



# Das klimakterische Syndrom der Patientin mit Mammakarzinom: Risiken und Nutzen der Behandlungsoptionen

O. Ortmann<sup>1</sup>, G. Emons<sup>2</sup>, P. A. Fasching<sup>3</sup>, R. Kimmig<sup>4</sup>, B. K. Rack<sup>5</sup>, M. W. Beckmann<sup>3</sup>

## Einleitung

Patientinnen mit primärem Mammakarzinom leiden nicht selten unter den Folgen der Therapie. Gerade Langzeit-Nebenwirkungen sind bei der relativ guten Prognose der Erkrankung von Bedeutung. Solche Nebenwirkungen können durch Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie oder endokrine Therapie hervorgerufen werden. Viele Patientinnen leiden an Symptomen des Östrogenmangels. Zu deren Behandlung kommt eine Reihe von verschiedenen Methoden in Betracht. Gesunde Frauen erhalten zur Therapie von Östrogenmangelerscheinungen häufig Östrogene ggf. in Kombination mit Gestagenen. Östrogene haben unter allen heute verfügbaren Methoden die beste Wirkung auf klimakterische Beschwerden, insbesondere Hitzewallungen und Schweißausbrüche. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von vermuteten Nebenwirkungen u. a. auch aus randomisiert-kontrollierten Studien bestätigt (Thromboembolien, Schlaganfall, Brustkrebs, u. a.). Zusätzlich bewahrheiteten sich zwar positive Effekte auf Osteoporose und osteoporotische Frakturen. Die über viele Jahre vermutete Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen ist aber aufgrund jüngerer Untersuchungen nicht vorhanden oder zumindest zweifelhaft. Gesunde Frauen sollten derzeit nur bei bestehender Indikation, d. h. in der Regel zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden und/oder Urogenitalatrophie eine Hormontherapie erhalten. Bei Frauen mit behandeltem Brustkrebs ist eine Hormontherapie kontraindiziert. Diese Patientinnen können allerdings aufgrund einer natürlichen postmenopausalen Situation oder therapiebedingt viele Jahre unter klimakterischen Beschwerden leiden. Es ist daher wichtig, nach Alternativen der Behandlung dieser relevanten Probleme zu suchen. In diesem Heft werden die verschiedenen Optionen sowie deren Nutzen und Risiken dargestellt.

## Therapie von postmenopausalen Problemen nach Mammakarzinombehandlung – Option Hormontherapie

### Problemstellung

Etwa 25% der Mammakarzinompatientinnen sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung prämenopausal. Von diesen werden etwa 70% durch die heute nahezu durchgehend eingesetzte adjuvante Chemotherapie dauerhaft amenorrhöisch. Somit sind viele Frauen, deren Mammakarzinom potenziell geheilt ist, den Folgen eines langfristigen Östrogenmangels ausgesetzt (klimakterisches Syndrom, urogenitale Atrophie, erhöhtes Osteoporoserisiko). Möglicherweise steigt durch den Östrogenmangel auch das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen und neurodegenerativen Prozessen. Es lag die Schlussfolgerung nahe, diesen Frauen durch eine Hormontherapie (Substitution von Östrogenen, bei vorhandenem Uterus in Kombination mit Gestagenen) zu helfen.

### Gründe gegen eine Hormonsubstitution nach Mammakarzinom

1. Für Frauen mit der Diagnose „Mammakarzinom“ besteht für mehr als 10 Jahre das Risiko eines Rezidivs. Das Risiko, am Mammakarzinom zu versterben, ist wesentlich höher als das Risiko für alle anderen Todesursachen [1–3]. Dies gilt insbesondere für jüngere Frauen.

<sup>1</sup> Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Regensburg

<sup>2</sup> Frauenklinik der Georg-August-Universität Göttingen

<sup>3</sup> Frauenklinik Universitätsklinikum Erlangen

<sup>4</sup> Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitäts-Frauenklinik Essen

<sup>5</sup> Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig-Maximilians-Universität München

- Viele Frauen, deren Mammakarzinom potenziell geheilt ist, sind den Folgen eines langfristigen Östrogenmangels ausgesetzt.

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-965480  
 Geburtsh Frauenheilk 2007; 67:  
 R 53–R 72 © Georg Thieme  
 Verlag KG Stuttgart · New York ·  
 ISSN 0016-5751

### Korrespondenzanschrift

**Prof. Dr. med. Olaf Ortmann**  
 Klinik für Frauenheilkunde  
 und Geburtshilfe der  
 Universität Regensburg  
 Caritas-Krankenhaus St. Josef  
 Landshuter Str. 65  
 93053 Regensburg  
 E-Mail: olaf.ortmann@klinik.uni-  
 regensburg.de

2. Es wird heute weitgehend akzeptiert, dass eine langfristige Therapie mit Östrogenen und Gestagenen bei peri- und postmenopausalen Frauen das relative Risiko für die Diagnose eines Mammakarzinoms relevant erhöht [4]. Auch eine reine Östrogentherapie führt zumindest bei langfristiger Anwendung zu einer signifikanten Erhöhung der Inzidenz von Mammakarzinomen [4]. Eine ähnliche Erhöhung der Rezidivwahrscheinlichkeit durch eine Hormontherapie bei Mammakarzinompatientinnen wäre fatal.
3. Bei rezeptorpositiven Mammakarzinomen sind der Östrogenentzug (Ovarektomie bzw. GnRH-Analoga in der Prämenopause, Aromatasehemmer in der Postmenopause) bzw. eine Antiöstrogenbehandlung mit Tamoxifen und anderen Rezeptorantagonisten in hohem Maße wirksam und reduzieren Rezidivrate und Mortalität in relevantem Maße [5]. Diese östrogenablativen bzw. antiöstrogenen adjuvanten Therapien sind heute bei rezeptorpositiven Tumoren obligat [6]. Es erscheint nicht ohne weiteres verantwortbar, diesen durch zahlreiche prospektiv-randomisierte Studien belegten Nutzen durch eine Hormontherapie zu gefährden. Es kann spekuliert werden,
- ▶ dass nach einem passageren Östrogenentzug über 2 bis 3 Jahre bzw. eine Antiöstrogentherapie über 5 Jahre eine Hormontherapie ungefährlich sein könnte,
  - ▶ dass bei Frauen mit rezeptornegativen Tumoren eine Hormontherapie ohne Erhöhung des Rezidivrisikos möglich ist und
  - ▶ dass bei Mammakarzinompatientinnen mit low-risk Tumoren eine Hormontherapie keine relevante Risikoerhöhung induziert. Diese Spekulationen sind jedoch in keiner Weise durch adäquate Studien belegt.
4. Mammakarzinompatientinnen nehmen für eine statistische Prognoseverbesserung um wenige Prozent hohe Toxizitäten in der adjuvanten Chemotherapie in Kauf [3]. Studien haben ergeben, dass Mammakarzinompatientinnen nach entsprechender Aufklärung eine Hormontherapie nur dann akzeptieren würden, wenn die dadurch induzierte Risikoerhöhung für ein Rezidiv in einer Größenordnung von 1–3% liegen würde [3]. Die vorliegenden Fallsammlungen und Fallkontrollstudien können selbst nach Ansicht ihrer Autoren wegen zahlreicher methodologischer Probleme eine relevante Erhöhung des Rezidiv- und Mortalitätsrisikos durch eine Hormontherapie bei Mammakarzinompatientinnen nicht ausschließen [1,2,7–9].
- Die in Schweden durchgeführte prospektiv randomisierte Studie „Hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe? (HABITS)“ wurde nach der Rekrutierung von 434 Patientinnen vorzeitig beendet: nach einem medianen Follow-up von 2,1 Jahren hatten 26 Frauen in der Hormontherapiegruppe und 7 in der Nicht-Hormontherapiegruppe ein neues Brustkrebsereignis. Für die Frauen, die eine Hormontherapie eingenommen hatten, betrug das relative Risiko für das Auftreten eines erneuten Mammakarzinomereignisses 3,5 (KI = 1,5–8,1). Die untere Grenze des KI lag mit 50% deutlich über der bei Studienplanung akzeptierten Obergrenze des KI von 36% [10]. Eine gleichzeitig in Stockholm laufende Studie wurde angesichts der dramatischen Ergebnisse des HABITS-Trials vorzeitig abgebrochen, da eine weitere Rekrutierung nicht mehr zu erwarten war. 378 Patientinnen konnten im Stockholm-Trial im Median über 4,1 Jahre nachbeobachtet werden. Hier fand sich ein relatives Risiko für ein Mammakarzinomrezidiv unter Hormontherapie von 0,82, 95%-KI = 0,35–1,9 [11]. Die gemeinsame Auswertung beider Studien ergab nach wie vor ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Brustkrebsrezidiv unter Hormontherapie [10].
- Die Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse beider Studien bleiben unklar. Statistische Tests deuten darauf hin, dass die Diskrepanzen nicht alleine auf Zufall zurückzuführen sind [11]. Als mögliche Erklärungen werden angeboten, dass im Stockholm-Trial 52% der Frauen gleichzeitig Tamoxifen eingenommen hatten, während dies in der HABITS-Studie nur bei 21% der Karzinompatientinnen der Fall gewesen war. Außerdem war im Stockholm-Trial der Anteil der Frauen, die eine reine Östrogentherapie oder eine zyklische Östrogen/Gestagen-Therapie mit Einnahmepausen erhielten, größer als in der HABITS-Studie [11].
- Eine noch laufende Studie untersucht die Sicherheit der Einnahme des Präparates Tibolon bei Frauen mit Brustkrebs. Obwohl die Million Women Study eine signifikante Erhöhung des Brustkrebsrisikos für Frauen nachgewiesen hatte, die Tibolon einnahmen [9], haben die Zwischenanalysen der Studie über den Einsatz von Tibolon nach Mammakarzinom bisher keine relevante Risikoerhöhung ergeben (s. S. R57 ff.).
5. Die Beurteilbarkeit der bildgebenden Untersuchungsverfahren der Brust im Rahmen der Nachsorge kann durch eine Hormontherapie beeinträchtigt werden [1–3].

