

Aus dem Institut für Krebsepidemiologie e.V.  
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. Alexander Katalinic

# **Epidemiologie des Mammakarzinoms unter Berücksichtigung aktueller Trends der Nutzung von Hormonersatztherapie**

Inauguraldissertation

zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

**- Aus der Medizinischen Fakultät -**

vorgelegt von  
Anna Lemmer

Lübeck 2009

1. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Krapp

Tag der mündlichen Prüfung: 28.09.2010

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	7
1.1	Einführung und Fragestellung .....	7
1.2	Das Mammakarzinom.....	8
1.2.1	Epidemiologie.....	8
1.2.2	Risikofaktoren .....	8
1.2.3	Pathologie.....	9
1.2.4	Diagnose und Therapie.....	10
2	Material und Methoden.....	11
2.1	Studiendesign.....	11
2.2	Datenquellen .....	11
2.2.1	Inzidenz.....	11
2.2.2	Hormonnutzung.....	11
2.2.3	Mortalität.....	12
2.3	Deutschland-Pool .....	12
2.4	Epidemiologische Maßzahlen und statistische Methoden .....	14
2.4.1	Rohe Rate.....	14
2.4.2	Altersspezifische Rate .....	14
2.4.3	Altersstandardisierung.....	15
2.4.4	Joinpoint Trendanalysen.....	15
2.4.5	Korrelationsanalysen .....	16
3	Ergebnisse .....	17
3.1	Brustkrebsinzidenz und -Mortalität in Deutschland .....	17
3.1.1	Gesamt (alle Altersgruppen) .....	17
3.1.2	Altersspezifische Inzidenz und Mortalität.....	18
3.2	Nutzung von Hormonersatztherapie in Deutschland .....	19
3.2.1	Alle Altersgruppen.....	19
3.2.2	Altersspezifische HRT-Nutzung .....	22
3.2.2.1	Östrogene.....	22

3.2.2.2	Kombinationspräparate.....	23
3.3	Altersgruppe 50-69 Jahre .....	24
3.4	Länderspezifische Analysen.....	24
3.4.1	Inzidenz.....	24
3.4.2	Mortalität.....	26
3.4.3	Hormone.....	28
3.4.4	Gemeinsamer Verlauf von Inzidenz und Hormonnutzung .....	28
3.5	Trendanalysen.....	33
3.5.1	Deutschland.....	33
3.5.2	Bundesländer.....	34
3.6	Korrelationsanalysen.....	37
4	Diskussion .....	39
4.1	Datenquellen .....	39
4.1.1	Inzidenz.....	39
4.1.2	Mortalität.....	40
4.1.3	Hormonnutzung.....	40
4.2	Ergebnisse .....	41
4.2.1	Brustkrebsinzidenz .....	41
4.2.2	Mögliche Ursachen für den Inzidenzrückgang.....	42
4.2.2.1	Risikofaktoren.....	42
4.2.2.2	Mammographie-Screening.....	44
4.2.3	Inzidenz in den Bundesländern .....	45
4.2.4	HRT-Nutzung Deutschland.....	46
4.2.5	Hormontherapie in den Bundesländern.....	47
4.3	Korrelation von Inzidenz und HRT-Nutzung.....	48
4.3.1	Hormonersatztherapie als Ursache des Inzidenzrückgangs.....	49
4.4	Mortalität.....	50
4.5	Stärken und Schwächen der Studie .....	51
4.6	Fazit.....	51
5	Zusammenfassung .....	53

6	Literaturverzeichnis.....	56
7	Anhang.....	59
7.1	Datenquellen.....	59
7.2	Tabellen und Diagramme.....	60
7.3	Software.....	65
8	Danksagung.....	66
9	Lebenslauf.....	67
10	Publikationsliste.....	68

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASR	Altersstandardisierte Rate
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
APC	Annual Percentage Change (engl. für jährliche prozentuale Änderung)
DDD	Defined Daily Doses (engl. für definierte Tagesdosen)
EASR	Altersstandardisierte Rate nach Europastandardbevölkerung
HRT	Hormone replacement therapy (engl. für Hormonersatztherapie)
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Auflage (engl. Internationale Klassifikation der Krankheiten)
KR	Krebsregister
MWS	Million Women Study
Tab.	Tabelle
WHI	Women´s Health Initiative
WHO	World Health Organization (engl. für Weltgesundheitsorganisation)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen

# 1 EINLEITUNG

---

## 1.1 EINFÜHRUNG UND FRAGESTELLUNG

---

Seit einigen Jahren wird Hormonersatztherapie (engl. Hormone replacement therapy – kurz: HRT) zu den Risikofaktoren für Brustkrebs gezählt. Sowohl die „Women´s Health Initiative“ Studie aus den USA als auch die „Million Women“ Studie aus Großbritannien, bei der eine Million Frauen teilnahmen, konnte einen klaren Effekt von Hormonersatztherapie auf die Brustkrebsinzidenz nachweisen: das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, ist bei aktuellen HRT-Anwenderinnen um 25% (WHI) bzw. 60% (MWS) höher als bei Nicht-Anwenderinnen [1, 10, 48]. Nach Veröffentlichung dieser Ergebnisse im Jahr 2003 ging in vielen Ländern die Verschreibungshäufigkeit von Hormonpräparaten deutlich zurück [11, 47, 55].

Erste Effekte auf die Brustkrebsinzidenz beschrieben 2007 Ravdin et al. für die Vereinigten Staaten. Dabei fand sich der stärkste Abfall der Inzidenz unter den 50-69jährigen Frauen, denen auch der höchste Anteil bei der HRT-Nutzung zukommt [47]. Es folgten weltweit verschiedene Publikationen mit ähnlichen Ergebnissen, dennoch bleibt die Diskussion kontrovers [44, 46, 50, 54].

In Deutschland ging der Gebrauch von Hormonpräparaten seit 2003 stark zurück. Die Indikation für Hormonersatztherapie wurde 2004 weiter eingeschränkt und Brustkrebs in die Liste der möglichen Nebenwirkungen der Präparate aufgenommen. 2007 konnten zwei Krebsregister in Deutschland über eine sinkende Brustkrebsinzidenz von 2003 bis 2005 berichten [26].

Das Ziel dieser Doktorarbeit ist es, aktuelle und repräsentative Daten zur Verschreibungshäufigkeit von Hormonpräparaten und zur Brustkrebsinzidenz sowie zur Brustkrebsmortalität in Deutschland und den einzelnen Bundesländern zu sammeln und zu analysieren. Dabei sollten im Wesentlichen folgende Fragen beantwortet werden:

- Gibt es vergleichbare Trends bezüglich Hormonersatztherapie und Brustkrebsinzidenz in den einzelnen Bundesländern?
- Gibt es Unterschiede zwischen den Ländern in der Verschreibungshäufigkeit von HRT-Präparaten und/oder Höhe der Brustkrebsinzidenz?

---

## 1.2 DAS MAMMAKARZINOM

---

---

### 1.2.1 EPIDEMIOLOGIE

---

In der westlichen Welt ist das Mammakarzinom der häufigste bösartige Tumor der Frau. Allein in Deutschland erkranken nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts jedes Jahr mehr als 57.000 Frauen an Brustkrebs [17]. Seit 1980 steigt die Inzidenz kontinuierlich an [17]; von 1980 bis 2004 kam es zu einem Anstieg von 50% [26]. Etwa jede zehnte Frau wird im Laufe ihres Lebens mit der Diagnose Brustkrebs konfrontiert [34, 35]. Dabei nimmt die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit steigendem Alter zu. Unter 30 Jahren ist die Erkrankung sehr selten. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren [17, 35].

Seit Mitte der 90er Jahre sinkt in Deutschland die Brustkrebsmortalität leicht (von 1995 nach 2004 -15%) [26]. Pro Jahr sterben etwa 17.500 Frauen in der Bundesrepublik an Brustkrebs [17]. Das Mammakarzinom steht auf Platz eins der Tumortodesursachen bei Frauen in Deutschland [25]; im Alter von 35 bis 55 Jahren stellt das Mammakarzinom sogar die häufigste Todesursache insgesamt dar [34]. Derzeit liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei etwa 81% [17].

---

### 1.2.2 RISIKOFAKTOREN

---

Für die Entstehung des Mammakarzinoms sind bereits viele Risikofaktoren bekannt, von denen die meisten jedoch nicht beeinflussbar sind. Der wichtigste Risikofaktor ist das zunehmende Alter der Frauen. Eine 65-jährige Frau hat ein etwa 17-fach höheres Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, als eine 30-jährige [13]. Die Inzidenz des Mammakarzinoms zeigt die weiteren Differenzen bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit der Frauen. Die höchste altersspezifische Inzidenz findet sich bei weißen Frauen, gefolgt von afrikanischen, asiatischen und lateinamerikanischen Frauen [52].

Einen weiteren wichtigen Risikofaktor stellt die familiäre Belastung dar. Liegt bei der Verwandten dazu eine Keimbahnmutation im Brustkrebsgen BRCA vor, erhöht sich das Risiko weiter [34]. Außerdem stellt das Mammakarzinom selbst einen starken Risikofaktor dar. Eine bereits an Brustkrebs erkrankte Frau hat ein 5fach erhöhtes Risiko, erneut an einem Mammakarzinom zu erkranken [34].

Einige reproduktive und endokrinologische Faktoren wurden ebenfalls als Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms identifiziert. Je später eine Frau ihr erstes Kind gebärt, umso größer ist ihr Risiko, an Brustkrebs zu erkranken [38, 41]. Während Multipara

und das Stillen der Kinder einen positiven Einfluss auf die Inzidenz hat [19, 31], haben kinderlose Frauen ein erhöhtes Risiko [16]. Außerdem korreliert das Brustkrebsrisiko mit einer frühen Menarche und einer späten Menopause [31]. Durch den erhöhten Körperfettanteil bei Adipositas kommt es zu einer vermehrten Produktion von endogenen Östrogenen, wodurch wiederum das Brustkrebsrisiko steigt [36]. Calle et al. wiesen zudem eine erhöhte Mortalitätsrate bei Tumorerkrankungen in Zusammenhang mit Übergewicht nach [7]. Regelmäßiger Alkoholkonsum kann sowohl durch seine toxische Wirkung an sich als auch durch die vermehrte endogene Östrogenproduktion zur Entstehung von Brustkrebs beitragen [30].

Hormonpräparate fördern ebenfalls die Entstehung des Mammakarzinoms. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva erhöht zwar minimal das Brustkrebsrisiko, wirkt sich aber positiv auf das Risiko, an einem Ovarial- oder Endometriumkarzinom zu erkranken, aus [17]. Bei postmenopausalen Frauen steigt das Brustkrebsrisiko laut Chlebowski et al. unter Gabe von konjugierten Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat um 24% [10].

---

### 1.2.3 PATHOLOGIE

---

Beim Mammakarzinom unterscheidet man zum einen zwischen nicht-invasivem Carcinoma in situ und invasivem Karzinom, zum anderen zwischen duktalem und lobulärem Karzinom. Von den invasiven Karzinomen gehen etwa 85% vom Milchgang aus. Oft kommt es zu einer lokalen Bindegewebsvermehrung, so dass ein derber Knoten tastbar ist. In 60-70% der Fälle entdeckt die Frau selbst den Tumor bei der Palpation. Symptome wie Schmerzen, Mamillensekretion oder Armschwellung sind selten. Suspekte Befunde müssen durch bildgebende Verfahren abgeklärt werden. Das Standardverfahren zur Früherkennung maligner Veränderungen ist die Mammographie.

Am häufigsten entsteht das Mammakarzinom einseitig im oberen äußeren Brustquadranten (über 50%). Darum finden sich in den axillären Lymphknoten besonders oft Metastasen. Außerdem können supraklavikuläre und retrosternale Lymphknoten befallen sein. Das Mammakarzinom metastasiert auch frühzeitig hämatogen, wobei besonders Knochen, Leber und Lunge betroffen sind. Zur Fernmetastasensuche kommen dementsprechend Skelettszintigraphie, Oberbauchsonographie und Röntgen-Thorax zum Einsatz.

Prognostische Bedeutung bei der Charakterisierung des Mammakarzinoms haben Lymphknotenstatus, Tumorgröße, histologischer Subtyp, nukleäres und histologisches

Grading sowie der Hormonrezeptorstatus des Tumors. Die Heilungsrate liegt bei etwa 40-45% [13, 35].

---

#### 1.2.4 DIAGNOSE UND THERAPIE

---

Von der deutschen Krebsgesellschaft und der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe wurde 2004 eine interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms erstellt. Die erste Überarbeitung dieser Leitlinie ist 2008 erfolgt.

Bei der Basisdiagnostik kommt die größte Bedeutung der klinischen Brustuntersuchung durch einen Gynäkologen zu. Diese besteht aus Inspektion und Palpation von Brust und Lymphabflusswegen. Ergibt sich ein auffälliger Befund, soll die Diagnostik durch bildgebende Verfahren und Histologie komplettiert werden. Dabei wird für Frauen unter 40 Jahren die Sonographie und für Frauen ab 40 Jahren die Mammographie als bildgebendes Verfahren der ersten Wahl empfohlen. Im Rahmen des deutschen Brustkrebs-Screenings hat jede Frau über 40 alle 2 Jahre Anspruch auf eine Mammographie. Die histologische Untersuchung abklärungsbedürftiger Befunde soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie erfolgen. Von einer Feinnadelpunktion wird abgeraten. Die wichtigsten Untersuchungen zur Erfassung der Tumorausbreitung (Staging) sind Leberultraschall, Röntgen-Thorax und Skelettszintigraphie.

Die Therapie des Mammakarzinoms besteht in einer vollständigen Exstirpation des Tumors, die durch Brusterhaltende Therapie (BET) oder Mastektomie erfolgen kann. Dabei sollte ein tumorfreier Resektionsrand (R0) mit einem Mindestabstand von 1mm zum Tumor entstehen. Wenn das Tumorstadium es zulässt, sollte eine BET durchgeführt werden. Bei fortgeschrittenen Tumoren und auf Wunsch der Patientin wird eine Mastektomie durchgeführt. Jede Patientin sollte über die Möglichkeit der Brustrekonstruktion aufgeklärt werden. Weiterer Bestandteil der operativen Therapie ist die Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNE), die zur Klassifikation im TNM-System beiträgt. Im Vergleich zur bis vor kurzem standardmäßig durchgeführten Axilladissektion ist die Morbidität nach SLNE deutlich geringer.

Das Rezidivrisiko wird durch Chemotherapie und perkutane Nachbestrahlung von Brust und Thoraxwand verringert. Auf eine Chemotherapie kann nur bei niedrigem Risikograd der Patientin verzichtet werden. Bei Frauen mit positivem Hormonrezeptorstatus wird außerdem eine antihormonelle Therapie angewendet [35]

---

## 2 MATERIAL UND METHODEN

---

---

### 2.1 STUDIENDESIGN

---

Die Studie wurde geplant als eine auf Registerdaten basierende retrospektive Studie. Dazu wurden von verschiedenen Einrichtungen wie Krebsregistern, wissenschaftlichem Institut der Krankenkassen und statistischem Bundesamt aggregierte Daten in fünf-Jahres-Altersgruppen über den Zeitraum von 1996-2005, nach Verfügbarkeit auch bis 2006, gesammelt. In die Studie wurden die Brustkrebsfälle eingeschlossen, die nach der internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) als C50 bezeichnet werden und ausschließlich Frauen betreffen. Carcinoma-in-situ-Fälle (ICD-10: D05) und Brustkrebs bei Männern wurden ausgeschlossen. Als Studienregion wurde ganz Deutschland mit seinen 16 Bundesländern definiert.

---

### 2.2 DATENQUELLEN

---

Für die Fragestellung wurden Daten zur Brustkrebsinzidenz, zur Brustkrebsmortalität und zur Verschreibungshäufigkeit von Hormonersatztherapiepräparaten benötigt. Den Daten liegen verschiedene Datenquellen zugrunde, die im folgende kurz erläutert werden.

---

#### 2.2.1 INZIDENZ

---

Von den Krebsregistern der einzelnen Bundesländer wurden Daten zur Brustkrebsinzidenz erhoben. Eine Liste der beteiligten Krebsregister inklusive Kontaktdaten befindet sich im Anhang. Nicht jedes Krebsregister konnte für den gesamten Zeitraum Daten bereitstellen. Das wurde bei der Auswertung berücksichtigt (siehe Methoden). Die Krebsregister der Länder Baden-Württemberg und Hessen befinden sich noch im Aufbau und konnten daher nicht in die Studie miteinbezogen werden.

---

#### 2.2.2 HORMONNUTZUNG

---

Durch Kooperation des Krebsregisters Schleswig-Holstein mit dem wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WIdO, Kontakt siehe Anhang) konnten Daten zum Umfang der Nutzung von Hormonersatztherapie in Deutschland gewonnen werden.

Die vom WIdO bereitgestellten Daten zur Hormonverschreibungshäufigkeit sind in der Einheit Defined Daily Dose (DDD) angegeben. Der Begriff bezeichnet eine Maßeinheit, die im Rahmen des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystems (ATC-Klassifikation) vom WHO Collaborative Centre for Drug Statistics Methodology berechnet

wird. Sie gibt die angenommene mittlere Tagesdosis bei Erwachsenen für einen Wirkstoff und deren Hauptindikation an. Die Daten beziehen sich auf folgende ATC-Gruppen [14]:

G03CA – Östrogenmonopräparate

G03CX – Tibolonpräparate (seit 1999 in BRD zugelassen)

G03FA – fixe Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate

G03FB – Östrogen-Gestagen-Phasenpräparate

Für die genannten Hormongruppen lagen Daten für gesamt Deutschland von 1997 bis 2005 in fünf-Jahres-Altersgruppen vor. Für die einzelnen Bundesländer standen Daten von 2001 bis 2006 ohne Altersuntergliederung zur Verfügung. Für den Bundesländervergleich konnten daher die Altersgruppen nicht berücksichtigt werden.

---

### 2.2.3 MORTALITÄT

---

Daten zur Brustkrebsmortalität für jedes Jahr von 1996-2005 stammen vom statistischen Bundesamt (Kontakt siehe Anhang). Das statistische Bundesamt erhebt, sammelt und analysiert Daten zu Wirtschaft, Gesellschaft und Umwelt. Unter anderem gehört dazu die Datenbank der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, in der sich die Todesursachenstatistik aufgegliedert nach ICD-10 Codes findet. Die Daten standen ebenfalls in fünf-Jahres-Altersgruppen zur Verfügung.

