenn die Patientin nicht hysterektomiert ist.

Tibolon ist ein synthetisches Steroid, dessen Metabolite östrogene, androgene und gestagene Wirkeigenschaften haben. Es verbessert die Knochendichte und reduziert Hitzewallungen. In der „Million Women Study“ wird jedoch unter Tibolon ein erhöhtes relatives Risiko für Brustkrebs beschrieben (RR 1.45) (Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study, Beral, V., Lancet 2003; 362:419). Die Liberate Studie wurde wegen einer signifikant erhöhten Rezidivrate unter der Behandlung mit Tibolon abgebrochen.

Nach Diagnose eines Mammakarzinoms ist von einer Therapie der Wechseljahresbeschwerden mit systemischen Östrogenen/Gestagenen dringend abzuraten. Diese Therapieoption kommt nur in Ausnahmesituationen in Frage, wenn alle anderen Therapieformen bei sehr starken vasomotorischen Symptomen versagen. Dabei muss die Patientin über die durch die systemische Hormontherapie erhöhte Rezidivrate informiert werden. In der HABITS-Studie stieg das Risiko für ein Mammakarzinom-Rezidiv unter einer Hormonersatztherapie signifikant an (RR 3.3). (HABITS-hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?, a randomised comparison: trial stopped, Holmberg L, Lancet 2004;



363:453–55). Auch die Anwendung lokaler Östrogene bei einer Patientin mit Mammakarzinom ist nicht sicher, da immer auch eine geringe Hormonmenge resorbiert wird. (Estrogen deficiency symptom management in breast cancer survivors in the changing context of menopausal hormone therapy. Chlebowski RT, Semin Oncol. 2003 Dec; 30(6):776–88).

### Nicht-hormonelle Therapieoptionen

Meta-Analysen zeigen: SSRI, SNRI, Gabapentin und Clonidin senken signifikant die Rate an Hitzewallungen bei postmenopausalen Beschwerden. Diese Therapieoptionen sind im direkten Vergleich jedoch weniger effektiv als der Einsatz von Hormonen. Diese Therapieversuche sind sinnvoll bei Patientinnen mit starken Symptomen, bei welchen eine Hormonersatztherapie kontraindiziert ist (Therapeutic options for the management of hot flashes in breast cancer survivors: an evidence based review. Bordeleau L, Clin Ther. 2007 Feb; 29(2):230–41; Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. Hickey, M., Annals of Oncology. 19(10):1669–1680, Oct. 2008). Selektive Sero-

tonin-Reuptake-Hemmer (SSRI) und Selektive-Norepinephrin-Reuptake-Hemmer (SNRI), welche üblicherweise bei Depression, Panikstörungen und Zwangsstörungen eingesetzt werden, reduzieren signifikant die Häufigkeit von Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo. Diese sind als alternatives Behandlungskonzept bei vasomotorischen Symptomen akzeptiert. (Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population. Gordon PR, Menopause. 2006 July–Aug; 13(4):568–75; Menopausal hot flashes. RF Caspar, Uptodate).

Bei Patientinnen mit Tamoxifen zeigt sich in den Studien unter der Einnahme von Sertralin (50mg 1x/d) eine signifikante Reduktion der Häufigkeit von Hitzewallungen (Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. Kimmick GG, Breast J. 2006 March-April; 12(2):114–22). Es ist aber eine Interaktion am Cytochrom P450 Enzym zu bedenken: darüber wird sowohl Tamoxifen als auch die SSRI metabolisiert. Tamoxifen sollte daher nicht mit CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin) oder CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Paroxetin/Sertralin) kombiniert werden, da eine Beeinflussung der Wirksamkeit von Tamoxifen wahrscheinlich ist. Es kommt zu einer fast 60 %igen Reduktion des aktiven Metaboliten Endoxifen durch eine Einnahme von SSRI (CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. Jin, Y, et al., J Natl Cancer Inst 2005; 97:30). Somit könnte die präventive Wirksamkeit nicht mehr gewährleistet sein. SSRI und SNRI sind aus diesem Grund eher bei Brustkrebspatientinnen ohne adjuvante endokrine Therapie oder unter Therapie mit einem Aromatasehemmer indiziert.

Gabapentin ist ein Antikonvulsivum, welches für die Behandlung von Epilepsien und neuropathischen Schmerzen zugelassen ist. In der Dosierung von 300mg/d bis 600mg/d ist es eine effiziente Therapieoption zur Reduktion nächst-

licher Hitzewallungen, besonders bei abendlicher Einnahme. Bei morgendlicher Einnahme sind nicht unwesentliche Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Somnolenz zu beobachten. Bei einer Kombination mit Tamoxifen konnte keine Interaktion mit Cytochrom P450 nachgewiesen werden (Use of gabapentin in patients experiencing hot flashes. Brown JN, Pharmacotherapy, 2009 Jan; 29(1):74–81).