- ▶ Eine Hormonsubstitution bei Patientinnen mit Mammakarzinom erscheint aufgrund des Rezidivrisikos zu riskant.

- ▶ Die schwedische HABITS-Studie fand bei Mammakarzinom-Patientinnen, die Hormone eingenommen hatten, ein relatives Risiko von 3,5 für ein neues Brustkrebsereignis.

- ▶ Eine weitere Studie fand ein relatives Risiko von 0,82. Die gemeinsame Auswertung erbrachte jedoch nach wie vor ein signifikant erhöhtes Risiko. Die Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse sind unklar.



- Heute gibt es eine Reihe von Alternativen, um eine systemische Östrogengabe zu vermeiden.

6. Während es vor einigen Jahren kaum Alternativen zur Hormontherapie bei der Behandlung von realen und vermeintlichen Östrogenmangelerscheinungen gab, stehen heute differenzierte therapeutische Strategien zur Verfügung, die eine systemische Östrogengabe vermeiden:

#### Osteoporose

Zur Prävention der Osteoporose sollten neben der entsprechenden Diät und körperlicher Betätigung eine suffiziente Vitamin-D- und Kalziumsubstitution eingesetzt werden. Bei bestehender Osteoporose sind Bisphosphonate auch bei Mammakarzinompatientinnen in ihrer Wirksamkeit belegt [1,2,9].

#### Kardiovaskuläre Erkrankungen

Der Nutzen einer Hormontherapie für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist zurzeit nicht mehr so offenkundig, wie es noch vor einigen Jahren erschien [1–3, 12, 13]. Hier werden zunehmend Änderungen des Lebensstils (gesunde Ernährung, körperliche Aktivität, Verzicht auf Rauchen) als wesentliche präventive Faktoren angesehen. Bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren sind medikamentöse Interventionen durch z. B. Antihypertensiva, Acetylsalicylsäure, Statine usw. in ihrer Wirksamkeit durch prospektiv-randomisierte Studien belegt. Dies ist für eine kardiovaskuläre Prävention durch Hormontherapie bisher nicht der Fall [1,2,12,13].

#### Neurodegenerative Erkrankungen

Ein präventiver Effekt der Hormontherapie bezüglich neurodegenerativer Erkrankungen ist bisher nicht belegt [1,2]. Bei älteren Frauen kann eine Hormontherapie möglicherweise sogar zu einer Verschlechterung kognitiver Funktionen führen [14].

#### Trockenheit der Scheide

Trockenheit der Scheide kann durch entsprechende Gleitmittel wirksam therapiert werden [1,2,9]. Eine urogenitale Atrophie kann durch lokale Östriolanwendung bzw. Östradiolvaginalringe effektiv behandelt werden [1,2]. Eine mögliche systemische Wirkung kann aber nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

#### Hitzewallungen und Schlafstörungen

Hitzewallungen und Schlafstörungen können effektiv durch das Antidepressivum Venlafaxin behandelt werden [1,2,9,15]. Wirksam sind auch die Serotonin-Reuptake-Hemmer Fluoxetin und Paroxetin. Hier ist jedoch eine in vitro nachgewiesene Hemmung der Wirksamkeit von Tamoxifen zu bedenken [15].

Die empfohlenen Dosen für Venlafaxin sind zwischen 37,5 und 75 mg/Tag. Eine weitere Dosissteigerung führt nur zu einer Verstärkung der Nebenwirkungen. Wichtig ist, dass die positiven Effekte von Venlafaxin auf die klimakterischen Symptome innerhalb von wenigen Tagen zu verzeichnen sind [9,15].

In prospektiv-randomisierten Studien konnte auch eine signifikante Wirksamkeit des als Antikonvulsivum zugelassenen Gabapentin gegen klimakterische Beschwerden nachgewiesen werden [9,15].

Gestagene in höherer Dosierung (z. B. Megestrolacetat 40 mg/Tag oder Depot-Medroxyprogesteronacetat) sind hochwirksam in der Behandlung klimakterischer Beschwerden. Da die Rolle der Gestagene für die Entstehung und das Wachstum von Mammakarzinomen nicht geklärt ist, sollten sie mit ähnlicher Zurückhaltung eingesetzt werden wie Östrogene [1,2,9,11,15].

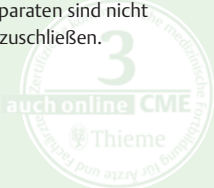
Andere Substanzen wie Vitamin E, Clonidin, Soja-Phytoöstrogene, Traubensilberkerze, Mönchspfeffer und Bellerгал hatten nur eine geringe oder keine nachweisbare Wirksamkeit [1,2,9,15].

Eine mögliche proliferationsfördernde Wirkung von Phytoöstrogenen in Sojapräparaten kann nicht ausgeschlossen werden [15,16].

Zu Tibolon und Raloxifen gibt es derzeit keine Daten, die belegen, dass der Einsatz nach Mammakarzinom gefahrlos möglich ist. Gleiches gilt für die Kombination von Tamoxifen mit Östrogenen, Gestagenen oder Tibolon.

- Hitzewallungen und Schlafstörungen lassen sich effektiv mit dem Antidepressivum Venlafaxin behandeln.

- Mögliche proliferationswirksame Wirkungen von Phytoöstrogenen in Sojapräparaten sind nicht auszuschließen.



### Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Senologie

Diese Überlegungen sind die Grundlage der noch immer aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Senologie aus dem Jahre 2002 [17]:

Frauen mit behandeltem Mammakarzinom, die eine Hormonersatztherapie (HRT) wünschen oder bei denen Folgeerscheinungen eines Östrogenmangels zu befürchten sind, sollten die heute verfügbaren anderen Behandlungsmöglichkeiten empfohlen werden. Nur bei einer gravierenden Beeinträchtigung der Lebensqualität durch klimakterische Symptome, die durch andere Behandlungsstrategien einschließlich der Modifikation der Lebensführung nicht beherrscht werden, kann eine HRT erwogen werden. Vorher muss die Patientin umfassend über die individuelle Nutzen- und Risikokonstellation bei Einleitung einer HRT aufgeklärt werden und ggf. Rücksprache mit der/dem behandelnden onkologischen Spezialistin/en erfolgen. Diese Aufklärung muss dokumentiert werden. Eine HRT bei Mammakarzinompatientinnen sollte in der geringstmöglichen Dosierung durchgeführt und so bald wie möglich wieder abgesetzt werden. Alle angegebenen Therapieformen sind für die Behandlung klimakterischer Beschwerden nach Mammakarzinom in Deutschland nicht zugelassen. Die Mammakarzinompatientin muss vor Einleitung einer HRT umfassend über die o.g. potenziellen Risiken aufgeklärt und diese Aufklärung forensisch verwertbar dokumentiert werden. Die Dosis der Östrogene sollte möglichst gering gewählt werden. In regelmäßigen Abständen (z.B. alle 6 Monate) sollte ein Auslassversuch empfohlen bzw. durchgeführt werden [17].

### Option Tibolon

Die nicht hormonelle Therapie postmenopausaler Beschwerden bringt häufig nicht die notwendige Linderung dieser Beschwerden [39,40]. Aus diesem Grund wäre eine Substanz, die gleichzeitig die Östrogenmangel-bedingten Symptome beheben und andererseits keine Risikoerhöhung bei Frauen nach Mammakarzinom bewirken würde, von hoher klinischer Bedeutung. Die Liberate-Studie überprüft derzeit die klinische Wirksamkeit des synthetischen Hormons Tibolon bei Frauen nach Mammakarzinom, insbesondere vor dem Hintergrund der Beeinflussung des Rezidivrisikos des Mammakarzinoms.

Tibolon ist in der Bundesrepublik Deutschland seit 1999 zur Behandlung klimakterischer Beschwerden zugelassen. Das synthetische Steroid Tibolon, ein 19-Testosteronderivat, ähnelt strukturell dem Nor-Testosteron und besitzt über seine aktiven Metaboliten östrogene, gestagene sowie androgene Partialwirkungen (► **Abb. 1**).

Aufgrund der fehlenden Stimulation des Endometriums ist ein Gestagen-Zusatz bei Frauen mit intaktem Uterus nicht erforderlich. Histologisch zeigt das Endometrium von mit Tibolon behandelten Frauen keine Hyperplasie, sondern eine Atrophie [41]. Im Hinblick auf die Reduktion vasomotorischer Symptome ist es der Östrogensubstitution äquivalent anzusehen, des Weiteren zeigt sich auch eine positive Wirkung auf die urogenitale Atrophie [42–45].

Im Hinblick auf häufig vorkommende depressive Verstimmungszustände und Libido zeigt Tibolon sogar eine bessere Wirkung im Vergleich zu Östrogen-/Gestagenkombinationen [46]. Im Bereich des Knochenstoffwechsels führt Tibolon des Weiteren zu einer Zunahme der Knochendichte [47]. Andererseits führt es in dem Kollektiv älterer Patientinnen jedoch auch zu einer Erhöhung des Apoplexrisikos [48].

Im Hinblick auf die Brust bewirkt Tibolon eine deutliche Reduktion des Spannungsgedehls [49] und definitiv zu keiner Erhöhung der Dichte in der Mammografie [50].

Auch bei postmenopausalen Frauen, die Tamoxifen zur adjuvanten Therapie bei Mammakarzinom erhielten, konnte Tibolon einen Anstieg der Hitzewallungen ohne unerwünschten Effekt auf das Endometrium verhindern. Des Weiteren wurden positive Effekte auf das Serumlipidprofil beobachtet [51].