---

## 2.3 DEUTSCHLAND-POOL

---

Da die Krebsregister der einzelnen Bundesländer sich zum Teil noch im Aufbau befinden und infolgedessen die Vollständigkeit der Datenerhebung nicht für alle Regionen in Deutschland über den kompletten Untersuchungszeitraum repräsentativ ist, konnten nicht alle Bundesländer in die Analyse für Deutschland insgesamt eingeschlossen werden. Daher haben wir einen Deutschland-Pool für die Inzidenzdaten gebildet, der nur vollzählig erfassende Krebsregister einschließt. Wenn in dieser Studie Bezug auf Inzidenzdaten von Deutschland genommen wird, ist stellvertretend der von uns erstellte Deutschland-Pool gemeint. Die Mehrzahl der Krebsregister konnte in den letzten Jahren einen Erfassungsgrad für Brustkrebs von über 90% erreichen [17]. Diese Bundesländer wurden letztendlich in den Deutschland-Pool eingeschlossen. Aufgrund eines zu niedrigen Erfassungsgrades in der ersten Phase der Studie konnten die Daten der Bundesländer Bayern und Berlin nicht für den Deutschland-Pool berücksichtigt werden. Von den Bundesländern Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen wurde nur ein Teil der Bevölkerung eingeschlossen, da die Krebsregister dieser Länder im Aufbau zunächst für jeweils einen Regierungsbezirk

zuständig waren. Das entspricht für Niedersachsen dem Regierungsbezirk Weser-Ems und für Nordrhein-Westfalen dem Regierungsbezirk Münster. Wie bereits oben erwähnt, befinden sich die Krebsregister in Hessen und Baden-Württemberg noch im Aufbau und wurden daher nicht berücksichtigt.

Insgesamt wurden in den Deutschland-Pool über 163.000 Brustkrebsfälle eingeschlossen. Tab. 2.1 zeigt einen Überblick über die verwendeten Daten der einzelnen Bundesländer. Damit repräsentiert der Deutschland-Pool eine Population von 15,6 Millionen Frauen, entsprechend 37% der deutschen Frauen.

**Tab. 2.1** Vollständigkeit der Inzidenzdaten und Bildung des Deutschland-Pools.

Bundesland	Weibliche Bevölkerung (in Mio.)	Verfügbare Inzidenzdaten	Deutschlandpool (1997-2005)	
			Bevölkerung eingeschlossen	Fallzahl
Baden-Württemberg	5,6	-	-	-
Bayern	6,4	1998-2005	Nein <sup>#</sup>	-
Brandenburg	1,3	1998-2006	Ja	13.500
Berlin	1,7	1996-2006	Nein <sup>§</sup>	-
Bremen	0,4	1999-2006	Ja	3.800
Hamburg	0,9	1996-2006	Ja	11.200
Hessen	3,1	-	-	-
Niedersachsen	4,1	2000-2006	teilweise <sup>§</sup>	10.000
Nordrhein-Westfalen	9,3	1996-2006	teilweise <sup>&amp;</sup>	15.400
Mecklenburg- Vorpommern	0,9	1996-2006	Ja	9.200
Rheinland-Pfalz	2,1	1996-2005	Ja	20.300
Saarland	0,5	1996-2006	Ja	7.300
Sachsen	2,2	1996-2006	Ja	25.000
Sachsen-Anhalt	1,3	1996-2006	Ja	13.000
Schleswig-Holstein	1,4	1998-2006	Ja	21.300
Thüringen	1,2	1996-2006	Ja	13.100
<b>Gesamt</b>	<b>42,0</b>		<b>14,8 Mio (35%)</b>	<b>163.100</b>

<sup>#</sup> geringe Vollständigkeit 1998-2002, <sup>§</sup> Vollständigkeit <90%, <sup>§</sup> Regierungsbezirk Weser-Ems (weibliche Bevölkerung: 1.3 Mio.), <sup>&</sup> Regierungsbezirk Münster (weibliche Bevölkerung: 1.3 Mio.)

## 2.4 EPIDEMIOLOGISCHE MAßZAHLEN UND STATISTISCHE METHODEN

---

Die Grundlage für die Berechnung der epidemiologischen Maßzahlen bildeten die absoluten Fallzahlen von Inzidenz und Mortalität. Inzidenz ist definiert als Anzahl der Neuerkrankungen an einer bestimmten Krankheit in einer Bevölkerungsgruppe definierter Größe innerhalb eines bestimmten Zeitraums. Dieser Zeitraum beträgt üblicherweise ein Jahr. Unter Mortalität versteht man die Anzahl der Todesfälle durch eine bestimmte Krankheit in einer bestimmten Population innerhalb eines festgelegten Zeitraums. Einheitlich mit der Inzidenz werden gewöhnlich Angaben für ein Jahr gemacht. In dieser Arbeit wurden als Population die weibliche Bevölkerung Deutschlands beziehungsweise der einzelnen Bundesländer definiert. Die Zahlen beziehen sich auf einen Zeitraum von jeweils einem Jahr.

---

### 2.4.1 ROHE RATE

---

Als rohe Inzidenz (Mortalitäts-)rate bezeichnet man die Anzahl der Neuerkrankungen (Todesfälle) einer Region bezogen auf die Gesamtbevölkerung dieser Region pro 100.000 in einem bestimmten Zeitraum.

$$E_j = \frac{N_j}{B_j} * 100.000$$

$E_j$  Rohe Inzidenz- bzw. Mortalitätsrate im Zeitraum  $j$

$N_j$  Neuerkrankungen bzw. Todesfälle im Zeitraum  $j$

$B_j$  Durchschnittliche Wohnbevölkerung im Zeitraum  $j$

---

### 2.4.2 ALTERSSPEZIFISCHE RATE

---

Rohe Raten sind aufgrund der unterschiedlichen Altersverteilung in verschiedenen Regionen nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar. Da Brustkrebs vor allem Frauen jenseits des 50. Lebensjahres betrifft und äußerst selten vor dem 20. Lebensjahr auftritt, steigt die rohe Rate mit dem Durchschnittsalter der jeweiligen Population. Um die Vergleichbarkeit von Regionen mit unterschiedlicher Altersverteilung zu gewährleisten, muss eine Altersstandardisierung erfolgen. Dazu werden zunächst die altersspezifischen Raten berechnet, die sich aus der Fallzahl in der Altersgruppe bezogen auf die Gesamtpopulation in derselben Altersklasse ergeben.

$$A_{ij} = \frac{N_{ij}}{B_{ij}} * 100.000$$

$A_{ij}$  Altersspezifische Inzidenz- bzw. Mortalitätsrate der Altersklasse  $i$  im Zeitraum  $j$

$N_{ij}$  Neuerkrankte Personen bzw. Todesfälle der Altersklasse  $i$  im Zeitraum  $j$

$B_{ij}$  Durchschnittliche Gesamtbevölkerung der Altersklasse  $i$  im Zeitraum  $j$

---

### 2.4.3 ALTERSSTANDARDISIERUNG

---

Zur Standardisierung werden die altersspezifischen Raten auf eine standardisierte Referenzpopulation mit fest vorgegebener Altersstruktur übertragen.

$$D_j = \frac{\sum_{i=1}^{18} A_i \cdot G_i}{\sum_{i=1}^{18} G_i}$$

$D_j$  Direkt standardisierte Rate im Zeitraum  $j$

$A_{ij}$  Altersspezifische Inzidenz-/Mortalitätsrate der Altersklasse  $i$  im Zeitraum  $j$

$G_i$  Angehörige der Altersklasse  $i$  in der Standardbevölkerung

Die am häufigsten verwendeten Standardbevölkerungen sind der Europastandard, Bundesrepublik Deutschland 1987 und der Weltstandard nach Segi. Welche Referenzpopulation benutzt wird, spielt für die Vergleichbarkeit keine Rolle. Die zu vergleichenden Raten müssen aber mit derselben Referenzpopulation standardisiert worden sein. In dieser Arbeit wurden die altersspezifischen Raten mithilfe der Europastandardbevölkerung standardisiert (siehe Anhang).

Für die Hormondaten wurden analog zu den epidemiologischen Daten rohe und altersstandardisierte Inzidenzraten bezogen auf die Zahl der weiblichen Versicherten berechnet. Noch einmal gesondert betrachtet wurde die Gruppe der 50-69jährigen Frauen, die die größte Verschreibungshäufigkeit von Hormonen aufweisen. Für die einzelnen Bundesländer konnten aufgrund der Datenlage keine altersstandardisierten Raten berechnet werden. Dieser mögliche Bias kann als gering eingeschätzt werden, da sich die Hauptgruppe der Anwenderinnen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren befindet und starke Schwankungen durch Altersunterschiede innerhalb dieser Gruppe in den Bundesländern nicht zu erwarten sind.

---

### 2.4.4 JOINPOINT TRENDANALYSEN

---

Für die Trendanalysen wurde das Statistikprogramm „Joinpoint“ benutzt. Die letzte Version erschien im April 2008 (siehe Anhang). „Joinpoint“ bedeutet soviel wie „Verbindungspunkt“. Das Programm passt an die beobachteten Daten ein logarithmisch-lineares Modell an, wobei es nach Bruchpunkten (Joinpoints, Punkte der Trendumkehr) sucht und diese verbindet. Der Benutzer definiert die minimale und maximale Zahl von Joinpoints, die das Modell verwenden darf. Dabei würde eine maximale Zahl von 0 zum Beispiel bedeuten, dass Joinpoint eine Linie ohne Trendumkehr durch die Datenpunkte zöge. Bei einem Wert von 2 würde das Programm versuchen, zwei Umbruchpunkte zu berücksichtigen. Das Programm

sucht nach dem Modell, dass sich am optimalsten an die Daten anpasst. Das Programm startet mit der minimalen Zahl und testet, ob noch weitere Joinpoints statistisch signifikant sind und der Grafik hinzugefügt werden müssen. Dieser Vorgang wird bis zur durch den Benutzer definierten maximalen Joinpointzahl fortgeführt. Die Software berechnet die jährliche prozentuale Änderung sowie das Konfidenzintervall. So wird dem Benutzer ermöglicht, zu testen, ob aufgetretene Trendänderungen statistisch signifikant sind.

---

#### 2.4.5 KORRELATIONSANALYSEN

---

Die vorgenommenen Korrelationsanalysen wurden mithilfe der Statistik-Software „SPSS“ (Superior Performing Software System) durchgeführt. Der Korrelationskoeffizient  $r$  gibt an, ob ein linearer Zusammenhang zwischen den Variablen  $x$  und  $y$  existiert. Er ist gegeben durch:

$$r = \frac{s_{xy}}{s_x * s_y}$$

Bei  $r=1$  bzw.  $r=-1$  besteht ein perfekter linearer Zusammenhang. Bei einem Korrelationskoeffizienten von  $r>0,7$  wird von einem starken linearen Zusammenhang ausgegangen. Das Ergebnis ist dann signifikant, wenn der  $p$ -Wert unter 0,05 liegt.

In dieser Studie wurde angenommen, dass sich Veränderungen bei der HRT-Nutzung mit einer Latenzzeit von einem Jahr auf die Brustkrebsinzidenz auswirken. Aus diesem Grund wurden HRT-Nutzung in 2001 bzw. 2004 mit Inzidenz in 2002 bzw. 2005 betrachtet.

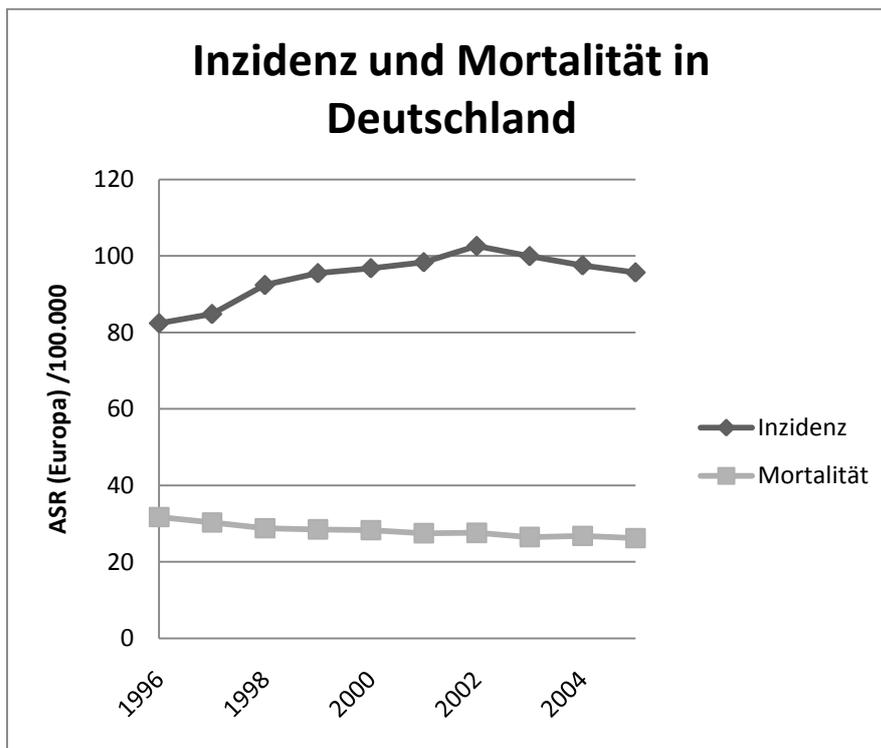
## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 BRUSTKREBSINZIDENZ UND -MORTALITÄT IN DEUTSCHLAND

#### 3.1.1 GESAMT (ALLE ALTERSGRUPPEN)

Jedes Jahr erkranken in Deutschland(ohne Bayern, Baden-Württemberg, Berlin und Hessen) über 20.000 Frauen an Brustkrebs. In ganz Deutschland sind es über 50.000 Frauen [17]. Etwa 17.000 Frauen sterben jedes Jahr an dieser Erkrankung.

Es sei noch einmal erwähnt, dass hier die Ergebnisse des von uns erstellten Deutschland-Pools dargestellt sind.



**Abb. 3.1** Brustkrebsinzidenz und -mortalität in Deutschland, Altersstandardisierte Raten (Europastandard) pro 100.000 Frauen

Die Brustkrebsinzidenz in der Bundesrepublik Deutschland ist seit den 90er Jahren stetig angestiegen bis auf 20485 Fälle im Jahr 2002 (Tab. 3.1). Bis 2005 kam es zu einem Rückgang der Inzidenz um 6,8%. Abb. 3.1 zeigt den Verlauf der altersstandardisierten Rate.

Dagegen sank die altersstandardisierte Brustkrebsmortalität in Deutschland von 1996 bis 2005 insgesamt von 31,7 auf 26,2/100.000 (Abb. 3.1 und Tab. 3.1).

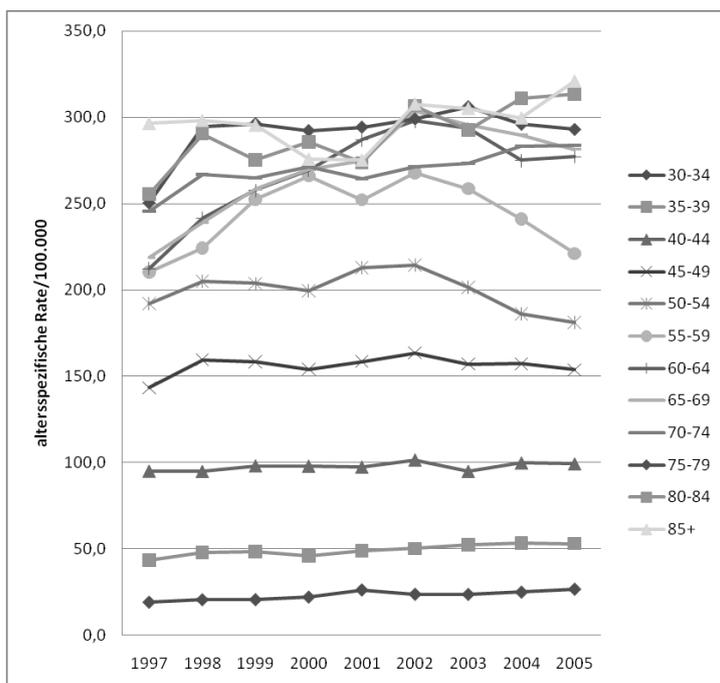
**Tab. 3.1** Brustkrebsinzidenz und -Mortalität in Deutschland. Rohe und altersstandardisierte Rate(Europa) pro 100.000 Frauen

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
<b>Inzidenz</b>										
Absolut	10502	10947	16143	17248	19002	19382	20485	20185	19985	19901
Rohe Rate	104,6	109,4	120,2	125,5	127,2	130,2	138,0	136,5	135,5	135,4
ASR (Europa)	82,4	84,4	92,4	95,5	96,8	98,4	102,6	100,0	97,6	95,7
<b>Mortalität</b>										
Absolut	18876	18378	17692	17616	17814	17504	17780	17174	17592	17455
Rohe Rate	44,9	43,7	42,1	41,9	42,3	41,6	42,2	40,7	41,7	41,4
ASR (Europa)	31,7	30,3	28,8	28,5	28,3	27,5	27,6	26,5	26,8	26,2

### 3.1.2 ALTERSSPEZIFISCHE INZIDENZ UND MORTALITÄT

Die meisten Brustkrebserkrankungen finden sich in der Altersgruppe von 60 bis 64 Jahren mit über 3000 Brustkrebsneuerkrankungen (Deutschland-Pool) im Jahr 2002. Die Zahl der Todesfälle steigt mit dem Alter der Frauen.

Während die altersspezifischen Inzidenzraten der Altersgruppen bis 49 Jahre über die Jahre weitgehend konstant geblieben sind, zeigt sich bei den 50-54-jährigen Frauen ab 2002 ein Abfall der Inzidenzrate. Dieser Abfall findet sich besonders stark ausgeprägt in der Gruppe von 55-59 Jahre und auch die Inzidenzraten der Altersgruppen von 60-69 Jahren sinken. Über 70 Jahre finden sich weitgehend konstante und zum Teil leicht steigende Inzidenzraten (siehe Abb. 3.2).