Auch Clonidin zeigt in den meisten Studien eine effektive Reduktion von Hitzewallungen (Effect of clonidine on hot flashes in postmenopausal women. Laufer, LR, Obstet. Gynecol. 1982; 60:583). Es wird üblicherweise transdermal mit einem Patch appliziert, welcher 0.1mg/d freisetzt. Clonidin (Catapresan) ist ein zentral wirksamer Stimulator der alpha-adrenergen-Rezeptoren, welcher üblicherweise als Antihypertensivum eingesetzt wird. Diese Eigenschaft kann insbesondere bei Patientinnen mit postmenopausalen Symptomen genutzt werden, welche bei bestehendem arteriellem Hypertonus einer antihypertensiven Therapie bedürfen. Unter einer adjuvanten Therapie mit Tamoxifen stellt Clonidin 0.1mg/d eine Therapieoption bei symptomatischen Hitzewallungen dar, da es effektiv die Frequenz an Hitzewallungen senkt und die Lebensqualität steigert (Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. Pandya KJ, Ann Intern Med. 2000 May 16; 132(10):788–93).

### Alternative Therapiemöglichkeiten

Es wird vermutet, dass etwa 50–75% der betroffenen Patientinnen alternative Methoden zur Besserung der Wechseljahresbeschwerden anwenden. Die meisten dieser Methoden sind jedoch in ihrer Wirksamkeit nicht bestätigt oder nur mangelhaft untersucht. Die Therapie mit Phytoöstrogenen, z.B. die tägliche Ein-



Abb. 2. Sojaschote

nahme von Soja oder Rotklee Präparaten, erbrachte gegenüber Plazebo keine signifikante Besserung der Symptome. Laut einem Review der Cochrane Database und des JAMA liegt keine Evidenz für die Wirksamkeit von Phytoöstrogenen vor (Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. Lethaby AE, Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD001395; Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. Nelson HD, JAMA. 2006 May 3; 295(17):2057–71). Der nachgewiesene Plazeboeffekt darf jedoch nicht vernachlässigt werden (Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. Van Patten CL, J. Clin. Oncol. 2002 March 15; 20(6): 1449–55).

Ein wichtiger Einwand gegen Phytoöstrogene bei Patientinnen mit Brustkrebs ist, dass Phytoöstrogene als selektive Östrogen-Rezeptor Modulatoren (SERM) wirken. Sie können partiell agonistische und antagonistische Wirkung an Östrogen Rezeptoren ausüben und somit die Wirksamkeit von Tamoxifen herabsetzen (Soy for breast cancer



Abb. 2. Cimifuga racemosa

survivors: a critical review of the literature. Messina, MJ, Loprinzi, CL., J Nutr 2001; 131:3095S.).

Die Trauben-Silberkerze (Cimifuga racemosa) ist eine pflanzliche, sehr häufig angewendete, alternative Therapieoption bei Wechseljahresbeschwerden. In grösseren Studien ist bisher jedoch keine signifikante langfristige Überlegenheit in der Verbesserung von Hitzewallungen gegenüber Plazebo nachgewiesen worden. Wegen des potentiellen östrogenen Effekts am Brustgewebe wird eine Anwendung bei Brustkrebspatientinnen als nur fraglich sicher eingestuft.

Eine weitere pflanzliche Alternative auf dem Markt stellt ein aus der Pflanze Hypericum perforatum (St. John's wort) gewonnener Wirkstoff dar, welcher die Lebensqualität symptomatischer perimenopausaler Patientinnen laut neuester kleinerer Studien positiv beeinflusst. Es liegen jedoch noch keine ausreichenden Daten grösserer Studien vor (Effects of Hypericum perforatum (St. John's wort) on hot flashes and quality of life in perimenopausal women: a randomized pilot trial. Al-Akoum M, Menopause. 2009 Feb 3.).

### Lifestyle

Auch Änderungen im Lebensstil können zu einer Verbesserung der postmenopausalen Symptome führen. Regelmässige körperliche Bewegung, Reduktion von Übergewicht, Einstellen von Nikotinabusus sowie Entspannungsübungen können sich positiv auswirken und sollten allen symptomatischen Patientinnen empfohlen werden (Treatment strategies for reducing the burden of menopause-associated vasomotor symptoms. Umland EM., J Manag Care Pharm. 2008 April; 14(3 Suppl):14–9).

### Empfehlungen für die Praxis

Mit Mammakarzinom-Patientinnen, die unter milden Wechseljahres-Beschwerden leiden, sollten zunächst die

Empfehlungen bezüglich des Lebensstils besprochen werden. Sollte dies eine unzureichende Besserung erbringen, kann eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen werden. Brustkrebspatientinnen unter endokriner Therapie mit Tamoxifen sollten keine SSRI oder SNRI einnehmen. Clonidin (transdermal 0.1mg/d) oder Gabapentin (300–600mg zur Nacht p.o.) stellen Therapieoptionen dar. Bei Patientinnen, welche nicht unter endokriner Therapie mit Tamoxifen stehen, kann zunächst ein Therapieversuch mit einem SSRI, wie beispielsweise Sertralin (50mg/d) oder Paroxetin (75mg/d) vorgenommen werden. Alternativ stehen ebenfalls Gabapentin oder Clonidin zur Verfügung.

Phytoöstrogene sollten eher zurückhaltend verwendet werden, da sie eine partielle SERM-Wirkung entwickeln können. Von einer hormonellen Therapie (systemisch und lokal) ist bei Brustkrebspatientinnen generell abzuraten.