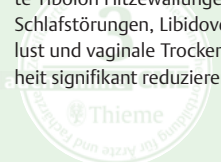
In einer Phase-II-Studie zur kombinierten Exemestan- und Goserelin-Adjuvanz-Therapie mit und ohne Tibolon bei prämenopausalen Frauen mit rezeptorpositiven und nodal negativen Mammakarzinomen (ADAGIO-Studie) konnte durch Tibolon eine signifikante Reduktion von Hitzewallungen, Schlafstörungen und Libido-Verlust sowie vaginaler Trockenheit erreicht werden [52].

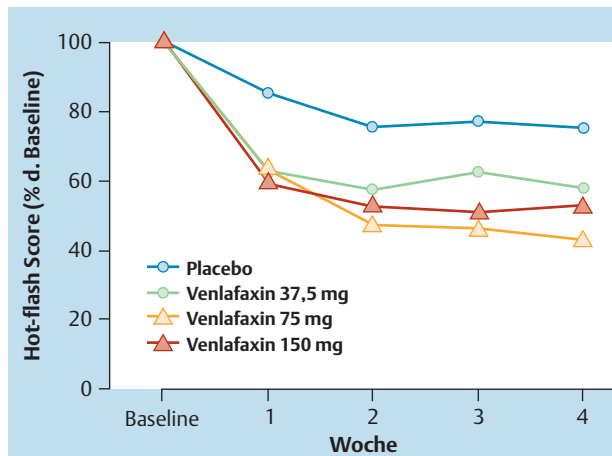
Im Hinblick auf das Auftreten eines Mammakarzinoms fand sich in der Million Women Study eine Erhöhung des relativen Risikos auf 1,45 [53], was jedoch in anderen Unter-

- Für Patientinnen mit behandeltem Mammakarzinom sollte nur bei gravierender Einschränkung der Lebensqualität eine Hormontherapie erwogen werden. Die Patientin muss dann umfassend über Nutzen und Risiken aufgeklärt werden. Generell sollten die verfügbaren anderen Methoden empfohlen werden.

- Eine Substanz, die bei Mammakarzinom-Patientinnen die Östrogenmangel-Beschwerden ohne Risikoerhöhung lindern könnte, wäre klinisch hilfreich. Derzeit wird das synthetische Hormon Tibolon dahingehend geprüft.
- Das synthetische Steroid Tibolon besitzt östrogene, gestagene und androgene Partialwirkungen.
- Ein Gestagenzusatz ist nicht nötig, da das Endometrium nicht stimuliert wird.

- Tibolon wirkt auf depressive Zustände und Libido besser als Östrogen-Gestagen-Kombinationen und erhöht die Knochendichte. Es steigert aber auch das Apoplexrisiko.
- In der ADAGIO-Studie konnte Tibolon Hitzewallungen, Schlafstörungen, Libidoverlust und vaginale Trockenheit signifikant reduzieren.





**Abb. 1** Abnahme der Hitzewallungen unter Venlafaxin in unterschiedlicher Dosierung vs. Placebo.

- In der Million Women Study fand sich eine Erhöhung des Mammakarzinomrisikos auf 1,45. Dies konnte aber in anderen Untersuchungen bisher nicht bestätigt werden.
- Die Liberate-Studie versucht derzeit nachzuweisen, dass das Rezidivrisiko für ein Mammakarzinom unter Tibolon nicht erhöht ist.
- Bisher wurden keine relevanten Sicherheitsrisiken festgestellt.
- Die Veröffentlichung der Daten ist für Anfang 2008 geplant. Bis dahin sollte bei Patientinnen nach Mammakarzinom im Hinblick auf Tibolon Zurückhaltung geübt werden.

suchungen bisher so nicht gezeigt werden konnte. Bisher wurde keine Erhöhung des Thromboembolierisikos durch Tibolon nachgewiesen [54–55].

Es scheint somit kein Zweifel zu bestehen, dass auch bei Patientinnen mit Mammakarzinom mit postmenopausaler klimakterischer Symptomatik unabhängig davon, ob diese natürlich oder therapiebedingt ist, Tibolon eine deutliche Besserung der Beschwerden erreichen kann. Die entscheidende Frage ist somit, ob das Risiko von Rezidiv bzw. Metastasierung durch die gleichzeitige Gabe von Tibolon erhöht wird. Insbesondere gilt es, neben der durch die Million Women Study aufgeworfenen Frage nach der Erhöhung des Rezidivrisikos für das Mammakarzinom auch die Frage der Erhöhung der Inzidenz des Endometriumkarzinoms insbesondere bei Frauen mit Mammakarzinom unter Tamoxifen-Therapie zu klären [53].

Diese Frage wird derzeit in der internationalen, multizentrischen, randomisierten Liberate-Studie untersucht (Livial intervention following breast cancer, efficacy, recurrence and tolerability endpoints).

In diese Studie wurden insgesamt 3148 Patientinnen aus 31 Ländern eingeschlossen. Deutschland konnte mit 319 weltweit die meisten Patientinnen gewinnen.

Ziel der Studie ist, zu zeigen, dass Tibolon im Hinblick auf das Brustkrebsrezidiv nicht schlechter als Placebo ist. Des Weiteren wird der Effekt von Tibolon im Vergleich zu Placebo auf das Gesamtüberleben, die klimakterischen Symptome sowie die Knochendichte, die Lebensqualität und den Funktionsstatus untersucht. Die Patienten erhalten einmal täglich 2,5 mg Tibolon oder Placebo, doppelblind mit einer individuellen Dauer von 3–5 Jahren.

Zweimal jährlich erfolgt die Kontrolle im Daten- und Sicherheitsmonitoring-Board hinsichtlich der Rekrutierung und Baseline-Daten, der Qualität und Vollständigkeit der Daten, der Protokollverletzungen und Compliance, der Effektivitätsparameter (Hitzewallungen und Schweißausbrüche) der primären Sicherheitsparameter (Brustkrebsrezidiv) sowie aller SAEs.

Der letzte Review des DSM-Boards wurde am 6.10.2006 durchgeführt, wobei insgesamt 6371 Frauenjahre der Tibolon-Exposition sowie 7260 Frauenjahre Studienteilnahme überblickt wurden. Das DSMB empfahl, die Studie fortzusetzen und sah keine relevanten Sicherheitsrisiken.

Die abschließende Analyse der Studie ist für das IV. Quartal 2007, die Veröffentlichung der Studiendaten für das I. Quartal 2008 geplant.

Zu diesem Zeitpunkt sollten dann die Fragen insbesondere hinsichtlich der Sicherheit von Tibolon bei Patientinnen nach Mammakarzinom, aber auch die Effektivität bei Mammakarzinompatientinnen geklärt sein. Dann kann eine entsprechende Empfehlung hinsichtlich der Verwendung von Tibolon bei Patientinnen nach Mammakarzinom zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden ausgesprochen werden. Bis dahin sollte jedoch weiterhin Zurückhaltung im Hinblick auf den Einsatz von Tibolon bei Patientinnen nach Mammakarzinom geübt werden.



## Option medikamentöse, nicht hormonelle Therapie



Ein möglicher Entstehungsmechanismus postmenopausaler Beschwerden beruht auf der endokrinen Regulation der Endorphinausschüttung im Hypothalamus durch Östrogen und Progesteron. Fallende Östrogen- und Endorphinspiegel führen zu noradrenerger Aktivierung und vermehrter Freisetzung von Norepinephrin und Serotonin. Dadurch werden thermoregulierende Mechanismen im Temperaturzentrum der Area praeoptica aktiviert, was zu einer Verkleinerung und Herabsetzung der thermoregulatorischen Zone führt. Die Folge davon sind vasomotorische Reaktionen und eine Steigerung der peripheren Körpertemperatur, die sich klinisch als Hitzewallungen manifestieren [56,57]. Diese Hypothese, die durch Temperaturmessungen an postmenopausalen Frauen bestätigt werden konnte, begründet die Effektivität zentral wirksamer Medikamente, wie Antidepressiva, Clonidin und Gabapentin, die in der Lage sind, in diese Regulationsmechanismen einzugreifen (● Tab. 1).

### Selektive Hemmstoffe der Serotoninwiederaufnahme (SSRIs, SNRIs) als Medikamente der ersten Wahl

Die Effektivität der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRIs) und Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) ist durch mehrere prospektiv-randomisierte Studien belegt, so dass diese Medikamente die erste Wahl bei postmenopausalen Beschwerden und gleichzeitigen Kontraindikationen gegen eine HRT darstellen. In zwei prospektiv-randomisierten placebokontrollierten Studien behandelten Stearns et al. insgesamt 316 Patientinnen mit mehrmals täglich auftretenden Hitzewallungen mit Paroxetin 10 mg/d vs. 20 mg/d über eine Therapiedauer von vier bis sechs Wochen [58,59]. Durch die Therapie konnten die Häufigkeit von Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo signifikant gesenkt werden (41 vs. 14%;  $p = 0,0006$  für 10 mg/d Paroxetin bzw. 52 vs. 27%;  $p = 0,002$  für 20 mg/d Paroxetin jeweils gegen Placebo). Auch ein Bewertungsscore, in den Häufigkeit und Intensität der Hitzewallungen eingingen, zeigte eine deutliche Reduktion der Beschwerden (46 vs. 14%,  $p = 0,0008$ ; 56 vs. 29%,  $p = 0,004$ ). Der Benefit war dabei unabhängig von Alter, Menopausenstatus, vorbestehender Karzinomkrankung (> 80% der Patientinnen hatten ein Mammakarzinom in der Vorgeschichte), vorausgegangener HRT oder gleichzeitiger Therapie mit Antiöstrogenen. Während die Effektivität beider Dosierungen vergleichbar war, litten Frauen unter der höheren Dosierung signifikant häufiger unter Übelkeit. Insgesamt wurden durchwegs milde Nebenwirkungen beobachtet, darunter v.a. Fatigue (53%), Kopfschmerzen (49%), Gewichtszunahme (31%) und Mundtrockenheit (25%).