**Abb. 3.2** Altersspezifische Inzidenzraten (Deutschland-Pool) pro 100.000 Frauen.

Die Mortalitätsrate für Brustkrebs ist in Deutschland insgesamt gesunken. Dieser Verlauf zeigt sich in allen Altersgruppen (Abb. 3.3).

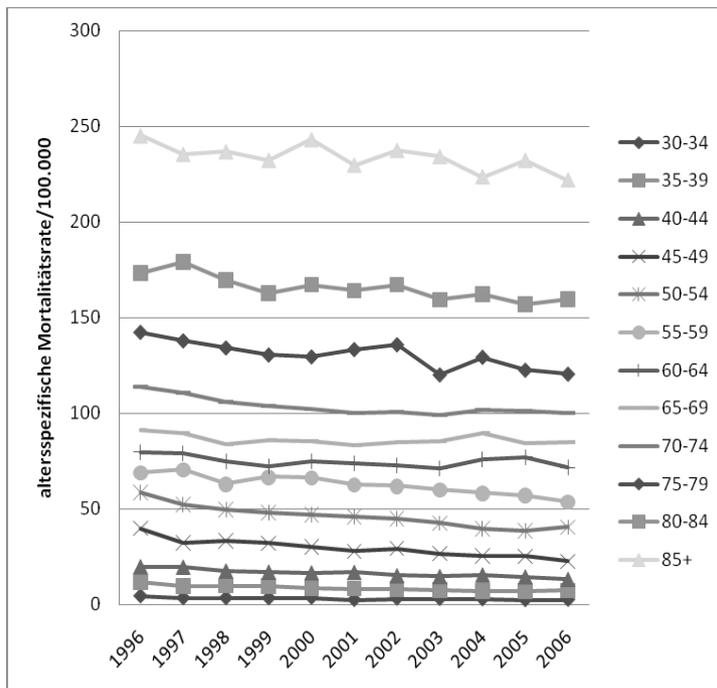


Abb. 3.3 Altersspezifische Mortalitätsraten in Deutschland pro 100.000 Frauen

## 3.2 NUTZUNG VON HORMONERSATZTHERAPIE IN DEUTSCHLAND

### 3.2.1 ALLE ALTERSGRUPPEN

In der Bundesrepublik Deutschland sinkt die Verschreibungshäufigkeit von Hormonpräparaten seit 1999. In diesem Jahr wurde ein Spitzenwert von 1.011.452.000 Tagesdosen erreicht (siehe Tab. 3.2). Das entspricht bei 365 Tagen im Jahr 3 Millionen Frauen, die Gebrauch von der Hormonersatztherapie machten. Die verschiedenen Präparategruppen zeigen jedoch unterschiedliche Trends (siehe unten und Tab. 3.2).

**Tab. 3.2** HRT-Nutzung in Deutschland. Absolute Zahlen Defined Daily Doses in Tausend. Rohe Rate DDD pro Frau. Altersstandardisierte Rate(Europa) pro 100.000. Gesamthormonnutzung ohne Tibolone.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
<b>Östrogen</b>									
Absolut	317871	333064	346541	326968	297727	288704	249164	174671	162069
Rohe Rate	8,4	8,8	9,1	8,9	7,9	7,7	6,7	4,6	4,3
ASR	7,6	7,9	8,1	7,7	6,9	6,7	5,7	4,1	3,7
<b>Tibolone</b>									
Absolut			5412,3	9549,1	10458,3	11299,6	10504	8212,5	8317,9
Rohe Rate			0,1	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
ASR			0,1	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
<b>G03FA</b>									
Absolut	133347	163222	211757	252385	259293	281930	237206	161090	149727
Rohe Rate	3,5	4,3	5,6	6,9	6,9	7,5	6,3	4,3	4,0
ASR	3,2	3,9	5,0	6,1	6,2	6,9	5,8	4,0	3,6
<b>G03FB</b>									
Absolut	480481	474380	453154	411116	340864	292004	208796	125318	102152
Rohe Rate	12,6	12,5	12,0	11,2	9,1	7,8	5,6	3,3	2,7
ASR	12,7	12,5	11,9	10,8	8,8	7,5	5,3	3,3	2,5
<b>GESAMT</b>									
Absolut	931699	970666	1011452	990468	897884	862638	695166	461079	413948
Rohe Rate	24,5	25,6	26,7	27,1	23,8	23,0	18,6	12,2	11,1
ASR	23,5	24,3	25,1	24,5	22,0	21,1	16,8	11,4	9,8

Bei den Kombinationspräparaten sank die Anzahl der Tagesdosen für Phasenpräparate zugunsten derjenigen für fixe Hormonkombinationen. Bis 2002 stiegen die Verschreibungen sowohl für fixe Hormonkombinationen als auch für das 1999 in Deutschland zugelassene Medikament Tibolon. Während der Anteil der Phasenpräparate an der Gesamtverschreibungshäufigkeit von Hormonpräparaten 1997 noch etwa 50% betrug, waren es 2005 nur noch etwa 25% (Abb. 3.4).

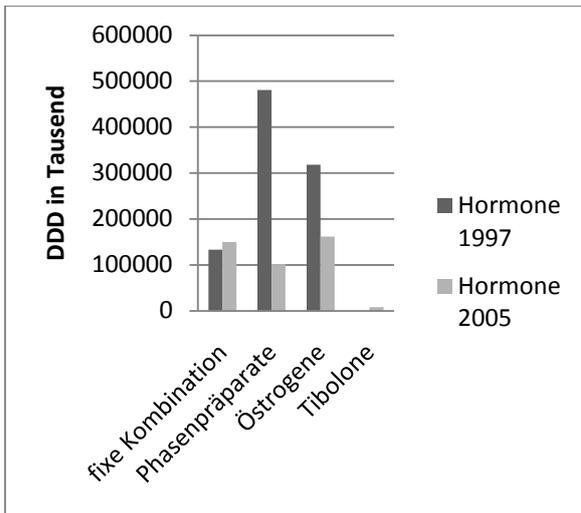


Abb. 3.4 HRT-Nutzung 1997 und 2005, DDD in Tausend

Abb. 3.5 zeigt den Verlauf der altersstandardisierten Raten, insbesondere den starken Rückgang der Hormonverschreibungen seit dem Jahr 2002. In diesem Jahr trafen sich die altersstandardisierten Raten der drei großen Hormongruppen zwischen 6,7 DDD pro Frau (Östrogene) und 7,5 DDD pro Frau (Phasenpräparate), um dann annähernd parallel weiter abzusinken.

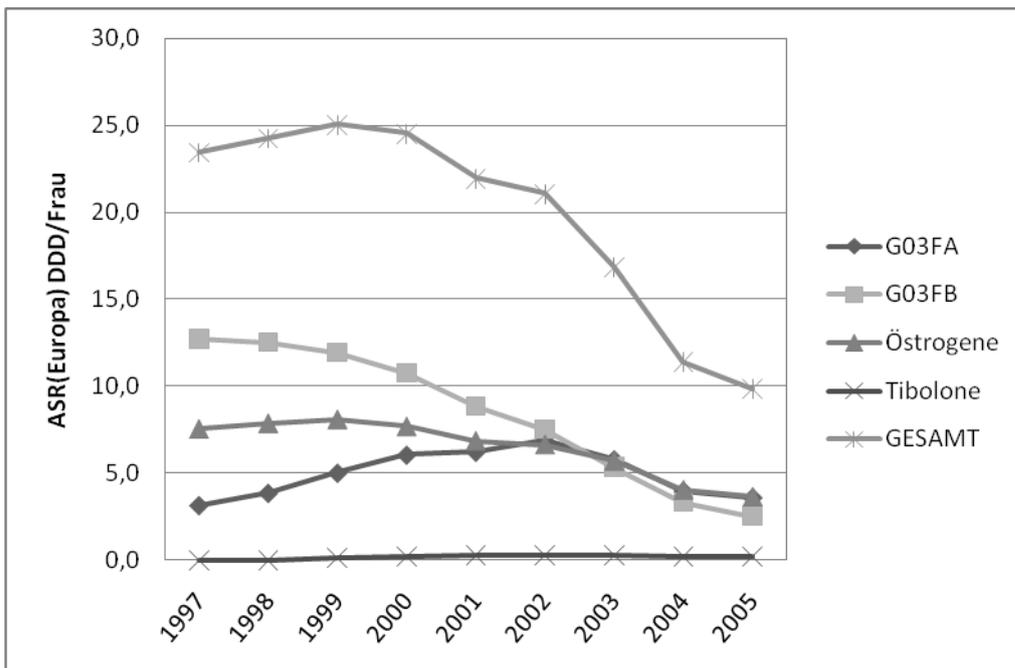


Abb. 3.5 HRT-Nutzung, Verlauf der altersstandardisierten Raten(Europa), DDD pro Frau

---

### 3.2.2 ALTERSPEZIFISCHE HRT-NUTZUNG

---

Insgesamt wird seit 1999 in Deutschland immer weniger Hormonersatztherapie eingesetzt. Die altersspezifischen Raten in Abb. 3.6 verdeutlichen, dass der Rückgang der Verschreibungshäufigkeit vor allem in den Altersgruppen zu finden ist, die den größten Hormonbedarf haben. Das entspricht Frauen zwischen 50 und 69 Jahren.

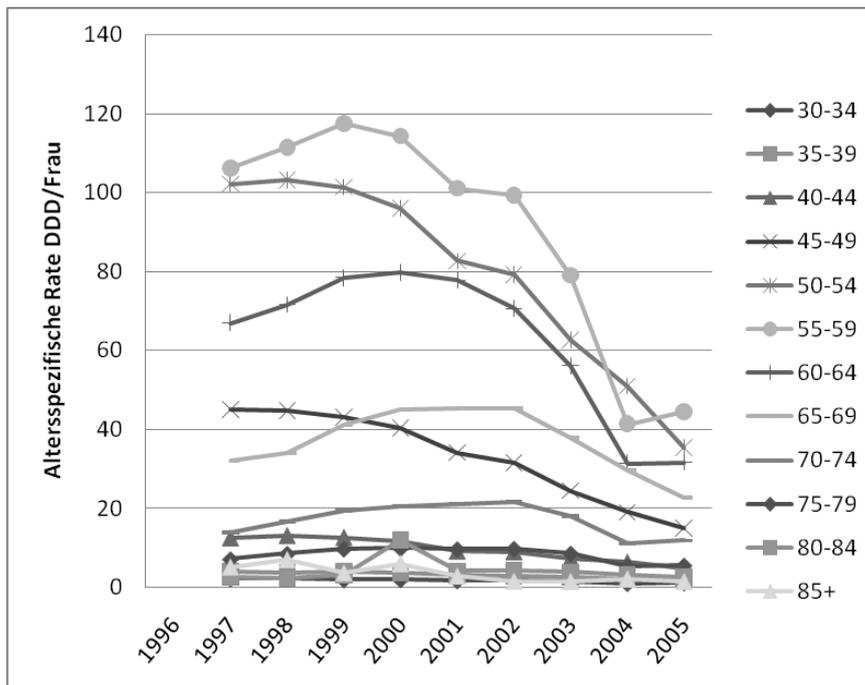


Abb. 3.6 Altersspezifische Raten Gesamt-Hormonverschreibungen in DDD pro Frau.

---

#### 3.2.2.1 ÖSTROGENE

---

Die Entwicklung der altersspezifischen Raten der Nutzung von reinen Östrogenpräparaten verläuft parallel zu den altersspezifischen Raten aller Hormonpräparate. Im Jahr 1999 wurde in der Gruppe der 55-59jährigen ein Spitzenwert von 38 Tagesdosen pro Frau erreicht (Abb. 3.7). Etwa jede zehnte Frau dieser Altersgruppe hat also in diesem Jahr Östrogenpräparate eingenommen.

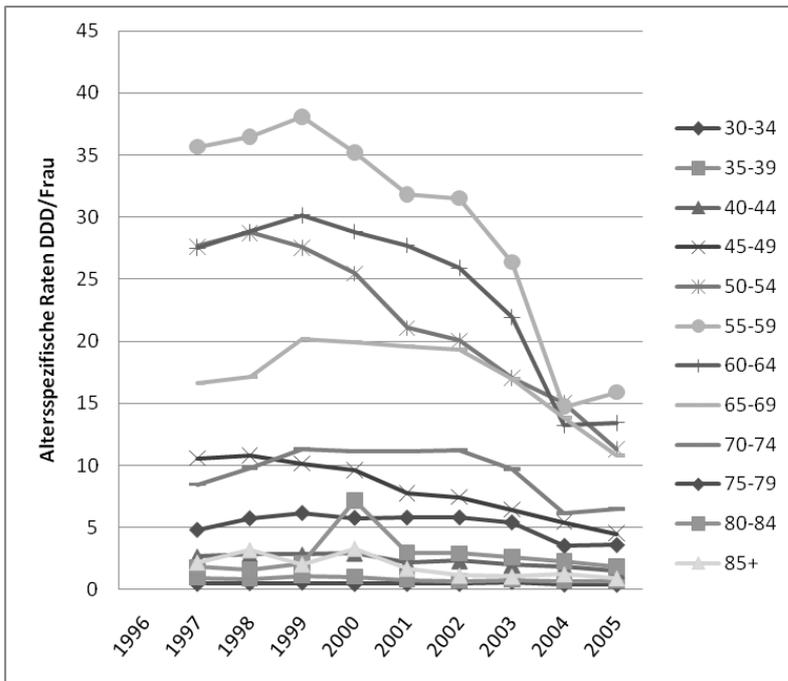


Abb. 3.7 Altersspezifische Raten Östrogenverschreibungen in DDD pro Frau

### 3.2.2.2 KOMBINATIONSPRÄPARATE

Auch der Verbrauch von Kombinationspräparaten ging in den Altersgruppen von 45 bis 69 Jahren am stärksten zurück. Ende der 90er Jahre wurden bis zu 80 Tagesdosen pro Frau in der Gruppe von 50-55 Jahren verschrieben (Abb. 3.8). Fast jede vierte Frau in diesem Alter hat also über ein Jahr ein Kombinationspräparat eingenommen.

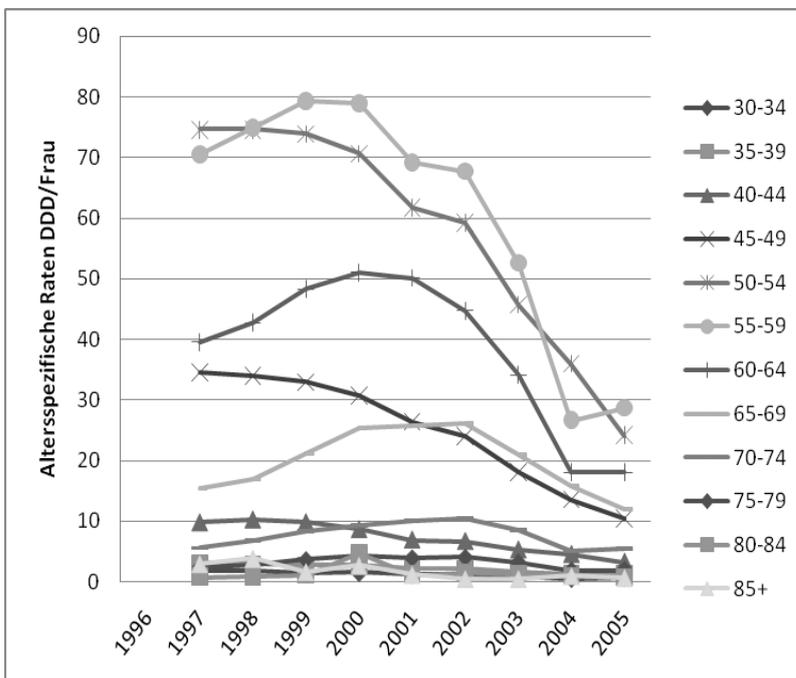
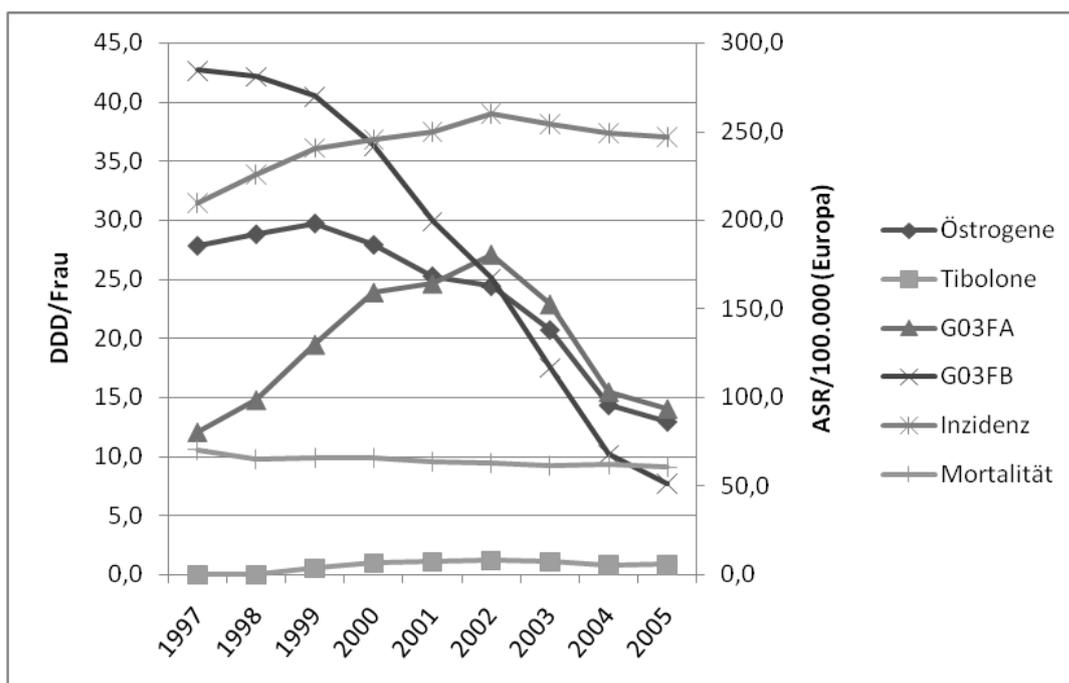


Abb. 3.8 Altersspezifische Raten Verschreibungen von Kombinationspräparaten in DDD pro Frau

### 3.3 ALTERSGRUPPE 50-69 JAHRE

In der Altersgruppe der 50-69jährigen Frauen treten in Deutschland die meisten Brustkrebsfälle auf. Die Altersstandardisierte Inzidenz ist in dieser Gruppe mit über 200 pro 100.000 Frauen mehr als doppelt so hoch wie in allen Altersgruppen zusammen. Außerdem werden aufgrund von Wechseljahresbeschwerden von Frauen zwischen 50 und 69 Jahren die meisten Hormonpräparate eingenommen. Abb. 3.9 zeigt zusammengefasst die Anwendungshäufigkeit der verschiedenen Präparategruppen zusammen mit der Inzidenz in der Altersgruppe 50-69. Von 2002 nach 2005 sank die Inzidenz um 12,8%.