Auch der SNRI Venlafaxin zeigte sich in einer Studie an 221 Mammakarzinompatientinnen effektiv bezüglich der Reduktion der Hitzewallungen. Eine vierwöchige Therapie mit Placebo vs. Venlafaxin 37,5 mg vs. Venlafaxin 75 mg vs. Venlafaxin 150 mg täglich führte zu einer Verminderung von Intensität und Häufigkeit der Hitzewallungen um 27, 37, 61 und 61% (● Abb. 1) [60]. Bei besserer Wirksamkeit in den höheren Dosierungen wurden unter 75 mg und 150 mg jedoch auch signifikant mehr Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Obstipation beobachtet. Daher sollte eine Therapie mit Venlafaxin zunächst mit einer Dosierung von 37,5 mg begonnen werden. Da der Wir-

Die vasomotorischen Symptome beruhen auf einer Aktivierung thermoregulatorischer Areale im Hypothalamus.

Die Effektivität von SSRIs und SNRIs ist durch mehrere randomisierte Studien belegt. Bei postmenopausalen Beschwerden und Kontraindikationen gegen eine HRT sind diese Substanzen daher erste Wahl.

Der SNRI Venlafaxin konnte bei Patientinnen mit Mammakarzinom Hitzewallungen effektiv reduzieren. Bei Versagen eines Medikaments ist möglicherweise der Wechsel auf einen anderen Wirkstoff der gleichen Substanzklasse eine Option.

Tab. 1 Nicht hormonelle medikamentöse Therapeutika

Agens	Empfohlene Dosierung	Hauptnebenwirkungen	Bemerkung
Paroxetin (z. B. Paroxetin®)	10 mg/d	Übelkeit, Fatigue, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Schlafstörungen	
Venlafaxin (Trevilor®)	37,5–75 mg/d	Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Obstipation	SNRI mit der geringsten Hemmwirkung auf Tamoxifenmetabolite
Clonidin (z. B. Catapresan®, Clonidin®)	0,1 mg/d	Schlafstörungen, Sedation, Mundtrockenheit	▶ antihypertensive Wirkung ▶ orale und transdermale Applikation
Gabapentin (z. B. Gabapentin®)	900 mg/d	Müdigkeit, Schwindel	



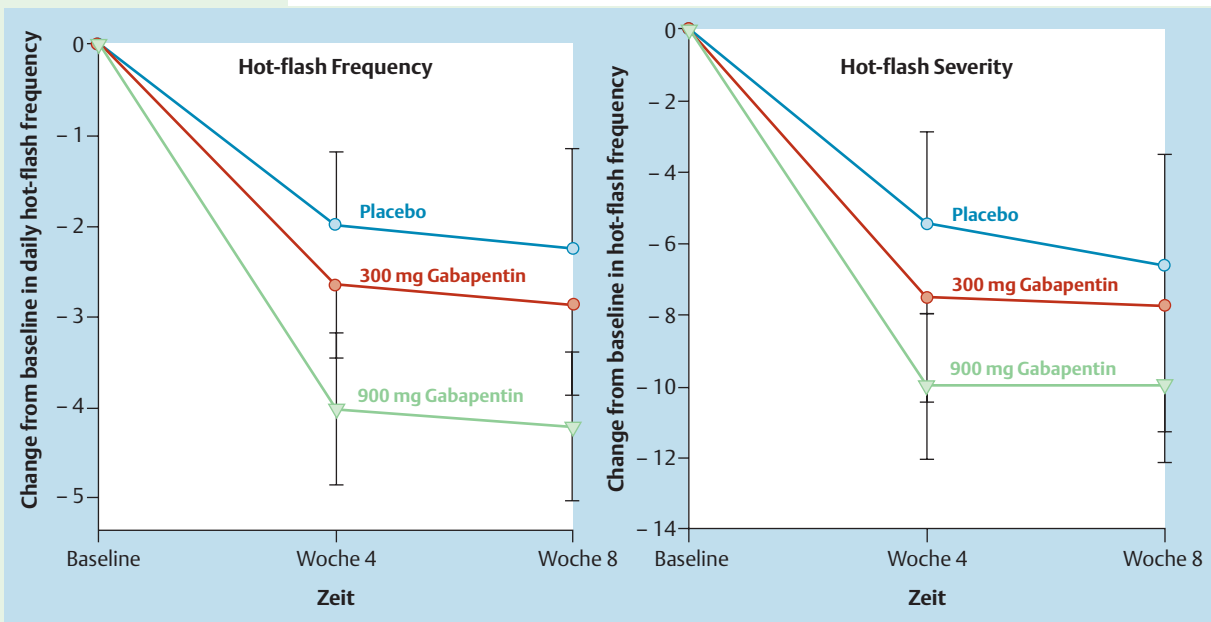


Abb. 2 Effektivität von Gabapentin vs. Placebo zur Reduktion von Hitzewallungen.

kungseintritt im Gegensatz zur HRT innerhalb von Tagen erfolgt, sollte die tägliche Dosis auf 75 mg gesteigert werden, falls innerhalb einer Woche keine ausreichende Besserung der Symptomatik erreicht wird. Da 69% der Patientinnen in dieser Studie simultan mit Tamoxifen behandelt wurden, konnte auch für dieses Kollektiv eine gute Wirksamkeit belegt werden. Einen weiteren Vorteil stellt möglicherweise die im Vergleich zu anderen Antidepressiva geringere Hemmwirkung von Venlafaxin auf die Enzyme des Cytochrom-P450-System dar, die zur Umwandlung von Tamoxifen in 4-Hydroxy-Tamoxifen und andere aktive Metabolite benötigt werden [61].

Weitere Studien liegen zu Fluoxetin vor, konnten jedoch nur eine geringe Wirksamkeit gegenüber Placebo zeigen [62, 63].

Bei Versagen eines SSRIs/SNRIs scheint möglicherweise auch der Wechsel auf ein anderes Präparat der gleichen Wirkstoffgruppe sinnvoll. So zeigte eine vierwöchige Therapie mit dem Antidepressivum Citalopram in einer kleinen Patientengruppe nach dem Versagen einer Venlafaxintherapie eine Besserung der Symptomatik um 53% [64].

### Stimulation zentraler $\alpha$ -Rezeptoren durch Clonidin

Eine gute therapeutische Option, insbesondere bei Patientinnen mit Bluthochdruck, stellt Clonidin dar, das durch Stimulation zentraler  $\alpha_2$ -Rezeptoren den Sympathikotonus reduziert und dadurch zu einer Senkung von Herzfrequenz, Herzminutenvolumen und Blutdruck führt. In drei Studien an insgesamt über 400 Patientinnen stellte es seine Überlegenheit gegenüber Placebo unter Beweis [65–67]. In der größten, placebokontrollierten Studie mit 194 Mammakarzinompatientinnen unter Therapie mit Tamoxifen erzielte eine Therapie mit 0,1 mg Clonidin über 8 Wochen eine Verbesserung bezüglich Anzahl, Dauer und Häufigkeit der Hitzewallungen bei der Evaluation sowohl nach vier (37 vs. 20%;  $p = 0,001$ ) als auch nach acht Wochen (38 vs. 24%;  $p = 0,006$ ) [65]. Außerdem berichteten therapierte Patientinnen zu beiden Zeitpunkten auch eine Verbesserung ihrer Lebensqualität. Allerdings konnten vier Wochen nach Therapieende lediglich für die Dauer der Hitzewallungen noch ein Vorteil in der Therapiegruppe gefunden werden, so dass auch hier der therapeutische Effekt auf die Therapiedauer beschränkt bleibt. Während im Hinblick auf die antihypertensive Wirkung von Clonidin keine Nebenwirkungen festgestellt werden konnten, traten unter der Substanz signifikant mehr Schlafstörungen auf. Häufige Nebenwirkungen sind außerdem Sedation und Mundtrockenheit.

### Einsatz von Gabapentin bei Hitzewallungen

Auch das als Antikonvulsivum zugelassene Gabapentin konnte seine Wirksamkeit bei vasomotorischen Störungen in der Perimenopause unter Beweis stellen. In einer großen, placebokontrollierten Studie an 420 Patientinnen mit Mammakarzinom wurde

- Insbesondere bei Patientinnen mit Bluthochdruck ist Clonidin eine gute Therapiemöglichkeit. Der Effekt bleibt jedoch auf die Dauer der Behandlung beschränkt.



- Auch Gabapentin erwies sich in einer Dosis von 900 mg/d bei vasomotorischen Beschwerden als wirksam.

Gabapentin in unterschiedlicher Dosierung (300 mg/d vs. 900 mg/d) untersucht [68]. Während mit einer Dosierung von 300 mg/d bei einer Therapiedauer von acht Wochen keine signifikante Reduktion der Symptomatik erreicht werden konnte, führten 900 mg/d Gabapentin zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Placebo (46 vs. 15%;  $p = 0,007$ ) (► **Abb. 2**). Vorherrschende Nebenwirkungen waren Müdigkeit und Schwindel, die bei 5% der Patientinnen zu einem Abbruch der Therapie führten.

### Aktuelle Metaanalyse zum Einsatz nicht hormoneller Therapien bei Hitzewallungen

Eine aktuelle Metaanalyse fasst die Daten aus 43 randomisierten placebokontrollierten Studien zur nicht hormonellen medikamentösen Therapie von Hitzewallungen zusammen [69]. Diese Auswertung konnte die Effektivität von SSRIs/SNRIs, Clonidin und Gabapentin bezüglich der Reduktion von Anzahl und Schwere der klinischen Symptomatik durch Hitzewallungen bestätigen, auch wenn die Wirksamkeit im Vergleich zur Hormonersatztherapie geringer blieb. Während SSRIs/SNRIs eine signifikante Reduktion der Anzahl an Hitzewallungen pro Tag um den Faktor  $-1,13$  (95%-KI  $-1,70$  bis  $-0,57$ ) erreichen konnten, lag die Effektivität von Clonidin bei  $-0,95$  (95%-KI  $-1,44$  bis  $-0,47$ ) und von Gabapentin bei  $-2,05$  (95%-KI  $-2,8$  bis  $-1,3$ ). Da viele Studien hauptsächlich Patientinnen mit Mammakarzinom unter gleichzeitiger Tamoxifentherapie inkludierten, konnte auch für dieses Kollektiv ein Vorteil durch die Therapie gezeigt werden. Die Studienergebnisse zu Isoflavonen hingegen wurden als uneinheitlich bewertet. Damit stellen diese zentral wirksamen Substanzen eine interessante Alternative für Patientinnen mit postmenopausalen Beschwerden und Kontraindikationen gegen eine Hormonersatztherapie dar. Anzumerken bleibt jedoch, dass alle vorliegenden Studien lediglich eine kurzfristige Therapiedauer über wenige Wochen prüfen, wobei nach Absetzen der Therapie die Beschwerden erneut zunehmen. Über die Effektivität und Nebenwirkungen einer Therapie über mehrere Monate bis Jahre, wie sie ja bei postmenopausalen Beschwerden erforderlich sein kann, liegen bisher keine Daten vor.

### Prävention und Therapie der Osteoporose

Sowohl Chemotherapie als auch endokrine Therapie gehen durch die Suppression der Ovarfunktion und endogener Hormonspiegel mit einem erhöhten Risiko für Osteopenie und Osteoporose bei Patientinnen mit Mammakarzinom einher. Alle Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für Osteoporose sollten daher gemäß der ASCO-Leitlinie eine Screeninguntersuchung mittels DXA zur frühzeitigen Diagnostik einer abnehmenden Knochendichte erhalten [70].

Als Indikatoren für ein erhöhtes Risiko gelten hierbei:

- ▶ Alter > 65 Jahre
- ▶ Alter > 60 Jahre und familiäre Prädisposition, Körpergewicht < 70 kg oder atraumatische Fraktur in der Anamnese
- ▶ Therapie mit Aromatasewirkstoffen
- ▶ therapieinduzierte Menopause

Aufgrund ihrer osteoprotektiven Wirkung sollte postmenopausalen Frauen eine gesunde Lebensführung mit ausreichend körperlicher Aktivität, sowie eine Substitution mit 1000 mg/d Kalzium und 400 bis 800 IU Vitamin D empfohlen werden. Eine medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten ist allerdings erst bei manifester Osteoporose ab einem T-Wert  $\leq -2,5$  indiziert. Bei Patientinnen mit nachgewiesener Osteopenie kann das weitere Vorgehen individualisiert nach Abwägung der vorliegenden Risiken für eine weitere Abnahme der Knochendichte erfolgen.

Ein neues Osteoprotektivum ist der monoklonale Antikörper Denosumab, der das Enzym RANKL (Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand) hemmt. Rank und Rank-Ligand sind in die Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten involviert, und spielen daher bei osteoklastischen Knochenmetastasen eine entscheidende Rolle. In einer ersten Studie war Denosumab dem Bisphosphonat Alendronat bezüglich einer Verbesserung der Knochendichte ebenbürtig [71]. Darüber hinaus zeigt Denosumab bei Patientinnen mit Knochenmetastasen ihres Mammakarzinoms eine verminderte ossäre Progression im Vergleich zur Bisphosphonattherapie (16 vs. 9%) [72]. Derzeit erfolgt die Prüfung der Substanz in Phase-III-Studien.

- Eine aktuelle Metaanalyse konnte die Effektivität von SSRIs, SNRIs, Gabapentin und Clonidin bei Hitzewallungen bestätigen, was auch unter Tamoxifentherapie galt. Im Vergleich zur Hormonersatztherapie blieb die Wirkung jedoch geringer.

- Sowohl Chemo- als auch endokrine Therapie bedingen bei Mammakarzinom-Patientinnen ein erhöhtes Osteopenie- bzw. Osteoporoserisiko. Alle Patientinnen mit von Haus aus erhöhtem Osteoporoserisiko sollten daher gemäß ASCO-Leitlinien ein Screening mittels DXA erhalten.

- Postmenopausale Frauen sollten zu einer gesunden Lebensweise mit ausreichend Bewegung angehalten werden. Eine Substitution von Calcium und Vitamin D ist generell empfehlenswert, Bisphosphonate erst bei manifester Osteoporose.
- Der monoklonale Antikörper Denosumab ist ein neues Osteoprotektivum. Derzeit wird die Substanz in Phase-III-Studien geprüft.



- Sport und Entspannung sind Optionen zur Behandlung vasomotorischer Störungen. Für Patientinnen mit Mammakarzinom gibt es hierzu derzeit jedoch nur sehr wenige Daten.

- Der Wirkungsmechanismus von Entspannungsübungen wie der Relaxation auf vasomotorische Beschwerden ist nicht genau bekannt.

### Option Sport und Entspannung

Für die Behandlung von vasomotorischen Beschwerden sind Sport und Entspannung zwei weitere Behandlungsmethoden. Sie greifen nicht durch chemische Substanzen in den Metabolismus ein, sind jedoch durch die intensivere Patientinnen-Betreuung mit einem höheren Maß des Aufwandes verbunden.

Behandlungen wie die gesteuerte Atmung [18], die Entspannung (oder Relaxation) [19, 20] und die Akupunktur [21] sind bereits bei Patientinnen ohne eine Krebserkrankung angewandt worden. In Studien ohne Kontrollarm konnte durch Relaxation und Atemübungen die Frequenz von Hitzewallungen um 40 bis 50% reduziert werden [18,22]. In einer prospektiven randomisierten Studie wurden insgesamt 30 postmenopausale Frauen mit vasomotorischen Beschwerden in 2 Gruppen randomisiert. 15 Frauen erhielten eine Östrogentherapie, und 15 Frauen wurden mit 12 Sitzungen über 6 Monate behandelt, bei denen Relaxationsübungen durchgeführt wurden [23]. Die Hormonersatztherapie war wirksamer, indem sie die Frequenz der Hitzewallungen von 8,3 Episoden mit Hitzewallungen pro Tag auf 0,8 Episoden nach 6 Monaten senken konnte. Die Gruppe mit Frauen, bei denen die Relaxation durchgeführt wurde, konnte ebenfalls einen Erfolg verzeichnen. Die Frequenz der Hitzewallungsepisoden sank von 6 Episoden pro Tag auf 1,7 Episoden. Ebenfalls stieg der Parameter Stimmung, gemessen mit der MOOD-Scale, und das psychologische Wohlfühlen verbesserte sich, welches mit dem SCL-50-Bogen erfasst wurde.

Bei Patientinnen mit Mammakarzinom sind die Daten spärlich. In einer Studie mit 31 Frauen wurde die Relaxation (n = 14) mit Elektroakupunktur (n = 17) zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen verglichen [24]. Die Krebsbehandlung war heterogen. Insgesamt 9 Patientinnen erhielten Tamoxifen und 2 Patientinnen hatten eine Chemotherapie erhalten. Patientinnen im Relaxationsarm wurden ebenfalls in 12 Sitzungen in 6 Monaten über verschiedene Relaxationstechniken unterrichtet. Die Reduktion in den beiden Behandlungsarmen war gleich groß und die Frequenz der Hitzewallungen konnte nach 6 Monaten auf ca. die Hälfte des Baselinewertes reduziert werden.

Die Mechanismen der Wirkweise sind nicht genau bekannt. Es wurde berichtet, dass  $\beta$ -Endorphin-Plasmaspiegel bei der Entstehung von Hitzewallungen variieren und einen Einfluss auf deren Wahrnehmung haben [25,26]. Ebenfalls wurde eine erhöhte sympathoadrenale Aktivität mit Hitzewallungen assoziiert [27]. Die Relaxation soll auf beide zentrale Systeme einen Einfluss haben und so bei der Prävention oder der Perzeption beim Auftreten von Hitzewallungen eine Rolle spielen [23,24].

In Bezug auf die Assoziation zwischen körperlicher Aktivität oder Sport und postmenopausalen Beschwerden gibt es einige Studien für Patientinnen ohne Brustkrebserkrankung. Die Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) mit mehr als 3300 Teilnehmerinnen konnte einen höheren Body-Mass-Index (BMI) mit dem Auftreten von vasomotorischen Symptomen verbinden [28]. Verglichen wurden Patientinnen mit einem BMI über der 75. Perzentile mit Patientinnen unter der 25. Perzentile. Die Odds Ratio betrug 1,5 (95%-KI 1,3–1,6). Die SWAN-Studie konnte weiterhin zeigen, dass Sport und körperliche Aktivität dazu beitragen konnten, das Körpergewicht trotz Alterns beizubehalten oder sogar zu reduzieren [29]. Es wurde vermutet, dass ein niedrigerer BMI zu einer niedrigeren Körperkerntemperatur beiträgt und somit zu einer besseren Ausgangslage für das Risiko, Hitzewallungen zu entwickeln, beiträgt [28].

Evidenzbasiert gibt es einige Querschnittsstudien und Fallkontrollstudien, die den BMI mit Hitzewallungen assoziierten. Diese Studien liefern jedoch uneinheitliche Daten. Nur vier Studien wiesen eine Reduktion von Hitzewallungen durch körperliche Aktivität nach [30–33]. Die Art und Weise, wie klimakterische Beschwerden berichtet wurden, war jedoch in den publizierten Studien heterogen. Somit sind diese Studien nur bedingt vergleichbar.