**Abb. 3.9** Brustkrebsinzidenz und Hormontherapie Altersgruppe 50-69. Altersstandardisierte Raten(Europa) pro 100.000 Frauen. DDD pro Frau.

### 3.4 LÄNDERSPEZIFISCHE ANALYSEN

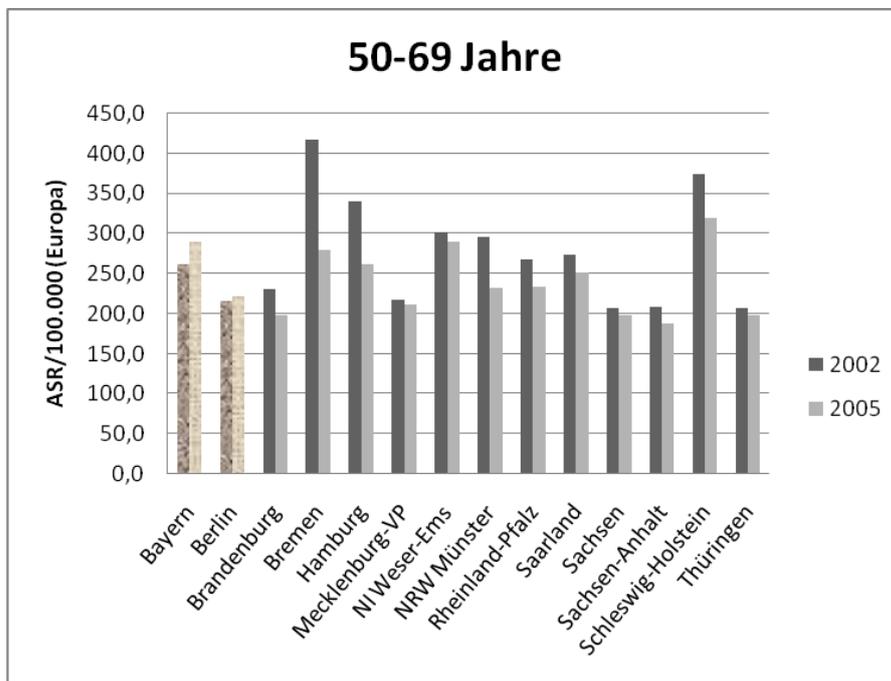
#### 3.4.1 INZIDENZ

Die Brustkrebsinzidenz unter den 50-69jährigen Frauen zeigt in den einzelnen Bundesländern trotz Altersstandardisierung große Differenzen (siehe Abb. 3.10). 2002 hatte Bremen die höchste Brustkrebsrate in der Altersgruppe von 50 bis 69 Jahren mit 416,7

Fällen pro 100.000 Frauen, während die niedrigste Inzidenz in Thüringen mit 206,9 Fällen verzeichnet wurde. Hohe Brustkrebsraten zeigten ebenfalls die Länder Hamburg, Schleswig-Holstein, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen. In den neuen Bundesländern fanden sich besonders niedrige Inzidenzraten.

Der Rückgang der Brustkrebsinzidenz zeigt sich am stärksten in den Bundesländern mit hoher Inzidenzrate. In Bremen sank die Inzidenzrate von 416,7 Fällen in 2002 um ein Drittel auf 279,4 in 2005. In den Ländern mit niedriger Inzidenzrate 2002 war 2005 nur ein leichter Rückgang festzustellen. In Thüringen gab es 2005 198,5 Fälle pro 100.000 Frauen der Altersgruppe 50-69 im Vergleich zu 206,9 im Jahr 2002.

Einzig in den Ländern Bayern und Berlin stieg die Brustkrebsinzidenz von 2002 nach 2005 durch eine verbesserte Krebsregistrierung leicht an. Diese Länder sind aus oben genannten Gründen nicht im Deutschland-Pool berücksichtigt.



**Abb. 3.10:** Brustkrebsinzidenz 50-69 Jahre, altersstandardisierte Raten(Europa) pro 100.000 Frauen von 2002 und 2005

Die altersstandardisierte Brustkrebsinzidenz für alle Altersgruppen zeigt vergleichbare Trends, die etwas schwächer ausgeprägt sind als in der Altersgruppe von 50-69 Jahre (Abb. 3.11).

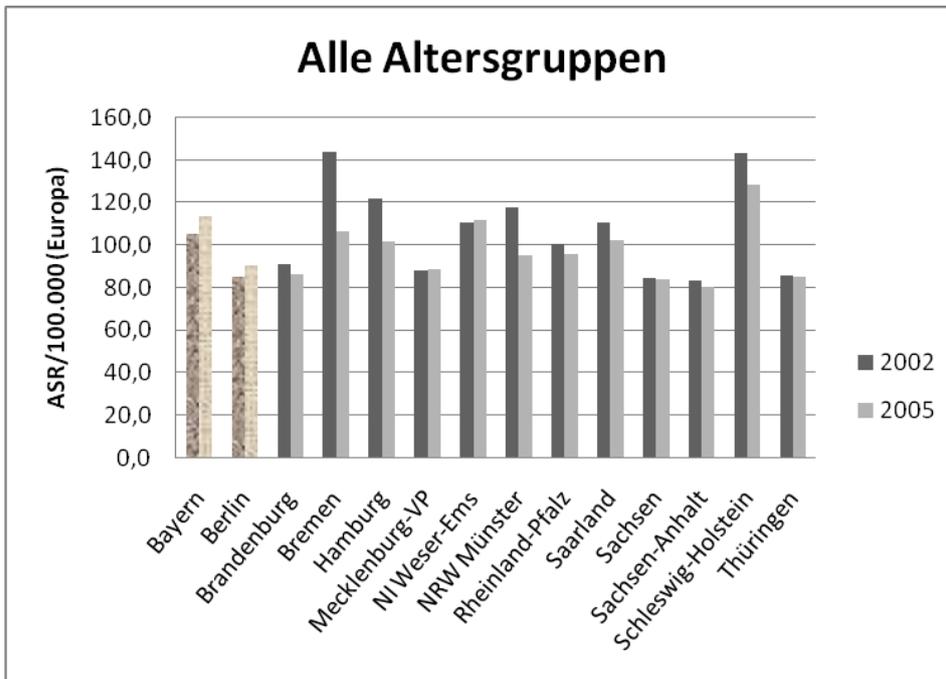


Abb. 3.11 Brustkrebsinzidenz der Bundesländer, altersstandardisierte Raten(Europa) pro 100.000 Frauen

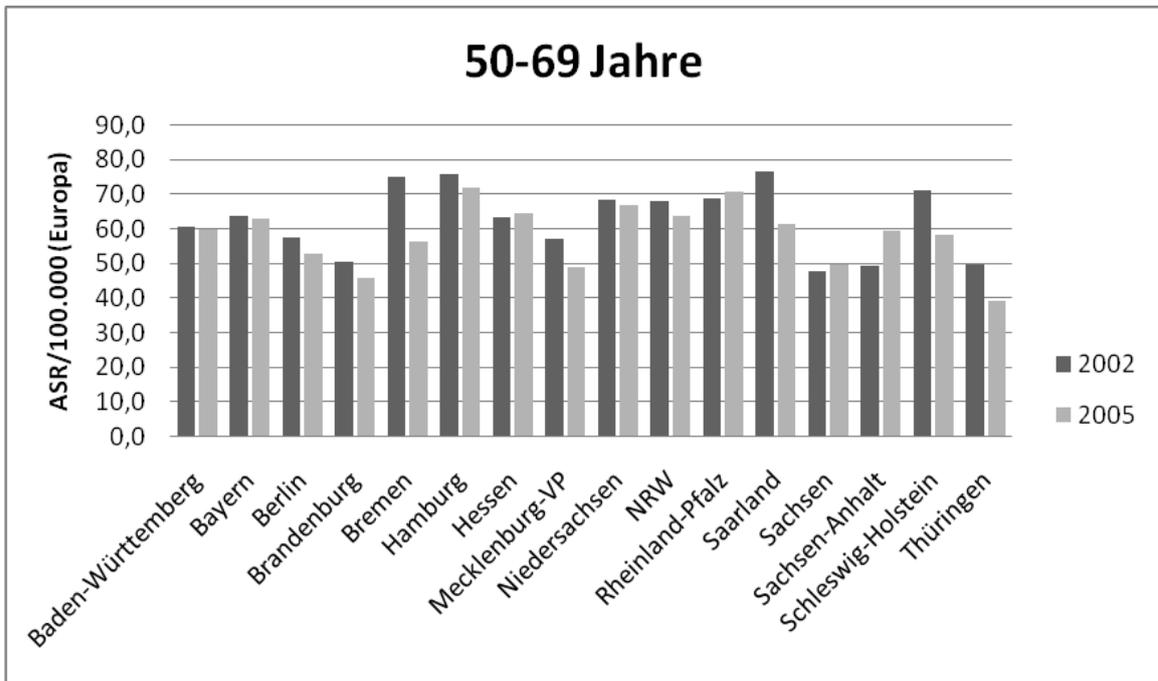
---

### 3.4.2 MORTALITÄT

---

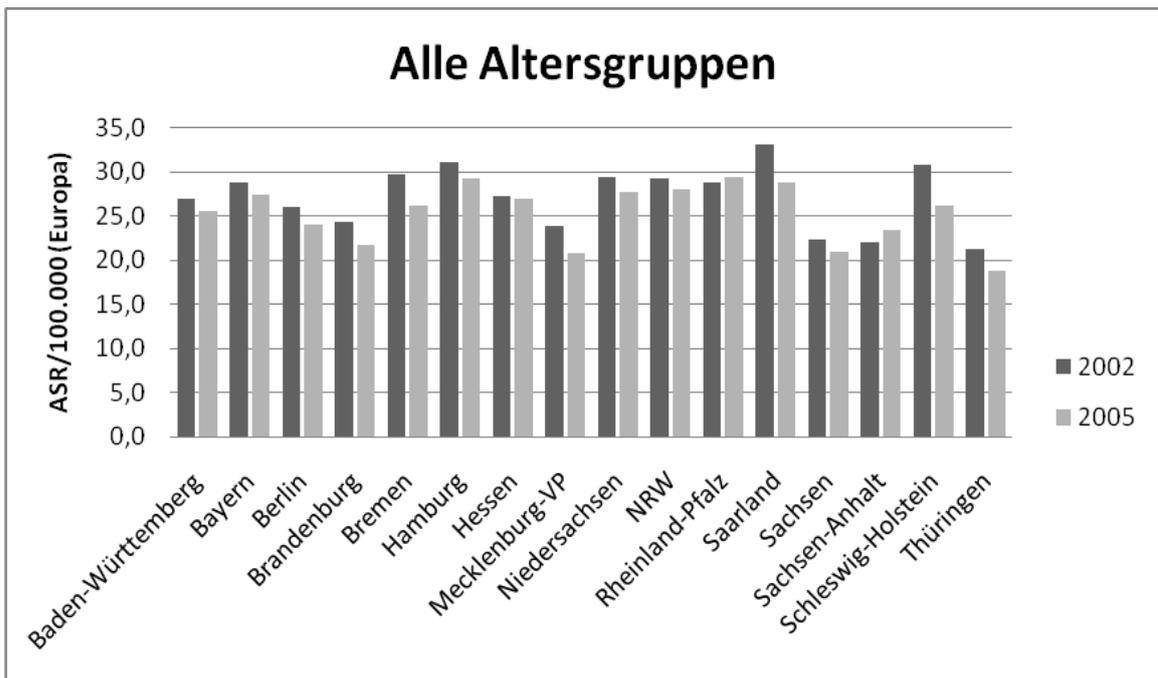
Wie bereits oben beschrieben, sinkt in ganz Deutschland die Mortalitätsrate für Brustkrebs. In einigen Ländern, z.B. Hessen, steigt die Mortalität leicht. In Sachsen-Anhalt findet sich in der Altersgruppe 50-69 Jahre von 2002 nach 2005 ein stärkerer Anstieg der Mortalitätsrate von 52,5 auf 63,9 Fälle pro 100.000 Frauen. Insgesamt sind in allen Altersgruppen im Jahr 2005 in Sachsen-Anhalt 512 Frauen an Brustkrebs verstorben. Das entspricht etwa dem Durchschnitt für Sachsen-Anhalt.

Es fällt auf, dass die Mortalitätsrate in den ostdeutschen Bundesländern deutlich niedriger ist, als in den übrigen Ländern. Während in den meisten westdeutschen Bundesländern die Mortalitätsrate in der Altersgruppe 50-69 Jahre über 60 Todesfällen pro 100.000 Frauen liegt, versterben in Ostdeutschland weniger als 50 von 100.000 Frauen in diesem Alter pro Jahr an Brustkrebs (Abb. 3.12).



**Abb. 3.12** Brustkrebsmortalität der Bundesländer. 50-69jährige Frauen, altersstandardisierte Raten (Europa) pro 100.000 Frauen

Die Brustkrebsmortalität in allen Altersgruppen ist deutlich geringer als in der Gruppe der 50-69jährigen Frauen. Auch hier zeigt sich der Unterschied zwischen Ost- und Westdeutschland deutlich (Abb. 3.13).



**Abb. 3.13** Brustkrebsmortalität der Bundesländer, alle Altersgruppen, altersstandardisierte Raten (Europa) pro 100.000 Frauen

---

### 3.4.3 HORMONE

---

In allen Bundesländern ging die Verschreibungshäufigkeit von Hormonpräparaten deutlich zurück (Abb. 3.14). Die HRT-Nutzung war 2001 in Norddeutschland besonders hoch. An der Spitze lag Bremen mit 36,1 DDD pro Frau im Jahr 2001. Eine Anwenderin benötigt im Jahr 365 Tagesdosen. Das bedeutet, dass jede zehnte Frau in Bremen Gebrauch von Hormonersatztherapie gemacht hat. In den ostdeutschen Bundesländern wurden deutlich weniger Hormonpräparate verschrieben. Die niedrigste Rate hatte das Land Sachsen mit 17,6 DDD pro Frau in 2001.

2006 zeigte sich in allen Bundesländern ein deutlicher Rückgang der HRT-Nutzung und eine Verringerung der Differenz zwischen den einzelnen Bundesländern. Den höchsten Verbrauch an Hormonpräparaten hatte 2006 das Saarland mit 13,1 DDD pro Frau, während die niedrigste Rate in Brandenburg und Sachsen mit 6,8 DDD pro Frau zu verzeichnen war.

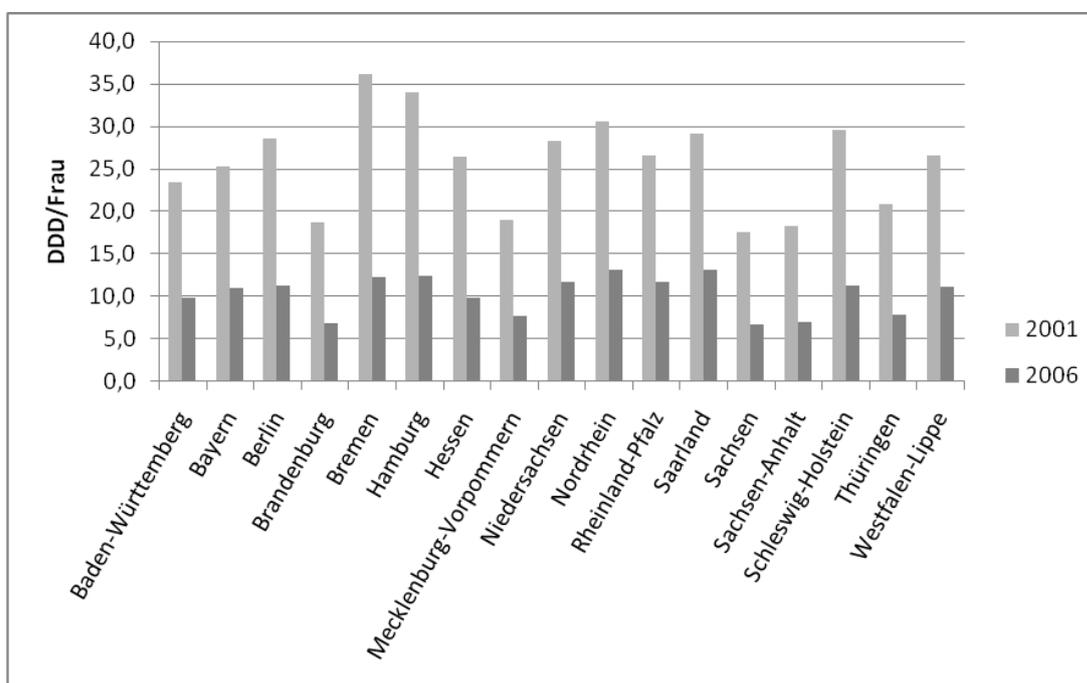


Abb. 3.14 HRT-Nutzung der Bundesländer. DDD pro Frau

---

### 3.4.4 GEMEINSAMER VERLAUF VON INZIDENZ UND HORMONNUTZUNG

---

Die folgenden Diagramme (Abb. 3.15 bis Abb. 3.28) zeigen den Verlauf von Brustkrebsinzidenz und Anwendung von Hormonersatztherapie in den einzelnen Bundesländern als rohe Raten. Es sind die verschriebenen Tagesdosen aller Hormonpräparate, von Östrogen- und Kombinationspräparaten in Tausend Tagesdosen dargestellt.

Ein starker Rückgang der Nutzung von Hormonersatztherapie ist in allen Bundesländern zu erkennen. Das Ausgangsniveau der Verschreibungshäufigkeit schwankt jedoch zwischen den einzelnen Bundesländern. In Bremen (Abb. 3.18) wurden 2001 36.100 Tagesdosen pro 100.000 Frauen verschrieben, während es im selben Jahr in Sachsen (Abb. 3.25) nur 17.600 Tagesdosen waren.