Es gibt vier Interventionsstudien [34–37], von denen nur zwei randomisiert und kontrolliert waren [36,37]. Aiello et al. [36] konnte mit 173 Patientinnen nachweisen, dass Frauen, die an einem Programm mit gemäßigttem „Walking“ teilnahmen, eine erhöhte Rate an Hitzewallungen aufwiesen. Wilbur et al. [37] konnte keinen Zusammenhang zwischen einem Programm zur Erhöhung der körperlichen Aktivität und der Rate an Hitzewallungen nachweisen.

Insgesamt ist die Datenlage sowohl aus den Fall-Kontroll-Studien und Querschnittstudien und den prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien inkonsistent. Des Weiteren fehlt es an Ergebnissen aus Studien für Patientinnen nach einer Brustkrebserkrankung in Bezug auf postmenopausale Beschwerden und körperliche Aktivi-



tät. Bei der Diskussion zur Motivation zu Sport und körperlicher Aktivität sollte jedoch der positive Effekt eines niedrigeren BMI auf das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Brustkrebs hervorgehoben werden. In einer Analyse der International Breast Cancer Study Group mit mehr als 6700 Patientinnen wurde bei Patientinnen mit einem normalen BMI ein signifikant besseres Gesamtüberleben nachgewiesen (HR 1,25 für Patientinnen mit einem erhöhten BMI) [38].

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass die Relaxation ein interessantes, nicht medikamentöses Instrument zur Behandlung von postmenopausalen Beschwerden ist, auch wenn es keine placebokontrollierten Studien zur Wirksamkeit gibt. Die Reduktion von Hitzewallungen beträgt ca. 50% nach 6 Monaten. Der Aufwand für die Betreuung ist mit ca. 12 Sitzungen in diesem halben Jahr relativ hoch. Was Sport oder körperliche Aktivität betrifft, konnte kein positiver Effekt in Bezug auf das Auftreten von Hitzewallungen nachgewiesen werden. Die positiven Effekte eines normalisierten Körpergewichtes, die ein besseres Gesamtüberleben beinhalten, sollten jedoch Patientinnen mit Mammakarzinom nicht vorenthalten werden.

## Literatur

- 1 Pritchard KI, Khan H, Levine M for the Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 14. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer. *CMAJ* 2002; 166: 1017–1022
- 2 Pritchard KI. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer and a review of possible alternatives. *Ann Oncol* 2001; 12: 301–310
- 3 Chlebowski RT, McTiernan A. Elements of informed consent for hormone replacement therapy in patients with diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 130–142
- 4 Shah NR, Borenstein J, Dubois RW. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2005; 12: 668–678
- 5 Dunn BK, Wickerham DL, Ford LG. Prevention of hormone-related cancers: breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 357–367
- 6 Kommission MAMMA der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Leitlinien: Aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome, 2006. [www.ago-online.org](http://www.ago-online.org)
- 7 Col NF, Hirota LK, Orr RK et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: A systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2357–2363
- 8 O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 754–762
- 9 Gainford MC, Simmons C, Nguyen H, Verma S, Clemons M. A practical guide to the management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2005; 13: 573–578
- 10 Holmberg L, Anderson H for the HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453–455
- 11 von Schoultz E, Rutqvist LE on Behalf of the Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: The Stockholm Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 533–535
- 12 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333
- 13 The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–1712
- 14 Shumaker SA, Legault C, Rapp SR et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651–2662
- 15 Loibl S, Schwedler K, Kaufmann M. Therapie von Hitzewallungen bei Mammakarzinom-Patientinnen. Welche nichthormonellen Therapieoptionen kommen in Frage? *Frauenarzt* 2006; 47: 1020–1026
- 16 This P, De la Rochefordière A, Clough K, Fourquet A, Magdelenat H and The Breast Cancer Group of the Institute Curie. Phytoestrogens after breast cancer. *Endocr Rel Cancer* 2001; 8: 129–134
- 17 Emons G, Beckmann W, Bock K, Braendle W, Dören M, Maass H, Ortman O. Hormonsubstitution nach Mammakarzinom. Konsensusempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Senologie 2002. *Frauenarzt* 2003; 44: 395–397
- 18 Freedman RR, Woodward S. Behavioral treatment of menopausal hot flashes: evaluation by ambulatory monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 436–439
- 19 Liao KL, Hunter MS. Preparation for menopause: prospective evaluation of a health education intervention for mid-aged women. *Maturitas* 1998; 29: 215–224
- 20 Wijma K, Melin A, Nedstrand E et al. Treatment of menopausal symptoms with applied relaxation: a pilot study. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1997; 28: 251–261
- 21 Shen X, Du Y, Yan L et al. Acupuncture for treatment of climacteric syndrome – a report of 35 cases. *J Tradit Chin Med* 2005; 25: 3–6

- Die Relaxation ist ein interessantes Verfahren zur Behandlung von Hitzewallungen, das nach 6 Monaten zu einer Reduktion von 50% führen kann. Für Sport ließen sich solche Effekte bisher nicht nachweisen.



- 22 Hunter MS. Depression and the menopause. *BMJ* 1996; 313: 1217–1218
- 23 Nedstrand E, Wijma K, Wyon Y *et al.* Applied relaxation and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 2005; 51: 154–162
- 24 Nedstrand E, Wijma K, Wyon Y *et al.* Vasomotor symptoms decrease in women with breast cancer randomized to treatment with applied relaxation or electro-acupuncture: a preliminary study. *Climacteric* 2005; 8: 243–250
- 25 Tepper R, Neri A, Kaufman H *et al.* Menopausal hot flushes and plasma beta-endorphins. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 150–152
- 26 Spencer RL, Hruba VJ, Burks TF. Alteration of thermoregulatory set point with opioid agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252: 696–705
- 27 Freedman RR, Woodward S, Sabharwal SC. Alpha 2-adrenergic mechanism in menopausal hot flushes. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 573–578
- 28 Gold EB, Block G, Crawford S *et al.* Lifestyle and demographic factors in relation to vasomotor symptoms: baseline results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1189–1199
- 29 Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr. *et al.* Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 912–922
- 30 Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL *et al.* Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40–55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 463–473
- 31 Hammar M, Berg G, Lindgren R. Does physical exercise influence the frequency of postmenopausal hot flushes? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 409–412
- 32 Ivarsson T, Spetz AC, Hammar M. Physical exercise and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 1998; 29: 139–146
- 33 Li S, Holm K. Physical activity alone and in combination with hormone replacement therapy on vasomotor symptoms in postmenopausal women. *West J Nurs Res* 2003; 25: 274–288; discussion 289–293
- 34 Boraz MA, Simkin-Silverman LR, Wing RR *et al.* Hormone replacement therapy use and menopausal symptoms among women participating in a behavioral lifestyle intervention. *Prev Med* 2001; 33: 108–114
- 35 Ueda M. A 12-week structured education and exercise program improved climacteric symptoms in middle-aged women. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2004; 23: 143–148
- 36 Aiello EJ, Yasui Y, Tworoger SS *et al.* Effect of a yearlong, moderate-intensity exercise intervention on the occurrence and severity of menopause symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2004; 11: 382–388
- 37 Wilbur J, Miller AM, McDevitt J *et al.* Menopausal status, moderate-intensity walking, and symptoms in midlife women. *Res Theory Nurs Pract* 2005; 19: 163–180
- 38 Berclaz G, Li S, Price KN *et al.* Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. *Ann Oncol* 2004; 15: 875–884
- 39 Emons G. Therapie von postmenopausalen Problemen nach Mammakarzinom. *Geburtsh Frauenheilk* 2007 [in press]
- 40 Rack B. Medikamentöse nicht hormonelle Therapie postmenopausaler Beschwerden bei Patientinnen mit Mammakarzinom. *Gyn Geb Rundschau* 2007 [in press]
- 41 Wender MC, Edelweiss MI, Campos LS, de Castro JA, Spritzer PM. Endometrial assessment in women using tibolone or placebo: 1-year randomised trial and 2-year observational study. *Menopause* 2004; 11: 423–429
- 42 Hammar M, Christau S, Nathoorst-Boos J, Rudi T, Garre K. A double-blind, randomised trials comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 904–911
- 43 Morris E, Wilson P, Robinson J, Rymer J. Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 954–959
- 44 Landgren BM, Bennink HJ, Helmond FA, Engelen S. Dose response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1109–1114
- 45 Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2006; 13: 917–925
- 46 Egarter C, Huber J, Leikermoser R, Hadibauer R, Pusch H, Fischl F, Putz M. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996; 23: 55–62
- 47 Bruce D, Robinson J, Rymer J. Long term-effects of tibolone on the endometrium as assessed by bleeding episodes, transvaginal scan and endometrial biopsy. *Climacteric* 2004; 7: 261–266
- 48 Grobbee DE. LIFT study to continue as planned. *BMJ* 2005; 331: 843
- 49 Palomba S, Di Carlo C, Morelli M, Ruso T, Noia R, Nappi C, Mastrantonio P, Zullo F. Effect of tibolone on breast symptoms replacement therapy. *Maturitas* 2003; 45: 267–273
- 50 Valdivia I, Campodonico J, Tapia A, Capetillo M, Espinoza A, Lavin P. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2004; 81: 617–623
- 51 Kroiss R, Fentiman IS, Helmond FA, Rymer J. The effect of tibolone in postmenopausal women receiving tamoxifen after surgery for breast cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 2005; 112: 228–233
- 52 Pollow K, Schaffrath M, Kölbl H, Lebrecht A, Schönegg W, Hoffmann G, Elling D, Köhler U, Winzer K, Kreienberg R, du Bois A. Phase-II-Studie zur kombinierten Exemestan- und Goserelin-Adjuvant-Therapie mit und ohne Tibolon bei prämenopausalen Frauen mit rezeptorpositivem und nodal-negativem Mammakarzinom: ADAGIO-Studie. *Geburtsh Frauenheilk* 2005; 65: 612–619



- 53 Davis SR, Dinatale J, Rivers-Wol L, Davison S. Postmenopausal hormone therapy: from monkey glands to transdermal patches. *J Endocrinol* 2005; 185: 207 – 222
- 54 Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419 – 427
- 55 Baksu A, Ayas B, Citak S, Kalan A, Baksu B, Goker N. Efficacy of tibolone and transdermal estrogen therapy on psychological symptoms in women following surgical menopause. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 91: 58 – 62
- 56 Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: a hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22: 293 – 312
- 57 Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 66 – 70
- 58 Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6919 – 6930
- 59 Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2827 – 2834
- 60 Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059 – 2063
- 61 Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morocho A, Novielli A, Bhargava P et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1758 – 1764
- 62 Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578 – 1583
- 63 Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, Bloigu R, Karjalainen E, Haiva-Mallinen L et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005; 12: 18 – 26
- 64 Loprinzi CL, Flynn PJ, Carpenter LA, Atherton P, Barton DL, Shanafelt TD et al. Pilot evaluation of citalopram for the treatment of hot flashes in women with inadequate benefit from venlafaxine. *J Palliat Med* 2005; 8: 924 – 930
- 65 Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 788 – 793
- 66 Clayden JR, Bell JW, Pollard P. Menopausal flushing: double-blind trial of a non-hormonal medication. *Br Med J* 1974; 1: 409 – 412
- 67 Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Veeder MH, Miser AW, Mailliard JA et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 1994; 12: 155 – 158
- 68 Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 818 – 824
- 69 Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057 – 2071
- 70 Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042 – 4057
- 71 McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354: 821 – 831
- 72 Lipton A, Alvarado C, De Boer R, Steger GG, Tonkin KS, Kinsey A, Fan M, Jun S. Randomized, active-controlled study of denosumab (AMG 162) in breast cancer patients with bone metastases not previously treated with intravenous (IV) bisphosphonates (BP). ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol*; 2006; 24 (Suppl 18): 512



## CME-Fragen **Das klimakterische Syndrom der Patientin mit Mammakarzinom: Risiken und Nutzen der Behandlungsoptionen**

**1** Für welche der folgenden Substanzen ist eine Protektion des kardiovaskulären Systems bisher *nicht* durch prospektiv-randomisierte Studien nachgewiesen worden?

- A Statine
- B ACE-Hemmer
- C Acetylsalicylsäure
- D Östrogene plus Gestagene
- E Beta-Blocker

**2** Für welche der folgenden Substanzen konnte in prospektiv-randomisierten Studien die **größte Wirksamkeit bei Hitzewallungen und Schlafstörungen** nachgewiesen werden?

- A Vitamin E
- B Clonidin
- C Soja-Phytoöstrogene
- D Raloxifen
- E Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer

**3** Welche Aussage ist richtig?

- A Junge Frauen mit Mammakarzinom und Ausfall der Ovarialfunktion haben ein höheres Risiko, an kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben, als an ihrem Mammakarzinom.
- B Bei rezeptorpositiven Mammakarzinomen ist es nicht erforderlich, in der adjuvanten Therapie die endogenen Östrogenspiegel möglichst weit abzusinken (GnRH-Analoga in der Prämenopause, Aromatasehemmer in der Postmenopause). Bei diesen Therapien ist sogar eine Add-back-Strategie erlaubt.
- C Mammakarzinompatientinnen nehmen für eine statistische Prognoseverbesserung um wenige Prozent hohe Toxizitäten der adjuvanten Chemotherapie in Kauf.
- D Die vorliegenden Fallsammlungen und Fallkontrollstudien schließen eine Erhöhung des Rezidivrisikos für ein Mammakarzinom durch eine Östrogen-/Gestagensubstitution zweifelsfrei aus.
- E Die prospektiv-randomisierte schwedische HABITS-Studie hat belegt, dass eine Hormonersatztherapie nach Mammakarzinom gefahrlos möglich ist.

**4** Überprüfen Sie folgende Aussagen zur nicht medikamentösen Therapie der vasomotorischen Störungen:

1. Die Frequenz der Hitzewallungen kann durch Relaxation nicht beeinflusst werden.
2. Relaxationsübungen sind effektiver als die Hormonersatztherapie.
3. Die empfohlene Häufigkeit der Relaxations-sitzungen beträgt 12 Sitzungen in 6 Monaten.
4. Für Sport und körperliche Betätigung konnte der gleiche Effekt auf Hitzewallungen wie für die Relaxationsübungen gezeigt werden.
5. BMI und Gesamtüberleben bei Mammakarzinompatientinnen verhalten sich umgekehrt proportional.

- A Aussagen 1, 3 und 5 sind falsch.
- B Aussagen 2, 3 und 5 sind richtig.
- C Nur Aussage 5 ist richtig.
- D Aussagen 1, 2 und 4 sind richtig.
- E Aussagen 3 und 5 sind richtig.

**5** Welche Antwort ist nicht zutreffend?

- A Tibolon ist ein 19-Testosteronderivat und ähnelt strukturell dem Nortestosteron.
- B Tibolon bzw. seine Metaboliten zeigen östrogene, gestagene sowie androgene Partialwirkungen.
- C Bei Tibolon ist ein Gestagenzusatz in der zweiten Zyklushälfte erforderlich.
- D Tibolon reduziert signifikant Hitzewallungen.
- E Tibolon zeigt positive Auswirkungen auf die Libido.

**6** Welche Antwort trifft nicht zu? In der Liberate-Studie ...

- A ... wurde der Einfluss von Tibolon auf die Rezidivhäufigkeit bei Brustkrebs untersucht.
- B ... wurden Patientinnen nach Brustkrebs mit Wechseljahresbeschwerden eingeschlossen.
- C ... wurden insgesamt 3148 Patientinnen aus 31 Ländern aufgenommen.
- D ... erhielten die Patientinnen einmal täglich Tibolon 2,5 mg oder Placebo doppelblind.
- E ... handelt es sich um eine Studie im Hinblick auf die Osteoporose-Prophylaxe durch Tibolon.

**7 Welche Antwort trifft nicht zu?**

- A Tibolon führt zu einer Reduktion der postmenopausalen Osteoporose.
- B In der Regel führt Tibolon im Gegensatz zu den Östrogenen nicht zu einer Endometriumhyperplasie.
- C Im Vergleich zu den Östrogenen bewirkt Tibolon deutlich seltener Brustspannung.
- D Unter Tibolon kommt es nicht zu einer relevanten Erhöhung der mammografischen Dichte.
- E Tibolon hat keinen positiven Effekt auf die urogenitale Atrophie.

**8 Welche medikamentöse Therapie sollte bei Patientinnen mit Hitzewallungen unter endokriner Therapie mit Tamoxifen bevorzugt eingesetzt werden?**

- A Gabapentin 900 mg/d
- B Paroxetin 10 mg/d
- C Venlafaxin 75 mg/d
- D Clonidin 0,1 mg/d
- E Cimecifuga racemosa 20 mg bid

**9 Bei welcher Indikationsstellung sollte bei postmenopausalen Patientinnen unter Aromatasehemmertherapie eine zusätzliche Therapie mit Bisphosphonaten begonnen werden?**

- A Bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine verminderte Knochendichte.
- B Bei jeder Patientin, da unter Therapie mit einem Abfall der Knochendichte zu rechnen ist.
- C Bei allen Patientinnen, da Bisphosphonate auch eine direkte antitumoröse Wirkung gezeigt haben.
- C Bei allen Patientinnen mit Osteopenie nach Ausschluss von Kontraindikationen.
- E Bei manifester Osteoporose mit einem T-Wert  $\leq -2,5$ .

**10 Welcher Wirkstoff konnte in derzeit vorliegenden prospektiv-randomisierten Studien keinen eindeutigen Nachweis einer Wirksamkeit bei perimenopausalen oder therapieinduzierten Hitzewallungen zeigen?**

- A Clonidin
- B Gabapentin
- C Isoflavone
- D Venlafaxin
- E Paroxetin



**A** Angaben zur Person

Name, Vorname, Titel:

Straße, Hausnr.:

PLZ | Ort:

Anschrift:  privat  dienstlich

EFN-Nummer:

Ich bin Mitglied der Ärztekammer (bitte Namen der Kammer eintragen):

Jahr meiner Approbation:

Ich befinde mich in der Weiterbildung zum:

Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in (bitte Fach eintragen):

Ich bin tätig als:  Assistenzarzt  Oberarzt  Chefarzt  niedergelassener Arzt  Sonstiges:**B** Lernerfolgskontrolle

Eine Antwort pro Frage ankreuzen

1	A	B	C	D	E
2	A	B	C	D	E
3	A	B	C	D	E
4	A	B	C	D	E
5	A	B	C	D	E

6	A	B	C	D	E
7	A	B	C	D	E
8	A	B	C	D	E
9	A	B	C	D	E
10	A	B	C	D	E

**C** Erklärung

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne Hilfe durchgeführt habe

Ort | Datum:

Unterschrift:

**D** Feld für CME-WertmarkeBitte in dieses Feld die CME-Wertmarke kleben  
oder Ihre **Abonnement-Nummer** eintragen:  
(siehe Adressaufkleber)

Zertifizierungsfeld (wird durch den Verlag ausgefüllt)

**E** Zertifizierungsfeld**Ihr Ergebnis**Sie haben  von 10 Fragen richtig beantwortet.

Sie haben

 bestanden und 3 CME-Punkte erworben. nicht bestanden

Stuttgart, den

Datum

Stempel/Unterschrift

**> Bitte unbedingt Rückseite ausfüllen!**

**F** Fragen zur Zertifizierung

Eine Antwort pro Frage.  
Bitte unbedingt ausfüllen  
bzw. ankreuzen, da die  
Evaluation sonst unvoll-  
ständig ist!