Auch die Brustkrebsinzidenz der einzelnen Länder variiert stark. Während in Bremen ein Spitzenwert von über 400 Brustkrebsfällen pro 100.000 Einwohnerinnen im Jahr 2003 erreicht wurde, liegt die Inzidenzrate in den ostdeutschen Bundesländern deutlich niedriger. In Sachsen beispielsweise erkrankten jedes Jahr um 200 Frauen an Brustkrebs.

In Bayern (Abb. 3.15) und Berlin (Abb. 3.16) zeigt sich ein leichter Anstieg der Brustkrebsinzidenz. In beiden Ländern sank die HRT-Nutzung bis 2006 um mehr als die Hälfte auf Werte um 11.000 Tagesdosen pro 100.000 Frauen.

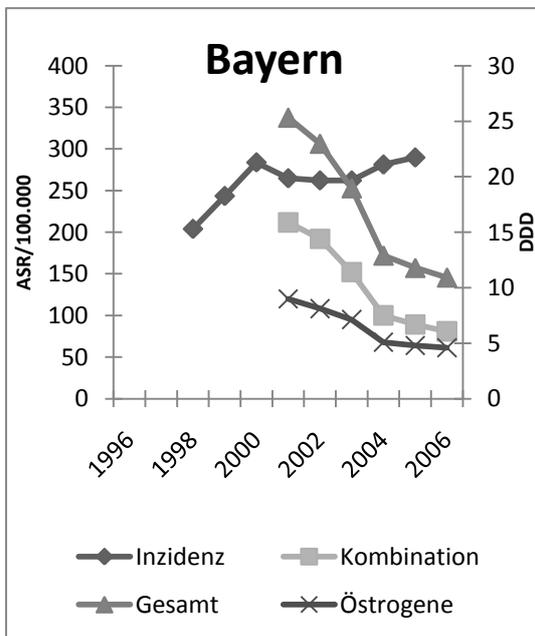


Abb. 3.15 Bayern

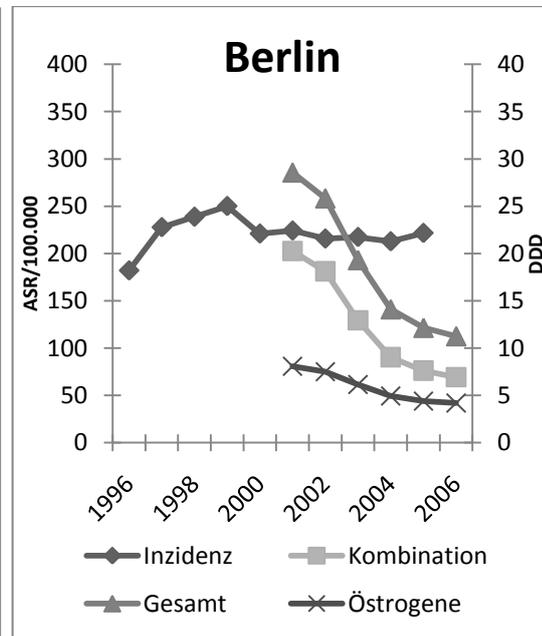


Abb. 3.16 Berlin

In Brandenburg (Abb. 3.17) stieg die Brustkrebsinzidenz bis 2002 kontinuierlich an. Seit 2002 zeigt sich ein leichter Rückgang. Bremen (Abb. 3.18) hatte 2002 die höchste Brustkrebsinzidenz von allen Ländern mit über 400 Fällen pro 100.000 Frauen.

In beiden Ländern zeigt sich ein starker Rückgang der Verschreibungshäufigkeit von Hormonpräparaten.

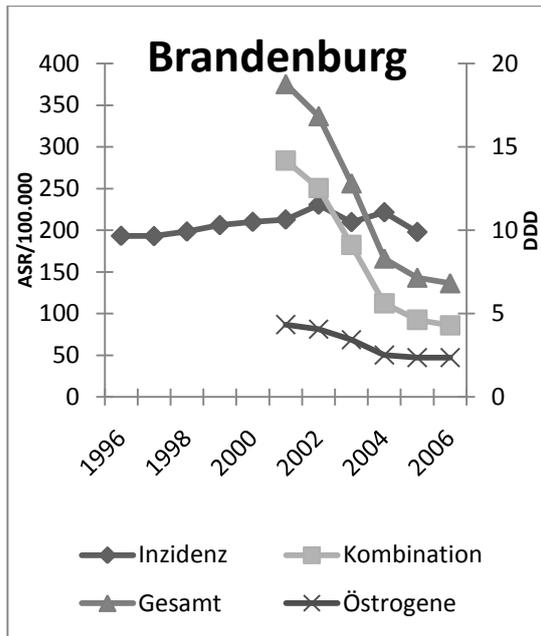


Abb. 3.17 Brandenburg

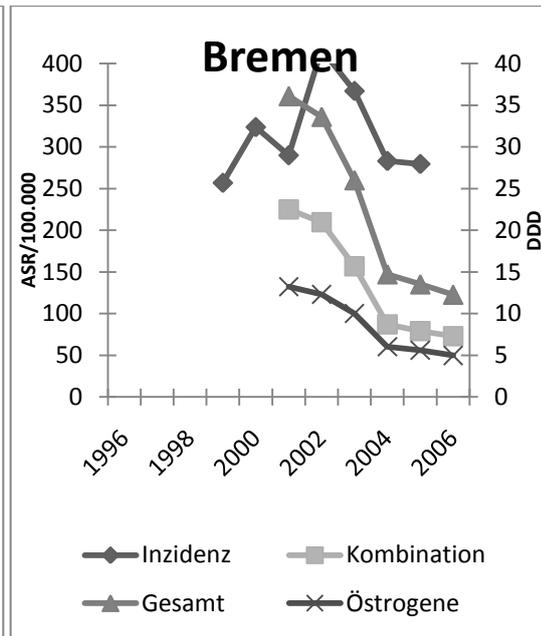


Abb. 3.18 Bremen

In Hamburg (Abb. 3.19) gab es 2002 einen Peak bei der Brustkrebshäufigkeit. Danach sank die Inzidenz deutlich ab. Auch die HRT-Nutzung zeigt einen starken Rückgang von 2001 nach 2006.

Die Trends in Mecklenburg-Vorpommern (Abb. 3.20) sind ähnlich; es zeigt sich aber eine deutlich niedrigere Brustkrebsinzidenz und HRT-Nutzung.

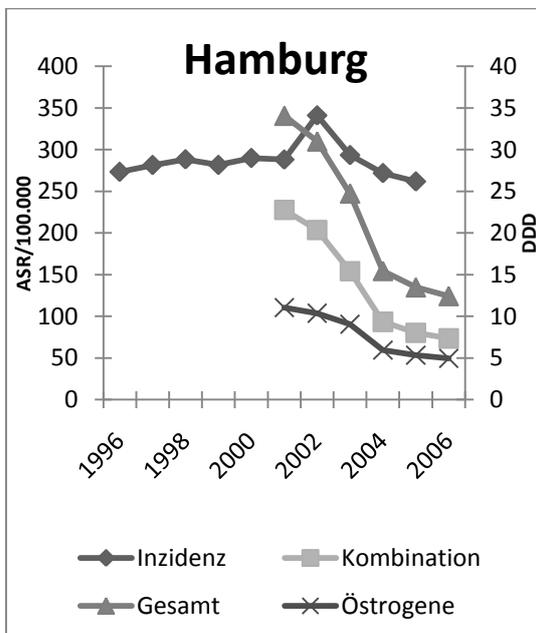


Abb. 3.19 Hamburg

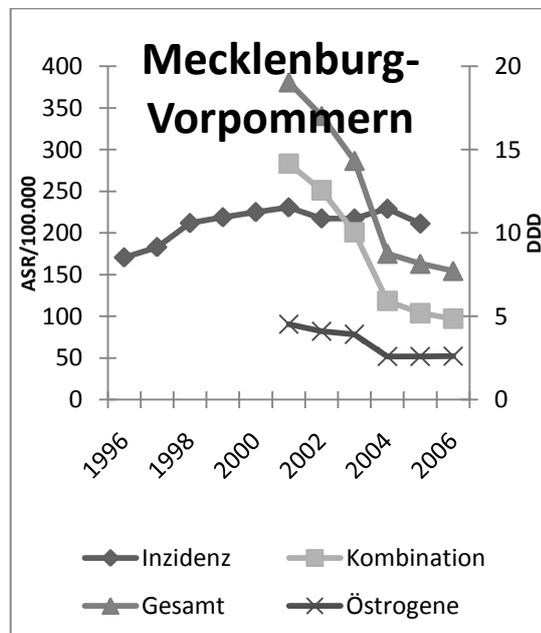


Abb. 3.20 Mecklenburg-Vorpommern

Auch in Niedersachsen (Abb. 3.21) und Nordrhein-Westfalen (Abb. 3.22) sank die HRT-Nutzung von 2001 nach 2006 deutlich ab. In NRW gab es ähnlich wie in Bremen und Hamburg einen Inzidenz-Peak im Jahr 2003. In Niedersachsen zeigt sich ein dezenter Rückgang der Brustkrebsinzidenz.

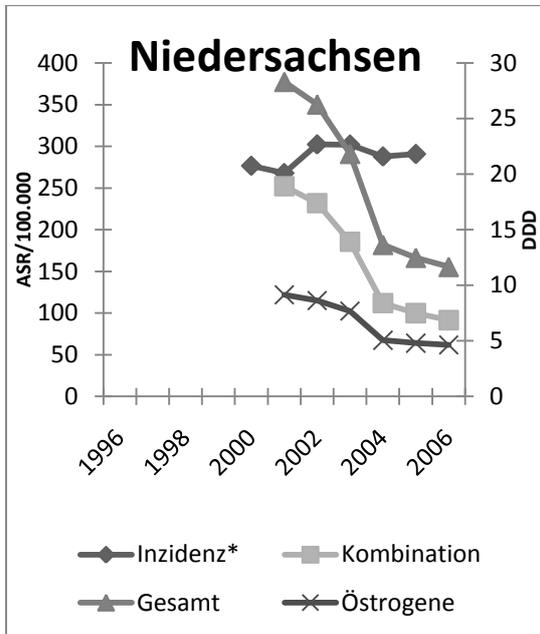


Abb. 3.21 Niedersachsen

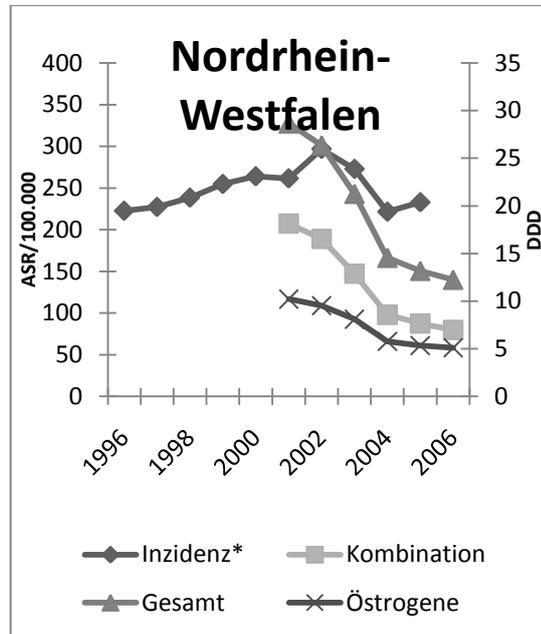


Abb. 3.22 Nordrhein-Westfalen

Auch in Rheinland-Pfalz (Abb. 3.23) und im Saarland (Abb. 3.24) zeigen sich ein starker Rückgang der HRT-Nutzung sowie ein Inzidenzrückgang seit 2002 in Rheinland-Pfalz beziehungsweise seit 2004 im Saarland.

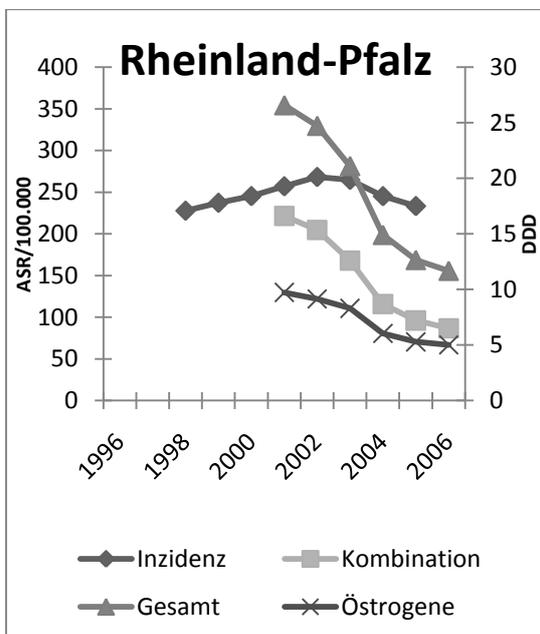


Abb. 3.23 Rheinland-Pfalz

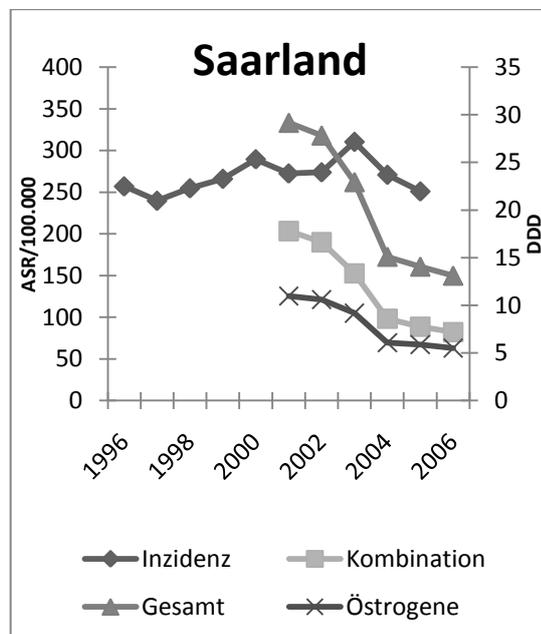


Abb. 3.24 Saarland

Sowohl in Sachsen (Abb. 3.25) als auch in Sachsen-Anhalt (Abb. 3.26) zeigen sich sehr niedrige Inzidenzraten seit Ende der 90er Jahre. Die Verschreibungshäufigkeit von Hormonpräparaten ging stark zurück, war aber bereits in 2001 mit unter 20.000 Tagesdosen pro 100.000 Frauen im Vergleich mit westdeutschen Bundesländern sehr niedrig.

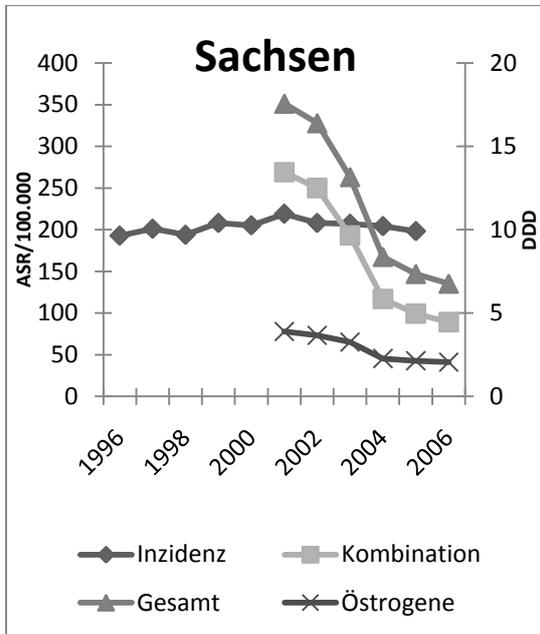


Abb. 3.25 Sachsen

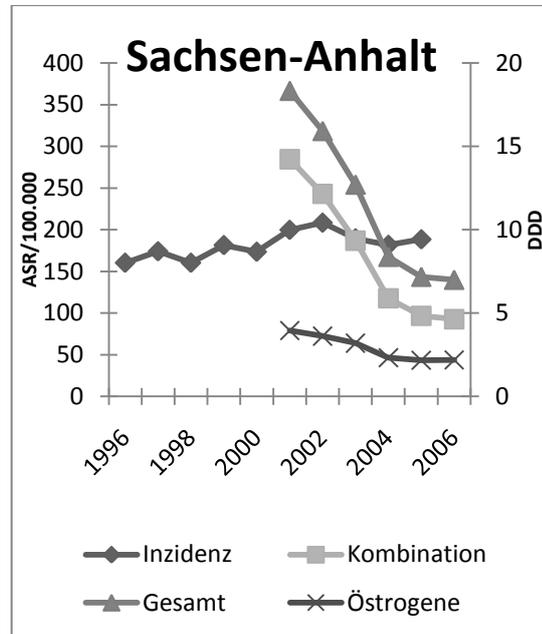


Abb. 3.26 Sachsen-Anhalt

In Schleswig-Holstein (Abb. 3.27) sinkt die Brustkrebsinzidenz seit 2003. Das Land hat mit durchschnittlich 350 Neuerkrankungen pro Jahr eine der höchsten Brustkrebsinzidenzen in ganz Deutschland. Dagegen ist die Brustkrebsinzidenz in Thüringen (Abb. 3.28) um 200 Fälle pro 100.000 Frauen bis 2004 konstant geblieben und danach leicht gesunken. Die HRT-Nutzung ist in beiden Ländern deutlich zurückgegangen.