**Didaktisch-methodische Evaluation****1** Das Fortbildungsthema kommt in meiner ärztlichen Tätigkeit häufig vor selten vor regelmäßig vor gar nicht vor**2** Für das Fortbildungsthema habe ich eine feste Gesamtstrategie noch offene Einzelprobleme:  keine Strategie**3** Bezüglich des Fortbildungsthemas fühle ich mich nach dem Studium des Beitrags in meiner Strategie bestätigt habe ich meine Strategie verändert:  habe ich erstmals eine einheitliche Strategie erarbeitet habe ich keine einheitliche Strategie erarbeiten können**4** Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis heraus wichtige Aspekte des Themas nicht erwähnt? ja, welche  nein zu knapp behandelt? ja, welche  nein überbewertet? ja, welche  nein**5** Verständlichkeit des Beitrags Der Beitrag ist nur für Spezialisten verständlich Der Beitrag ist auch für Nicht-Spezialisten verständlich**6** Beantwortung der Fragen Die Fragen lassen sich aus dem Studium des Beitrages allein beantworten Die Fragen lassen sich nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher Literatur beantworten**7** Die Aussagen des Beitrages benötigen eine ausführlichere Darstellung zusätzlicher Daten von Befunden bildgebender Verfahren die Darstellung ist ausreichend**8** Wie viel Zeit haben Sie für das Lesen des Beitrages und die Bearbeitung des Quiz benötigt?**>** Einsendeschluss  
31.7.2008

Bitte senden Sie den vollständigen Antwortbogen zusammen mit einem an Sie selbst adressierten und  
ausreichend frankierten Rückumschlag an den  
Georg Thieme Verlag KG, Stichwort „CME“, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart

## Zertifizierte Fortbildung mit GebFra-Refreshern

**Zertifizierte Fortbildung** Hinter der Abkürzung CME verbirgt sich „continuing medical education“, also kontinuierliche medizinische Fort- und Weiterbildung. Diese kontinuierliche Fort- und Weiterbildung der Ärzte soll nun dokumentierbar sein. Aus diesem Grund wurde das „freiwillige Fortbildungszertifikat“ etabliert. Im Jahr 1999 hat der Deutsche Ärztetag den Landesärztekammern einen bundesweiten Modellversuch empfohlen. Daraufhin hat die Bundesärztekammer im September 2000 einheitliche Bewertungskriterien für das freiwillige Fortbildungszertifikat herausgegeben. Hauptzielgruppe für das „freiwillige Fortbildungszertifikat“ sind Ärzte mit abgeschlossener Facharztzubereitung. Es ist jedoch auch für Ärzte im Praktikum bzw. in der Facharztweiterbildung gedacht.

**Die Fortbildungseinheit** In den einheitlichen Bewertungskriterien der Bundesärztekammer ist festgelegt: „Die Grundeinheit der Fortbildungsaktivitäten ist der Bildungspunkt. Dieser entspricht in der Regel einer abgeschlossenen Fortbildungsstunde (45 Minuten).“ Nach den einheitlichen Bewertungskriterien der Bundesärztekammer werden Fortbildungsaktivitäten in vier verschiedene Kategorien eingeteilt, durch welche die Ärzte jeweils eine begrenzte Zahl an Bildungspunkten pro Jahr erreichen können. In einem Zeitraum von 3 Jahren sollen die Ärzte insgesamt 150 Bildungspunkte sammeln. Die GebFra-Refresher (ab Heft-Nr. 5, Geburtsh Frauenheilk 2001; 61: R69–R92) gehören zur Kategorie D (strukturierte interaktive Fortbildung). Maximal 30 Bildungspunkte können in 3 Jahren auf diesem Wege erreicht werden.

**Anerkennung der CME-Beiträge** Die GebFra-Refresher (ab Heft-Nr. 5, Geburtsh Frauenheilk 2001; 61: R69–R92) wurden von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung für das „freiwillige Fortbildungszertifikat“ anerkannt, das heißt, die Vergabe der Punkte kann direkt durch den Thieme-Verlag erfolgen. Entsprechend einer Absprache der Ärztekammern werden die von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung anerkannten Fortbildungsveranstaltungen (in diesem Fall die GebFra-Refresher) auch von den meisten anderen zertifizierenden Ärztekammern anerkannt.

**Datenschutz** Ihre Daten werden ausschließlich für die Bearbeitung dieser Fortbildungseinheit verwendet. Es erfolgt keine Speicherung der Ergebnisse über die für die Bearbeitung der Fortbildungseinheit notwendige Zeit hinaus. Die Daten werden nach Versand der Testate anonymisiert. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Testate. Die Angaben zur Person dienen nur statistischen Zwecken und werden von den Adressangaben anonymisiert verarbeitet.

**Teilnahme** Jede Ärztin und jeder Arzt soll das freiwillige Fortbildungszertifikat erlangen können. Deshalb ist die **Teilnahme am CME-Programm der GebFra-Refresher nicht an ein Abonnement der GebFra geknüpft! Alle Teilnehmer** benötigen für die Teilnahme den CME-Beitrag, das Quiz, den Evaluationsbogen, Briefumschläge und Briefmarken.

**Sind Sie GebFra-Abonnent?** Dann benötigen Sie **zusätzlich** Ihre GebFra-Abonnement-Nummer.

**Sind Sie nicht Abonnent der GebFra?** Dann benötigen Sie **zusätzlich** Thieme-CME-Wertmarken.

Die CME-Wertmarken sind übertragbar, d.h. Sie können sich auch mit Kollegen einen Wertmarken-Pack teilen.

### Einsendung der Unterlagen

Die Einsendung der Unterlagen zur Teilnahme am CME-Programm der GebFra-Refresher ist nur auf dem Postweg möglich. Bitte senden Sie den vollständig (A–D) ausgefüllten Evaluationsbogen mit aufgeklebter CME-Wertmarke oder dem Eintrag Ihrer GebFra-Abonnement-Nummer im Wertmarkenfeld und einen ausreichend frankierten und an Sie selbst adressierten Rückumschlag an:

Georg Thieme Verlag KG

z. Hd. J. Ortleb

Stichwort „GebFra-Refresher“

Postfach 301120

70451 Stuttgart

Der Verlag haftet nicht für auf dem Versandweg verloren gegangene Antwortbogen.

**Teilnahmebedingungen** Für diese Fortbildungseinheit erhalten Sie 3 Bildungspunkte im Rahmen des Fortbildungszertifikates der Ärztekammern. Hierfür

- ▶ müssen 70% der Fragen richtig beantwortet sein.
- ▶ müssen die Fragen der Einheiten A bis D des Evaluationsbogens vollständig ausgefüllt sein. Unvollständig ausgefüllte Bögen können nicht berücksichtigt werden!
- ▶ muss Ihre Abonnenntennummer im entsprechenden Feld des Antwortbogens angegeben oder eine CME-Wertmarke im dafür vorgesehenen Feld aufgeklebt sein.

**CME-Wertmarken** Abonnenten haben die Möglichkeit, CME-Punkte kostenlos online zu erwerben. Online-Teilnahme unter <http://www.cme.thieme.de>. CME-Wertmarken (für Teilnehmer, die die GebFra nicht abonniert haben) können beim Verlag zu folgenden Bedingungen erworben werden: *6er-Pack Thieme-CME-Wertmarken*, Preis 63,- Euro inkl. MwSt., Artikel-Nr. 901916; *12er-Pack Thieme-CME-Wertmarken*, Preis 99,- Euro inkl. MwSt., Artikel-Nr. 901917.

Bitte richten Sie Bestellungen an:

Georg Thieme Verlag KG

Kundenservice

Postfach 301120

70451 Stuttgart

## Impressum des GebFra-Refreshers



### GebFra-Refresher

*Das klimakterische Syndrom der Patientin mit Mammakarzinom: Risiken und Nutzen der Behandlungsoptionen*

#### Autoren:

O. Ortmann<sup>1</sup>, G. Emons<sup>2</sup>, P. A. Fasching<sup>3</sup>,  
R. Kimmig<sup>4</sup>, B. K. Rack<sup>5</sup>, M. W. Beckmann<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Regensburg

<sup>2</sup> Frauenklinik der Georg-August-Universität Göttingen

<sup>3</sup> Frauenklinik Universitätsklinikum Erlangen

<sup>4</sup> Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitäts-Frauenklinik Essen

<sup>5</sup> Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig-Maximilians-Universität München

#### Konzeption und Umsetzung:

Joachim Ortleb

Georg Thieme Verlag KG

Klinik und Praxis

Zertifizierte Fortbildung

Die CME-Beiträge der GebFra-Refresher wurden durch die Nordrheinische Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung anerkannt. Die GebFra ist zur Vergabe der Fortbildungspunkte für diese Fortbildungseinheit berechtigt. Diese Fortbildungspunkte der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung werden von anderen zertifizierenden Ärztekammern sowie, gemäß der Novellierung der DFP-Richtlinien vom 23. 6. 2005 (§ 26 Abs. 3), auch von den österreichischen Ärztekammern anerkannt. Die Vergabe der Fortbildungspunkte ist nicht an ein Abonnement gekoppelt!

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Broschüre abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf dem Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.**

© 2007 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart

Unsere Homepage: <http://www.thieme.de>

Printed in Germany

Satz: Ziegler + Müller, text form files, Kirchentellinsfurt