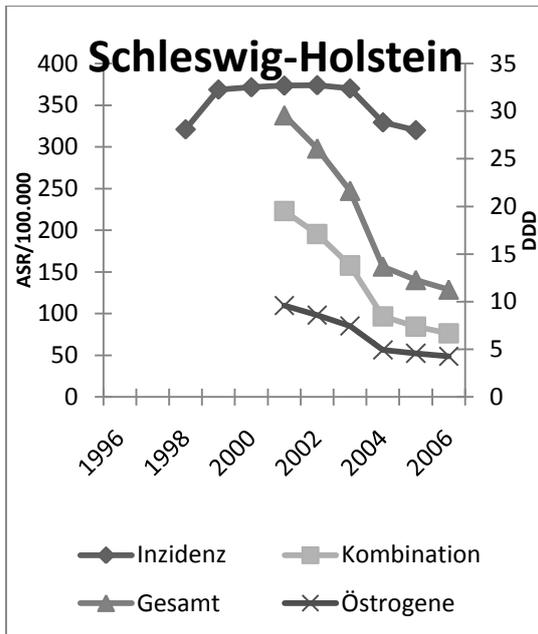


Abb. 3.27 Schleswig-Holstein

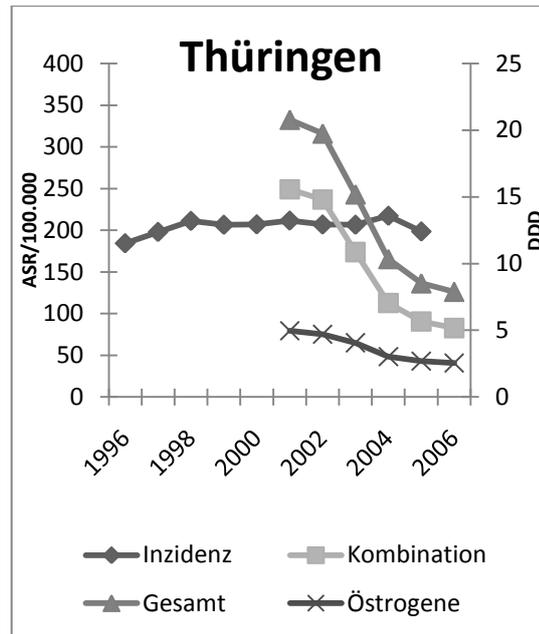


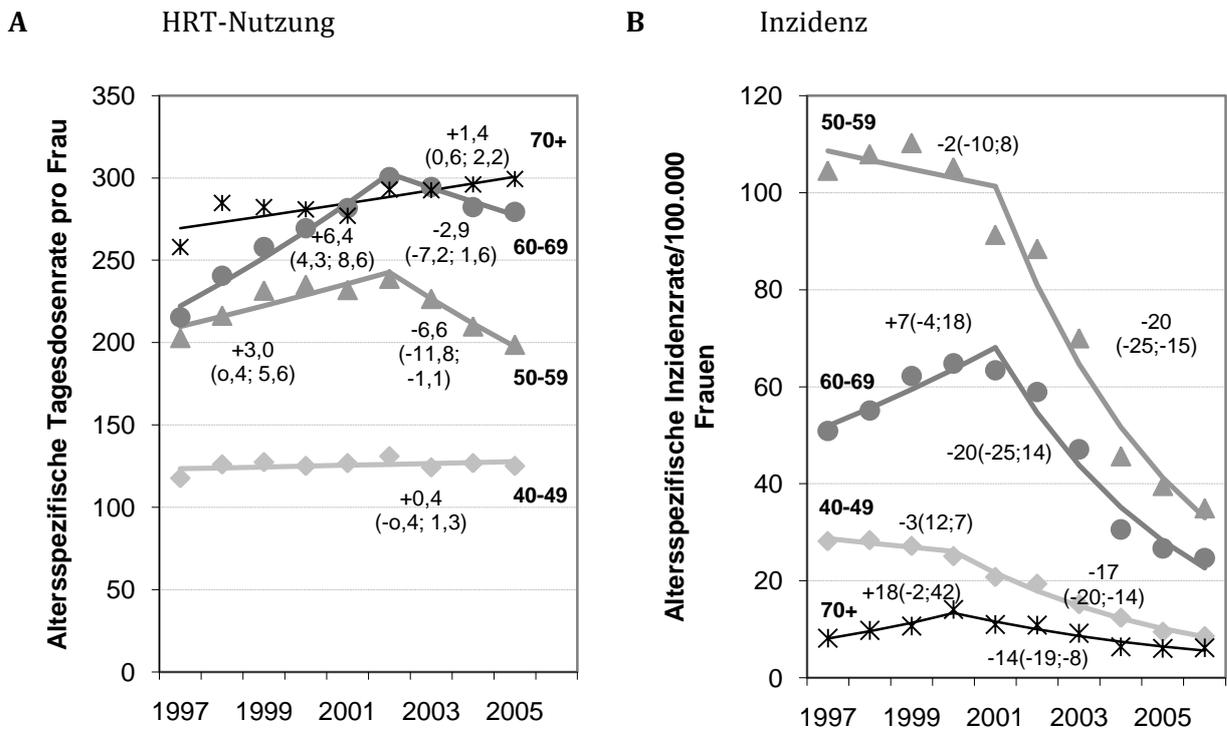
Abb. 3.28 Thüringen

### 3.5 TRENDANALYSEN

#### 3.5.1 DEUTSCHLAND

Die mittels Joinpoint durchgeführten Trendanalysen zeigen einen starken Rückgang der HRT-Nutzung in allen relevanten Altersgruppen seit 2001. Der stärkste Abfall wurde in den Altersgruppen 50-59 Jahre und 60-69 Jahre mit jeweils -20% pro Jahr beobachtet. Während der Gebrauch von Hormonpräparaten bei Frauen über 60 Jahre bis 2001 noch jährlich um 7% (18% bei über 70jährigen) angestiegen war, sank die Verschreibungshäufigkeit in den Altersgruppen 50-59 Jahre (-2%/Jahr) und 40-49 Jahre (-3%/Jahr) bereits seit Ende der 90er.

Die Regressionsanalyse der Brustkrebsinzidenzraten zeigt einen Rückgang der Brustkrebsinzidenz seit 2002 in den Altersgruppen 50-59 Jahre (jährlich -6,6%) und 60-69 Jahre (-2,9%). Bei über 70jährigen Frauen (+1,4%) und in der Altersgruppe 40-49 Jahre (+0,4%) stieg die Brustkrebsinzidenz über den Studienzeitraum leicht an.



**Abb.3.29** Altersspezifische Trends in HRT-Nutzung (A) und Inzidenz (B). Regressionsgeraden (joinpoint) mit jährlicher prozentualer Veränderung, in Klammern Konfidenzintervalle.

### 3.5.2 BUNDESLÄNDER

Die folgende Tabelle zeigt für alle Bundesländer die Trends in HRT-Nutzung und Brustkrebsinzidenz. Die größte jährliche Änderung mit -22% fand sich in Bremen. Dort war 2001 der Ausgangswert von 36,1 Tagesdosen pro Frau auch der höchste von allen Ländern. Die niedrigste Rate hatte Sachsen mit 16,8 Tagesdosen. In ganz Deutschland ging der Hormonverbrauch im Durchschnitt um 18,9% pro Jahr zurück. 2006 lag die HRT-Nutzung im Durchschnitt bei 9,1 Tagesdosen. In Bremen, Hamburg und im Saarland wurden noch am meisten Hormonpräparate verschrieben (>12 DDD/Frau), während in den ostdeutschen Ländern die HRT-Nutzung zum Teil auf unter 6,8 Tagesdosen pro Frau im Jahr 2006 gesunken ist.

Die Brustkrebsinzidenz sank in den meisten Bundesländern von 2002 nach 2005 jährlich um einige Prozent. Den stärksten Rückgang verzeichnete Bremen mit jährlich 10% weniger Brustkrebsfällen. In der Altersgruppe 50-69 Jahre waren es in Bremen sogar 13% weniger Neuerkrankungen pro Jahr. Einen leichten Anstieg der Brustkrebsinzidenz in allen

Altersgruppen hatten Bayern und Berlin zu verzeichnen (zum Ausschluss aus dem Deutschland-Pool siehe oben).

In ganz Deutschland ging die Brustkrebsinzidenz zurück. Das zeigt sich besonders deutlich in der Altersgruppe der 50-69jährigen Frauen. Auch Länder mit steigender oder gleichbleibender Inzidenz in allen Altersgruppen zeigen hier sinkende Raten. In Niedersachsen beispielsweise nahm die Brustkrebsinzidenz über alle Altersgruppen um 0,2% pro Jahr zu, während sie bei 50-69jährigen Frauen um 1,6% jährlich abnahm.

**Tabelle 3.3** HRT-Nutzungsraten in DDD pro Frau und altersstandardisierte Inzidenzraten (Europa). APC=annual percentage change (dt. jährliche prozentuale Änderung). CI=Confidence interval (dt. Konfidenzintervall). Bayern und Berlin wurden nicht im Deutschland-Pool berücksichtigt.

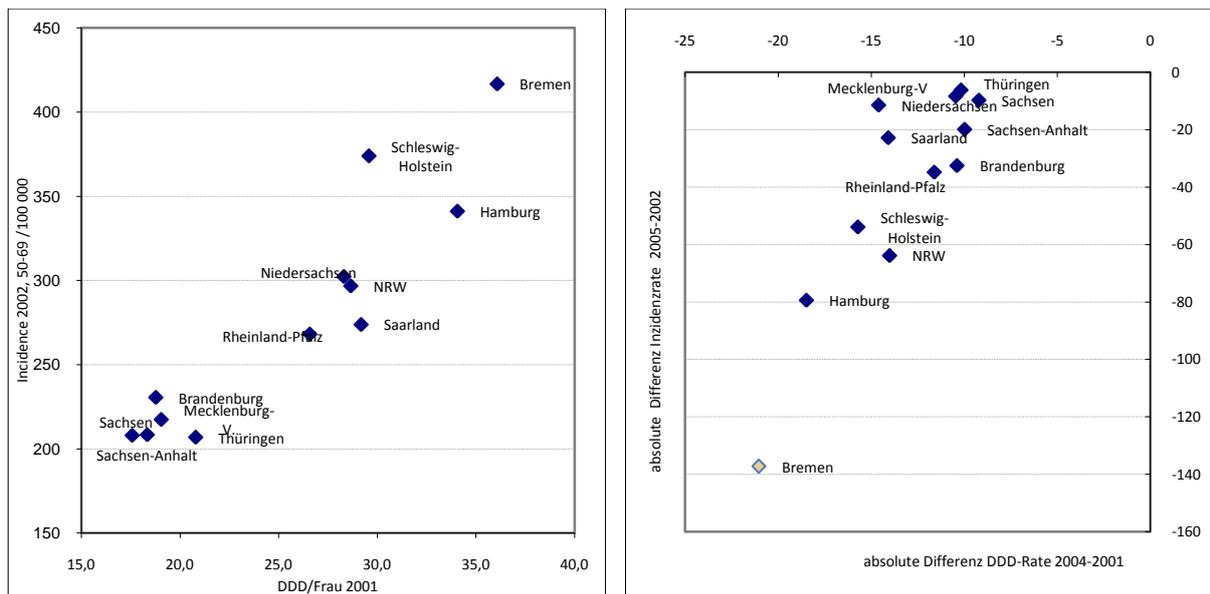
	HRT-Nutzung				Brustkrebsinzidenz							
	Alle Altersgruppen				Alle Altersgruppen				Altersgruppe 50-69 Jahre			
	2001	2006	APC %	95%CI	2002	2005	APC %	95%CI	2002	2005	APC %	95%CI
Bundesland	25,3	10,9	-17,1	[-22,1;-11,9]	105	113	2,6	[1,5;3,7]	262	290	3,8	[-0,3;8,0]
Bayern	2,8,6	11,3	-18,7	[-23,1;-14,0]	85	90	2,3	[0,9;3,6]	216	222	0,6	[-2,9;4,3]
Berlin	18,8	6,8	-20,6	[-26,4;-14,3]	92	87	-1,5	[-4,5;1,7]	231	198	-3,9	[-12,8;5,8]
Brandenburg	36,1	12,3	-22,0	[-29,3;-14,0]	144	107	-10,1	[-19,1;-0,1]	417	279	-13,6	[-24,8;-0,6]
Bremen	34,1	12,4	-20,4	[-26,3;-14,2]	122	102	-5,8	[-10,7;-0,6]	341	262	-8,4	[-15,2;-1,0]
Hamburg	19,0	7,7	-18,6	[-25,1;-11,6]	88	89	0,4	[-1,9;2,8]	217	211	-0,3	[-7,9;7,8]
Mecklenburg-Vorpommern	28,3	11,7	-18,4	[-24,6;-11,8]	111	112	0,2	[-2,2;2,5]	302	291	-1,6	[-4,9;1,7]
Niedersachsen: Weser-Ems	28,7	12,2	-17,4	[-22,4;-12,1]	118	95	-7,0	[-15,3;2,2]	297	233	-8,9	[-21,4;5,6]
Nordrhein-Westfalen: Münster	26,6	11,7	-16,9	[-21,1;-12,4]	100	96	-1,7	[-3,8;0,3]	268	233	-4,8	[-8,3;-1,2]
Rheinland-Pfalz	29,2	13,1	-16,9	[-22,7;-10,6]	111	102	-3,2	[-9,0;3,1]	274	251	-3,9	[-18,8;13,7]
Saarland	17,6	6,8	-19,6	[-25,2;-13,6]	85	84	-1,0	[-3,8;1,9]	208	198	-3,4	[-11,6;5,6]
Sachsen	18,3	7,0	-19,6	[-25,4;-13,4]	84	81	-0,3	[-3,4;2,9]	208	188	-1,6	[-3,2;0,1]
Sachsen-Anhalt	29,6	11,3	-19,4	[-24,9;-13,5]	143	129	-3,5	[-3,7;-3,4]	374	320	-5,7	[-11,2;0,2]
Schleswig-Holstein	20,8	7,9	-19,9	[-25,0;-14,4]	86	86	0,1	[-5,0;5,5]	207	198	-0,7	[-8,8;8,1]
Thüringen	22,2	9,1	-18,9	[-23,6;-13,6]	103	96	-2,5	[-6,8;2,0]	264	232	-4,7	[-8,7;-0,4]
Deutschland												

### 3.6 KORRELATIONSANALYSEN

In den folgenden Korrelationsanalysen wurde mit einer Latenzzeit von einem Jahr gerechnet, mit der sich Änderungen in der HRT-Nutzung auf die Brustkrebsinzidenz auswirken.

Abb. 3.30 zeigt die Brustkrebsrate 2002 in der Altersgruppe der 50-69jährigen aufgetragen gegen die Tagesdosen pro Frau 2001. Es wird deutlich, dass Länder mit niedriger HRT-Nutzung wie die neuen Bundesländer eine niedrige Brustkrebsinzidenz hatten. Das Land mit der höchsten Brustkrebsinzidenz 2002 hatte 2001 den höchsten Tagesdosenverbrauch. Insgesamt lässt sich erkennen, je höher die Hormontherapie-Nutzung der Länder war, umso höher war auch die Brustkrebsinzidenz.

Daneben in Abb. 3.31 sind die absoluten Differenzen von Tagesdosen und Brustkrebsinzidenz von 2001 nach 2004 bzw. 2002 nach 2005 dargestellt. In Bremen wurden 2004 viel weniger Hormonpräparate verschrieben und 2005 erkrankten im Alter zwischen 50 und 69 Jahren 137 Frauen weniger an Brustkrebs. In den Ländern, in denen die HRT-Nutzung 2001 bereits niedrig war, wurde die Verschreibungshäufigkeit in einem geringeren Umfang reduziert und kleinere Effekte auf die Brustkrebsinzidenz erzielt.



**A**  $r=0.92, p<0.01$

**B**  $r=0.87, p<0.01$

Die folgende Tabelle zeigt die Korrelationskoeffizienten und p-Werte von Gesamthormonverbrauch und Brustkrebsinzidenz. Der Hormonverbrauch 2001 korreliert sehr stark mit der Inzidenz von 2002 ( $r=0,922$ ;  $p=0,000$ ). Auch in den folgenden Jahren liegt der Korrelationskoeffizient über 0,7, wenn von einer Latenzzeit von einem Jahr ausgegangen wird.

**Tab. 3.4** Korrelation und p-Werte von HRT-Nutzung (HGES) und Inzidenz(I50). SPSS

Hormone	Inzidenz	2001	2002	2003	2004	2005
<b>2001</b>	Korrelation nach Pearson	0,751	0,922	0,893	0,758	0,807
	<i>Signifikanz (2-seitig)</i>	<i>0,005</i>	<i>0,000</i>	<i>0,000</i>	<i>0,004</i>	<i>0,002</i>
<b>2002</b>	Korrelation nach Pearson		0,896	0,878	0,739	0,782
	<i>Signifikanz (2-seitig)</i>		<i>0,000</i>	<i>0,000</i>	<i>0,006</i>	<i>0,003</i>
<b>2003</b>	Korrelation nach Pearson			0,888	0,768	0,811
	<i>Signifikanz (2-seitig)</i>			<i>0,000</i>	<i>0,004</i>	<i>0,001</i>
<b>2004</b>	Korrelation nach Pearson				0,695	0,739
	<i>Signifikanz (2-seitig)</i>				<i>0,012</i>	<i>0,006</i>
<b>2005</b>	Korrelation nach Pearson					0,768
	<i>Signifikanz (2-seitig)</i>					<i>0,004</i>

Auch wenn ein direkter unmittelbarer kausaler Zusammenhang zwischen aktueller HRT-Nutzung und Brustkrebssterblichkeit unwahrscheinlich scheint, werden im Folgenden die Korrelationen der Brustkrebs-Mortalität präsentiert (Tab. 3.5). Insgesamt ist festzustellen, dass die Korrelation von Mortalität und HRT-Nutzung sehr hoch ist. Stärkste Zusammenhänge ergeben sich mit dem gleiche oder folgenden Jahr.

**Tab. 3.5** Korrelation und p-Werte von HRT-Nutzung (HGES) und Mortalität (M). SPSS

Hormone	Mortalität	2001	2002	2003	2004	2005	2006
<b>2001</b>	Korrelation nach Pearson	0,857	0,939	0,798	0,718	0,636	0,889
	<i>Signifikanz (2-seitig)</i>	<i>0,000</i>	<i>0,000</i>	<i>0,002</i>	<i>0,009</i>	<i>0,026</i>	<i>0,000</i>
<b>2002</b>	Korrelation nach Pearson		0,934	0,773	0,722	0,615	0,897
	<i>Signifikanz (2-seitig)</i>		<i>0,000</i>	<i>0,003</i>	<i>0,008</i>	<i>0,033</i>	<i>0,000</i>
<b>2003</b>	Korrelation nach Pearson			0,825	0,772	0,681	0,934
	<i>Signifikanz (2-seitig)</i>			<i>0,001</i>	<i>0,003</i>	<i>0,015</i>	<i>0,000</i>
<b>2004</b>	Korrelation nach Pearson				0,832	0,740	0,952
	<i>Signifikanz (2-seitig)</i>				<i>0,001</i>	<i>0,006</i>	<i>0,000</i>
<b>2005</b>	Korrelation nach Pearson					0,723	0,956
	<i>Signifikanz (2-seitig)</i>					<i>,008</i>	<i>,000</i>

---

## 4 DISKUSSION

---

### 4.1 DATENQUELLEN

---

#### 4.1.1 INZIDENZ

---

Die Erhebung der Inzidenzdaten erfolgte über die Krebsregister der jeweiligen Bundesländer. Krebsregister sind für epidemiologische Studien übliche Datenquellen. In den USA werteten Ravdin et al. Krebsregisterdaten aus[47]. Auch Jemal et al. verwandten Daten aus amerikanischen Krebsregistern[23]. In Deutschland sind die einzelnen Krebsregister unterschiedlich weit entwickelt. Die Vollständigkeit der Krebsregistrierung variiert zwischen den Bundesländern. Für alle Krebsarten insgesamt wiesen 2004 lediglich sechs Krebsregister einen Erfassungsgrad von über 90% auf[17]. Bei Brustkrebs dagegen findet sich laut Robert-Koch-Institut für viele Krebsregister seit mehreren Jahren eine sehr hohe Vollständigkeit, die auf eine große Motivation der deutschen Gynäkologen schließen lässt. Aufgrund einer zu geringen Vollständigkeit in insbesondere den ersten Jahren des Studienzeitraums wurden Bayern und Berlin für die zeitlichen Betrachtungen ausgeschlossen. Daten aus Baden-Württemberg und Hessen konnten ebenfalls nicht berücksichtigt werden, da sich diese Krebsregister noch im Aufbau befinden und keine Daten an uns übermittelt wurden.

Tab. 4.1 zeigt, dass die Vollständigkeit der Krebsregistrierung eher zunimmt als abfällt. Dieser Umstand ist insofern von Bedeutung, da es damit eher unwahrscheinlich wird, dass der beobachtete Inzidenzrückgang durch eine verminderte Vollständigkeit bei der Brustkrebsregistrierung bedingt ist. Insgesamt können wir damit von einer validen und aussagekräftigen Datenbasis für die Darstellung der Brustkrebsinzidenz in Deutschland ausgehen.

**Tab. 4.1** Erfassungsgrad der Krebsregister für Brustkrebs. Angaben in Prozent. In Nordrhein-Westfalen wurde der Regierungsbezirk Münster erfasst, in Niedersachsen der Regierungsbezirk Weser-Ems.(Quelle: Robert-Koch-Institut)

Datenquelle	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2004 Krebs gesamt
KR Baden-Württemberg	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
KR Bayern	<70	<70	<70	80-90	80-90	<b>90-95</b>	<90
KR Berlin	80-90	80-90	80-90	80-90	70-80	80-90	<90
KR Brandenburg	<b>90-95</b>	<b>90-95</b>	<b>90-95</b>	<b>90-95</b>	<b>90-95</b>	>95	<90
KR Bremen	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>90
KR Hamburg	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>90
KR Hessen	∅	∅	∅	∅	∅	<70	<90
KR Mecklenburg- Vorpommern	>95	>95	>95	>95	>95	>95	<90
KR Niedersachsen	<b>90-95</b>	<b>90-95</b>	<b>90-95</b>	>95	>95	>95	>90
KR Nordrhein-Westfalen	<b>90-95</b>	<b>90-95</b>	<b>90-95</b>	>95	>95	>95	>90
KR Rheinland-Pfalz	<b>90-95</b>	<b>90-95</b>	<b>90-95</b>	<b>90-95</b>	<b>90-95</b>	<b>90-95</b>	<90
KR Saarland	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>90
KR Sachsen	>95	>95	>95	>95	>95	>95	<90
KR Sachsen-Anhalt	80-90	80-90	80-90	80-90	<b>90-95</b>	<b>90-95</b>	<90
KR Schleswig-Holstein	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>90
KR Thüringen	<b>90-95</b>	<b>90-95</b>	<b>90-95</b>	>95	>95	>95	<90

Zusammenfassend können die deutschen Krebsregister unter Berücksichtigung der Erfassungsgrade als eine valide und belastungsfähige Datenquelle für unsere Untersuchung betrachtet werden. Die Beurteilung des Inzidenzverlaufs für Brustkrebs scheint uns gegeben.

---

#### 4.1.2 MORTALITÄT

---

Das statistische Bundesamt als Datenquelle für die Brustkrebsmortalität ist eine seit Jahren etablierte Einrichtung für die Auswertung der Todesursachenstatistik. Die Registrierung erfolgt über die Bundesländer. In Deutschland muss bei jedem Todesfall von einem Arzt eine Todesbescheinigung ausgefüllt werden, die vom jeweiligen Bundesland gestellt wird. Im Kern unterscheiden sich die Formulare der einzelnen Länder jedoch nicht, da sie sich an das von der WHO empfohlene Muster halten. Auf diese Weise erfolgt eine international anerkannte standardisierte Todesursachenerfassung, sodass auch für die Mortalität von einer validen Verlaufsbeurteilung auszugehen ist [49].

---

#### 4.1.3 HORMONNUTZUNG

---

Die Datengewinnung zur Verschreibungshäufigkeit von Hormonpräparaten erfolgte über und in direkter Kooperation mit dem Wissenschaftliche Institut der Ortskrankenkassen (WIdO). Seit über 30 Jahren werden hier Daten für Politik, Wirtschaft und Gesundheitssystem erhoben und ausgewertet. Das WIdO greift dabei auf Patientendaten aller gesetzlichen Krankenversicherungen Deutschlands zurück. Das entspricht einem für diese Arbeit relevantem

Stichprobenumfang von 37 Millionen gesetzlich krankenversicherten Frauen. Somit kann auch hier von einer validen und belastungsfähigen Datenquelle ausgegangen werden.

---

## 4.2 ERGEBNISSE

---

---

### 4.2.1 BRUSTKREBSINZIDENZ

---

In Deutschland sinkt seit 2002 die Brustkrebsinzidenz. Für alle Altersgruppen sank die altersstandardisierte Inzidenzrate von 102,6 Fällen/100.000 Frauen in 2002 auf 95,7 Fälle/100.000 in 2005. Das entspricht einem relativen Rückgang von 6,8% über diesen Zeitraum. In der Gruppe der 50-69jährigen Frauen fiel der Inzidenzabfall von 2002 nach 2005 mit 12,8% noch deutlicher aus. Bei den Frauen bis 45 Jahre blieb die Brustkrebsinzidenz nahezu konstant.

Ähnliche Trends der Brustkrebsinzidenz wurden im vergleichbaren Zeitraum weltweit gefunden. Vor allem in den USA wurden viele Studien durchgeführt. Die Auswertung des SEER-Programms (Surveillance, Epidemiology and End Results), an dem mehrere US-amerikanische Krebsregister teilnahmen, ergab einen Abfall der Brustkrebsinzidenz um 11,8% von 2001 nach 2004 bei 50-69jährigen Frauen [47]. Auch in der Studie von Clarke et al., bei der eine nordkalifornische Versichertenstichprobe untersucht wurde, sank von 2001 bis 2003 die Brustkrebsinzidenz bei Frauen zwischen 50 und 74 Jahre um 11% [11]. Die Centers for Disease Control (CDC) berechneten mit 6,1% den stärksten Inzidenzabfall in den USA zwischen 2002 und 2003. Sie konnten in ihrer Studie durch Mitarbeit von 36 regionalen Krebsregistern und fünf SEER-Krebsregistern einen Bevölkerungsanteil von 68% abdecken [8]. Dabei wurde auch eine relativ konstante Brustkrebsinzidenz bei Frauen unter 50 Jahren festgestellt (bis 39 Jahre +0,8%; 40-49 Jahre -0,3% pro Jahr). Außerdem fanden Keegan et al. in San Francisco von 2001 bis 2004 einen jährlichen Rückgang der Brustkrebsinzidenz von 4,4% [28], was vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Studie ist (-4,7%/Jahr bei 50-69jährigen Frauen).

Insgesamt stimmen die für Deutschland ermittelten Verlaufsdaten für die Brustkrebsinzidenz gut mit den Angaben in der weltweiten Fachliteratur überein. Dies ist ein erster Hinweis dafür, dass der Inzidenzabfall kein durchaus mögliches Artefakt ist, sondern einen echten Inzidenzrückgang darstellt.

Der Rückgang einer altersstandardisierten Krebsinzidenz kann prinzipiell unterschiedliche Ursachen haben. Diese möglichen Ursachen werden im Folgenden diskutiert.

---

## 4.2.2 MÖGLICHE URSACHEN FÜR DEN INZIDENZRÜCKGANG

---

In unserer Studie stellen wir einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Brustkrebsinzidenz und der Nutzung von Hormonersatztherapie fest. Bevor wir einen möglichen kausalen Zusammenhang herstellen, sollen zunächst andere Ursachen, die einen Inzidenzrückgang bewirken könnten, diskutiert werden.

---

### 4.2.2.1 RISIKOFAKTOREN

---

Ein möglicher Grund für den Rückgang der Brustkrebsinzidenz könnte eine verminderte Prävalenz von Risikofaktoren sein.

*Alkohol.* Mit einem pro-Kopf-Konsum von 10,1 Litern pro Jahr gehört Deutschland zu den Ländern mit dem höchsten Alkoholkonsum weltweit. Seit 1970 ist das Niveau des Alkoholkonsums jedoch weitgehend unverändert [43]. Somit ist es sehr unwahrscheinlich, dass eine Abnahme des Alkoholkonsums bei deutschen Frauen zu einem Rückgang der Brustkrebsinzidenz geführt hat. Laut einer Studie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung trinken junge Frauen sogar deutlich mehr Alkohol als vor einigen Jahren (29,3g pro Woche in 2001 vs. 39,2g pro Woche in 2004) [6]. Außerdem wird nach einer infas-Umfrage in Sachsen am häufigsten Alkohol konsumiert [22]. Demnach müsste dort die Brustkrebsinzidenz höher sein als in den übrigen Ländern. Sachsen gehört aber zu den Ländern mit besonders niedriger Brustkrebsinzidenz. Das Konsumverhalten deutscher Frauen hat somit einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Brustkrebsinzidenz.

*Frühe Menarche.* Um die Brustkrebsinzidenz positiv zu beeinflussen, müsste das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der ersten Regelblutung steigen. Die Trends sind aber bereits seit Mitte des 19. Jahrhunderts gegenläufig: Das durchschnittliche Menarchealter sank in Deutschland von 16,6 Jahren 1860 auf 11,5 Jahre 2004 [32, 33]. Damit kann eine Veränderung des Menarchealters als Ursache für den Inzidenzrückgang ausgeschlossen werden.

*Späte Menopause.* Neben der steten Verfrühung des Menarchealters lässt sich langfristig ein späteres Einsetzen der letzten Regelblutung (Menopause) feststellen. Lauritzen fand eine Verschiebung des Menopausenalters vom 19. ins 20. Jahrhundert um 4 Jahre nach hinten. Heute liegt das durchschnittliche Alter bei 51,5 Jahren [27, 32, 37]. Damit wirkt sich die Epidemiologie dieses Risikofaktors eher negativ auf die Brustkrebsinzidenz aus und kann den Inzidenzrückgang nicht bewirkt haben.

*Hohes Alter bei erster Geburt.* In Deutschland steigt seit über 50 Jahren das Alter der Erstgebährenden. Dabei waren die Frauen in der Bundesrepublik bei der Geburt ihres ersten Kindes im Durchschnitt älter als die ostdeutschen Frauen. 1970 lag in der DDR das

Erstgebährendenalter bei 21,9 Jahren, im Bundesgebiet bei 24,3 Jahren. Während in den westdeutschen Ländern das Alter der Frauen bei ihrer ersten Geburt kontinuierlich über 27 Jahre 1991 auf 29 Jahre im Jahr 2000 anstieg, blieb das Erstgebährendenalter in der DDR bis zur Wende niedrig: durchschnittlich 21,6 Jahre 1980 und 22,9 Jahre 1989. Mit der Wende setzte ein zeitliches Aufschieben der Mutterschaft ein. Bereits 1991 lag das Durchschnittsalter der Erstgebährenden in den ostdeutschen Bundesländern bei 24,9 Jahren und 2000 hatte es sich mit 28,4 Jahren fast an das Niveau der westdeutschen Bundesländer angeglichen. Heute bekommen in Gesamtdeutschland Frauen im Mittel mit etwa 30 Jahren ihr erstes Kind [12].

Durch den kontinuierlichen Anstieg des Erstgebährendenalters kommt dieses nicht in Betracht, den Inzidenzrückgang verursacht zu haben. Die bis zur Wende niedrigen Zahlen in Ostdeutschland könnten allerdings zur im Vergleich zu den westdeutschen Bundesländern niedrigeren Brustkrebsrate in den ostdeutschen Bundesländern beigetragen haben.

*Kinderlosigkeit/Multipara.* Nach einer Sondererhebung des statistischen Bundesamtes 2006 liegt der Anteil kinderloser Frauen zwischen 16 und 75 Jahren in Deutschland derzeit bei 34%. Von den Müttern dieser Altersgruppe bekamen 22% drei oder mehr Kinder. In der Studie zeigt sich, dass ältere Frauen seltener kinderlos sind und häufiger Multiparität aufweisen als jüngere Frauen. Nur 14% der 65-75jährigen deutschen Frauen sind kinderlos; von den Familien mit Kindern waren etwa ein Drittel kinderreich. Bei den Frauen der Altersgruppe 45-54 Jahre zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen Ost- und Westdeutschland. In der DDR wurden Single-Dasein und kinderlose Ehen abgelehnt, so dass in dieser Altersgruppe nur 7% der Frauen kinderlos sind. Dagegen sind in der Bundesrepublik 21% der 45-54jährigen kinderlos. Bei Frauen im Alter zwischen 16 und 34 Jahren, die größtenteils nach der Wende Kinder bekommen haben, zeigen sich nur noch zu vernachlässigende Unterschiede zwischen Ost und West. Etwa die Hälfte der Frauen zwischen 25 und 34 Jahren ist kinderlos, die andere Hälfte tendiert zur ein- oder zweifachen Mutterschaft. Nur noch 14% der Mütter haben drei oder mehr Kinder. Die Geburtenziffer in Deutschland liegt seit einigen Jahren um 1,3 Kinder pro Frau, bis 1970 waren es noch mehr als 2 Kinder pro Frau [12].

Die zunehmende Kinderlosigkeit in Deutschland und der Trend weg von der Großfamilie sollten bei Frauen unter 60 Jahren eher zu einem Anstieg der Brustkrebsinzidenz führen. Daher kann diese Veränderung in der Prävalenz von Kinderlosigkeit und Multipara als nicht Auslöser für den Inzidenzabfall angesehen werden. Jedoch bietet der niedrige Prozentsatz von kinderlosen ostdeutschen Frauen eine weitere Möglichkeit, die regionalen Inzidenzunterschiede in Deutschland zu erklären.

*Stillen.* Das Stillverhalten deutscher Mütter hat sich in den letzten Jahren etwas verbessert. Während 1997 nach einer Studie des Gesundheitsministeriums nur 10% der Frauen 6 Monate lang stillten, waren es 2007 in Bayern etwa 25% der Mütter [5]. Diese positive Entwicklung ereignete sich zeitlich aber zu spät, um den Inzidenzrückgang herbeigeführt haben zu können.

*Adipositas.* In Deutschland gibt es immer mehr übergewichtige Menschen. Von den Frauen sind etwa 50% adipös. Das stellten Mensink et al. vom Robert-Koch-Institut in einer Studie fest, die sich mit Übergewicht in Deutschland von 1984 bis 2003 befasste [42]. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) ist über die Jahre immer weiter angestiegen. 2005 lag der BMI bei Frauen in Deutschland bei durchschnittlich 24,8, das heißt knapp unter der Grenze zum Übergewicht (>25). Aufgrund dieser Entwicklung erscheint es äußerst unwahrscheinlich, dass der Inzidenzrückgang durch ein neues Ernährungsbewusstsein deutscher Frauen ausgelöst worden ist.

Zusammenfassend bietet keiner der bekannten Risikofaktoren einen Prävalenztrend, der den Inzidenzabfall hinreichend erklären kann.

#### 4.2.2.2 MAMMOGRAPHIE-SCREENING

---

Eine bekannte Ursache, die sich in Populationen auf die Brustkrebsinzidenz auswirkt, ist die Brustkrebsfrüherkennung durch flächendeckendes Mammographie-Screening. Schwedische Wissenschaftler fanden heraus, dass systematisches Mammographie-Screening initial zu einem starken Anstieg der Brustkrebsinzidenz führt. Danach fällt die Inzidenz wieder auf ein Plateau ab, das höher als die Inzidenz vor Einführung des Screenings ist. Es werden kurz nach der Einführung des Screening vermehrt kleine Tumoren entdeckt, die klinisch noch nicht auffällig gewesen waren. Damit werden Diagnosen nach vorne gezogen, die Inzidenz steigt. In der Folge „fehlen“ die zu vor vermehrte entdeckten Tumoren, die Inzidenz fällt. Außerdem sinkt das Alter der Frauen bei Erstdiagnose [24, 53]. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde in den USA von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht, ob durch den Rückgang der Teilnahmequoten am Screening-Programm den Rückgang der Brustkrebsinzidenz zu erklären sei. Die Datenerhebungen ergaben, dass der Anteil der am Screening teilnehmenden Frauen von 2000 bis 2005 nur um 2% gesunken ist [8]. Diese Zahl reicht nicht aus, um allein den Rückgang der Brustkrebsinzidenz in den USA zu erklären [2]. Für Deutschland dürften diese Überlegungen nicht zutreffen, da das systematische Mammographie-Screening erst seit 2005 bundesweit eingeführt wurde. Daher müsste die Inzidenz eher ansteigen, vor allem in der Altersgruppe 50-69 Jahre, wenn man davon ausgeht, dass das Interesse an Früherkennung durch das Screening bereits vor der Einführung stark ansteigt.

Ein weiterer Grund für das Sinken der Brustkrebsrate in Deutschland könnte eine nachlassende Registrierung seitens der Krebsregister sein. Dagegen sprechen ansteigende Trends bei über 70jährigen Frauen und konstante Inzidenzraten bei Frauen unter 50 Jahren. Außerdem wurden in die Analysen der Brustkrebsinzidenz nur Krebsregister mit einem Erfassungsgrad über 90% einbezogen. Wie oben bereits erörtert, handelt es sich bei den Krebsregistern um valide und belastungsfähige Datenquellen. Es ist eher unwahrscheinlich, dass nachlassende Krebsregistrierung zu einem Inzidenzrückgang geführt hat.

Die oben genannten Gründe sind wenig plausibel, allein oder gemeinsam den Inzidenzabfall in Deutschland verursacht zu haben. Durch die erhöhte Prävalenz von Risikofaktoren, die Einführung des Mammographie-Screenings und durch die konsequente Weiterentwicklung der Krebsregister hätte die Brustkrebsinzidenz in den letzten Jahren eher steigen sollen.

So bleibt als einzige plausible Erklärung für den Inzidenzabfall der Rückgang der Hormontherapienutzung. Bevor dieser Zusammenhang hergestellt werden kann, sollen zunächst die Inzidenzunterschiede und die differierende HRT-Nutzung in den Bundesländern diskutiert werden.

---

#### 4.2.3 INZIDENZ IN DEN BUNDESLÄNDERN

---

Zwischen den einzelnen deutschen Bundesländern schwankte und schwankt die Brustkrebsinzidenz erheblich. 2002 fand sich die höchste Brustkrebsinzidenz in Bremen mit 144 Fällen pro 100.000 Frauen (EASR). Die niedrigste Inzidenz zeigte Sachsen-Anhalt mit 84 Fällen/100.000 (EASR). Noch deutlicher zeigten sich die Unterschiede zwischen einzelnen Regionen Deutschlands in der Altersgruppe der 50 bis 69jährigen Frauen. In Norddeutschland (Hamburg, Bremen, Schleswig-Holstein) lag in dieser Gruppe die Inzidenz im Durchschnitt bei 377/100.000 (EASR) während in Ostdeutschland (Sachsen, Sachsen-Anhalt, Mecklenburg-Vorpommern, Thüringen, Brandenburg) lediglich 214 von 100.000 Frauen im Alter von 50-69 Jahren an Brustkrebs erkrankten. 2005 waren die Unterschiede etwas geringer (287 Fälle in Norddeutschland vs. 198 Fälle in Ostdeutschland). In diese Studie wurden alle Krebsregister eingeschlossen, die einen Erfassungsgrad von über 90% vorweisen konnten. Durch die daraus möglichen 10% Variationsbreite sind diese großen Differenzen jedoch nicht erklärbar. Außerdem finden sich kaum vergleichbare regionale Unterschiede bei anderen Krebserkrankungen. Im Bericht zu Krebs in Deutschland 2004 zeigt sich bei Krebserkrankungen, die einen vergleichbar hohen Erfassungsgrad haben wie Brustkrebs, ein gemischtes Bild. Bei Gebärmuttertumoren lag Sachsen 2004 an der Spitze mit einer ASR von 20,0 Fällen/100.000 Frauen, während im selben Jahr in Rheinland-Pfalz nur 16,9 Fälle/100.000 Frauen registriert

wurden. Frauen in Ostdeutschland erkrankten 2004 seltener an Lungenkrebs (ASR z.B. Thüringen 14,3/100.000 und Hamburg 31,3/100.000). Für Bauchspeicheldrüsenkrebs bei Frauen wurden trotz eines Erfassungsgrades unter 90% in den ostdeutschen Bundesländern mehr Fälle registriert als in den Krebsregistern mit hohem Erfassungsgrad (ASR z.B. Brandenburg 9,3/100.000 und Saarland 8,4/100.000). Trotz geringen Erfassungsgrades erkrankten Frauen in Thüringen, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Sachsen häufiger an Nieren- und Tumoren der ableitenden Harnwege [17]. Aufgrund dieser Daten erscheint eine insgesamt schlechtere Registrierung in den ostdeutschen Bundesländern als Grund für die dort niedrigere Brustkrebsinzidenz wenig plausibel. In Schleswig-Holstein und Bremen kann die Inzidenz höher sein als in anderen Bundesländern, weil in diesen Bundesländern seit 2003 etablierte Früherkennungsprogramme [39, 45] laufen, während das bundesweite Screening-Programm erst im April 2005 zunächst schrittweise gestartet wurde [4, 40]. Auf der anderen Seite jedoch sollten gerade nach der ersten Screening-Runde in 2005 mehr Brustkrebsfälle aufgedeckt worden sein und in ganz Deutschland die Inzidenz im Vergleich zu 2002 höher sein.

---

#### 4.2.4 HRT-NUTZUNG DEUTSCHLAND

---

Seit 1999 ist die Gesamt-HRT-Nutzung in Deutschland stark zurückgegangen. Bis 2002 erfolgte dieser Rückgang zunächst langsam; die Verschreibung von fixen Kombinationspräparaten stieg sogar noch leicht an. Seit 2002 sinken die Zahlen bei allen Präparaten. Die gesamte HRT-Nutzung sank innerhalb von 6 Jahren von 25,2 DDD pro Frau im Jahr 1999 auf 9,1 DDD pro Frau im Jahr 2006. Das bedeutet, dass 1999 jede 14. Frau (7%) in Deutschland von einer Hormontherapie Gebrauch gemacht hat. Bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren nahm sogar jede 5. Frau (20%) Hormonpräparate ein. 2006 war es in allen Altersgruppen nur noch jede 40. Frau (2,5%); in der Altersgruppe von 50 bis 69 Jahre nahm jede 10. Frau (10%) noch Hormonpräparate ein. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Heitmann et al. in ihrer Studie [18]. Insgesamt kam es in Deutschland zu einer Reduktion der Verschreibungshäufigkeit von 68%. Dieses Ergebnis stimmt mit aktuellen nationalen und internationalen Studien überein, die eine HRT-Reduktion von bis zu 70% beschreiben [11, 18, 28, 29, 47]. Der Gebrauch von Östrogenpräparaten ging etwas weniger zurück als der Gebrauch von Kombinationspräparaten (58 bzw. 68%). Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Clarke et al. mit 36 bzw. 68% sowie Kerlikowske et al. mit einem jährlichen prozentualen Rückgang von 7 bzw. 34% [11, 29].

Bis Ende der 90er Jahre wurden der Hormontherapie noch verschiedene protektive Effekte zugesprochen, z.B. in der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Veröffentlichung der Ergebnisse der Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS I) 1998 [21], die im

Gegensatz zu vorherigen Erwartungen eine Zunahme koronarer Herzerkrankungen unter Hormontherapie hervorbrachten, hatte nur leichten Einfluss auf die Verordnungshäufigkeit von Hormonpräparaten. Der größte Abfall der HRT-Nutzung fand statt, nachdem 2002 die Nachfolgerstudie HERS II und ein Teil der WHI-Studie abgebrochen werden mussten, da die Gesundheitsrisiken einer Hormonsubstitution größer waren als deren Nutzen [20, 48]. Ähnliche Ergebnisse brachte die Million Women Study im Jahr 2003 hervor [1]. Der besonders starke Rückgang in der Verschreibungshäufigkeit von Hormonpräparaten zwischen 2002 und 2004 ist wahrscheinlich zum einen auf die Ergebnisse dieser Studien und zum anderen auf die im August 2003 verordnete Zulassungsänderung für Hormontherapie seitens des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte zurückzuführen [3]. Auch von Ravdin et al. wird in den USA als Auslöser für den Verordnungsrückgang von HRTs die Publikation der WHI-Studie betrachtet [46, 47].

---

#### 4.2.5 HORMONTHERAPIE IN DEN BUNDESLÄNDERN

---

Die beobachteten Trends in der Hormonersatztherapie waren in den verschiedenen Altersgruppen (jährlicher Rückgang 14 bis 20%) sowie in den einzelnen Bundesländer (jährlicher Rückgang 17 bis 22%) ähnlich. Für die verschiedenen Altersgruppen war angesichts der Indikationseinschränkung 2003 ein gleichmäßiger Rückgang zu erwarten. Überraschend dagegen ist der relativ betrachtet gleich große Rückgang der Verschreibungshäufigkeit in den einzelnen Bundesländern, da die Ausgangsniveaus mit Werten zwischen 17,6 (Sachsen) und 36,1 (Bremen) DDD pro Frau im Jahr 2001 sehr stark variierten. Während in den ostdeutschen Bundesländern die HRT-Nutzung besonders niedrig war, nahmen norddeutsche Frauen etwa doppelt so häufig Hormonpräparate ein. Es war zu erwarten, dass sich mit den Studienergebnissen und der Zulassungseinschränkung die Verschreibungshäufigkeit der Bundesländer über die Jahre angleicht. Obwohl die absolute Reduktion der Verordnungen zwischen 2001 und 2006 in Norddeutschland am höchsten (Bremen: -23,8 DDD) und in Ostdeutschland am niedrigsten (Sachsen: -10,8 DDD) war, wurden 2006 immer noch in Norddeutschland fast doppelt so viele Hormonpräparate verordnet wie im Osten Deutschlands (Bremen: 12,3 DDD; Sachsen: 6,8 DDD). Diese geografische Verteilung der Hormontherapienutzung in Deutschland könnte eine bedeutende Rolle bezüglich der Brustkrebsinzidenz der einzelnen Länder spielen. Ihre Ursachen sollten außerdem in weiteren Studien untersucht werden. Ausgangspunkte könnten Verschreibungsverhalten der Ärzte, Umgang der Frauen mit Wechseljahrsbeschwerden und andere soziodemografische Faktoren sein.

### 4.3 KORRELATION VON INZIDENZ UND HRT-NUTZUNG

---

Aufgrund des Studiendesigns kann an dieser Stelle der kausale Zusammenhang zwischen HRT-Nutzung und Brustkrebsinzidenz diskutiert, aber nicht bewiesen werden. Berry und Ravdin beschrieben in einem Editorial das Problem bei der Deutung von Brustkrebstrends: Beweise müssen durch klinische Studien erbracht werden. Epidemiologische Studien sind dennoch unabdingbar, da sie eine wesentlich größere Population abdecken können - ohne große Einschränkungen durch Einschlusskriterien, wie es sie in klinischen Studien gibt und geben muss [2]. Der klinische Beweis durch randomisierte kontrollierte Studien ist jedoch schwierig. Die Studie von Vickers et al. wurde nach einem Jahr abgebrochen, da die Anzahl von kardiovaskulären Ereignissen bei der Gruppe mit Hormontherapie zu hoch war. In diesem Zeitraum konnte kein vermehrtes Auftreten von Brustkrebs bei den Probanden festgestellt werden [51]. Wenn man von einer Latenzzeit der Auswirkungen von HRT von ein bis zwei Jahren ausgeht, beweist diese Studie nicht den fehlenden Einfluss von Hormontherapie auf die Brustkrebsinzidenz.

Die geografische Verteilung der Höhe von Brustkrebsinzidenz und Ausmaß der HRT-Nutzung in Deutschland weist auf eine enge Korrelation dieser beiden Variablen hin. In Bundesländern mit niedriger Brustkrebsinzidenz wurden deutlich weniger Hormonpräparate verschrieben als in Bundesländern mit hoher Inzidenz. Die Korrelationsanalyse für die HRT-Nutzung 2001 und die Brustkrebsinzidenz 2002 ist mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,92 bei einem p-Wert  $<0,01$  signifikant. Es liegt eine hohe Korrelation vor. Diese kann im Sinne einer Dosis-Wirkungsbeziehung, einem wichtigen Kausalitätskriterium, interpretiert werden. Eine hohe Dosis an HRT hat zu einer hohen Inzidenz geführt. Mit niedrigerer Dosis sinkt auch die Inzidenz.

Der Inzidenzabfall von 2002 nach 2005 war in Bundesländern mit großer absoluter HRT-Reduktion ausgeprägter als in Bundesländern, in denen bereits 2002 weniger Frauen Gebrauch von einer Hormontherapie machten. Auch hier liegt eine hohe Korrelation vor ( $r=0,87$ ,  $p<0,01$ ). Dies spricht zum einen wieder für eine Dosis-Wirkungsbeziehung, zum anderen für eine plausible Reversibilität der Inzidenz bei Vermeidung der schädlichen Noxe ( hier HRT).

Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese einer kausalen Beziehung zwischen der Einnahme von Hormonersatztherapiepräparaten und dem Brustkrebsrisiko, die bereits in internationalen Studien Gegenstand der Diskussion war. So sind Ravdin et al. der Meinung, dass Hormonpräparate das Tumorwachstum fördern und es dadurch zu einem früheren Auftreten präklinischer Tumoren kommt [46]. Diese Vermutung wird von Kerlikowske et al. bestärkt, die vor allem einen Rückgang Östrogenrezeptor-positiver Tumoren feststellten [29]. Auch Clarke et al. vermuten angesichts der engen zeitlichen Korrelation und des parallelen Verlaufs einen Kausalzusammenhang [11].

In Norwegen allerdings blieb die Brustkrebsinzidenz trotz vergleichbarem Rückgang der HRT-Verordnungen weitgehend stabil, weswegen Zahl et al. nicht von einem kausalen Zusammenhang ausgehen [54, 55]. Ravdin et al. entgegen, dass die Präparate der in Norwegen eingesetzten HRTs vor allem auf Östradiol und nicht auf konjugierten Östrogenen wie in den USA basieren. Der Effekt der HRTs auf die Brustkrebsinzidenz könnte also vom verwendeten Präparat abhängig sein [46]. In der One Million Women Study wurde ein relatives Brustkrebsrisiko von 2,31 beim langjährigen Gebrauch von Kombinationspräparaten festgestellt. Frauen, die zehn oder mehr Jahre lang reine Östrogenpräparate einnahmen, hatten dagegen ein relatives Risiko von 1,37 [1]. Denkbar wäre auch, dass ähnlich wie in den ostdeutschen Bundesländern die HRT-Nutzung in Norwegen bereits vor dem Rückgang sehr niedrig war und dadurch der Effekt auf die Brustkrebsinzidenz nur gering beziehungsweise nicht nachweisbar ist.

---

#### 4.3.1 HORMONERSATZTHERAPIE ALS URSACHE DES INZIDENZRÜCKGANGS

---

Randomisierte kontrollierte Studien wie die One Million Women Study (Evidenzlevel 2) und die Women's Health Initiative (Evidenzlevel 1) haben den Zusammenhang zwischen Brustkrebs und Hormonersatztherapie mit hoher Evidenz gezeigt [9]. Durch diese Studien wurde der Gebrauch von Hormonpräparaten in den Wechseljahren als Risikofaktor für Brustkrebs anerkannt. Ein Umdenken in der Verschreibungspraxis und der Indikationsstellung für Hormonpräparate war die Folge. In Deutschland wurde eine Indikationseinschränkung zur Verordnung dieser Präparate sowie das Aufführen von Brustkrebs als mögliche Nebenwirkung in der Packungsbeilage der Präparate veranlasst. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hält das Nutzen-Risiko-Verhältnis für eine langjährige Hormonersatztherapie zur Vorbeugung von Osteoporose für ungünstig. Bei ausgeprägten Östrogenmangelsymptomen sollten insbesondere Kombinationspräparate nur nach ausführlicher Aufklärung der Patientin über bereits im ersten Anwendungsjahr zu erwartenden schwerwiegenden Risiken verordnet werden [3].

Aus der Evidenz, dass die Hormonersatztherapie ein nachgewiesener Risikofaktor für Brustkrebs ist, müsste induktiv folgen, dass ein Rückgang in der HRT-Nutzung auch einen Inzidenzrückgang bewirkt. Eine ähnliche Beobachtung machten Doll et al. in einer Langzeitstudie zum Risikofaktor Rauchen und Lungenkrebs. In der Gruppe von Rauchern, die das Rauchen aufhörte, sank die Lungenkrebsinzidenz in der Folge ab [15].

Noch nicht hinreichend geklärt werden konnte die Frage, ob durch Hormontherapie Karzinome de novo entstehen oder kleine, bislang und gegebenenfalls sogar lebenslang asymptomatische

Tumoren zum Wachsen angeregt werden, die dann früher entdeckt werden und dadurch zu einem Inzidenzanstieg führen. Für letztere Hypothese spricht, dass in den USA von 2001 nach 2004 bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren nur die Inzidenz von Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomen um 14,7% sank, während sich im selben Zeitraum die Zahl der registrierten Tumoren ohne Östrogenrezeptor kaum veränderte [46]. Der relativ kurze Zeitraum zwischen Rückgang der HRT-Verordnungen und Inzidenzabfall lässt außerdem eher auf eine Triggerung des Tumorwachstums als auf eine de novo Kanzerogenese schließen. Die Tumorentwicklung vollzieht sich meist in Schritten über mehrere Jahre und Jahrzehnte, in denen es zu Veränderungen in einer Reihe von Genen und deren Genprodukten kommen muss, um ein malignes Karzinom entstehen zu lassen.

Die weitere Beobachtung von Inzidenztrends und Einnahmehäufigkeit von Hormonpräparaten in den nächsten Jahren wird Aufschlüsse zu dieser Fragestellung liefern.

Wenn durch Hormontherapie die Kanzerogenese im Sinne einer de novo Entstehung gefördert wird, sollte bei gleichbleibend niedrigen HRT-Verordnungen die Brustkrebsinzidenz ebenfalls langfristig niedrig bleiben. Wenn aber ohne Hormontherapie lediglich ein langsames Tumorwachstum vorliegt, sollte trotz niedriger Verschreibungsraten in einigen Jahren die Inzidenz wieder ansteigen.

Ein Inzidenzanstieg ist in den nächsten Jahren ohnehin zu erwarten, da mit der Einführung des Mammographie-Screenings ab 2005 in den folgenden Jahren viele Tumoren entdeckt werden, die bislang klinisch noch nicht auffällig sind. Zahl et al. untersuchten in Norwegen den Effekt des Mammographie-Screenings auf die Brustkrebsinzidenz. Dort stieg bei der ersten Screeningrunde die Brustkrebsinzidenz in der Altersgruppe von 50 bis 69 Jahren um 82% an [55]. Außerdem ist aufgrund der Prävalenztrends der Risikofaktoren wie zum Beispiel spätere Geburt des ersten Kindes, vermehrte Kinderlosigkeit und späteres Menopausenalter mit einer Zunahme der Brustkrebshäufigkeit in Deutschland zu rechnen.

---

#### 4.4 MORTALITÄT

---

Abschließend sei noch kurz auf die Entwicklung der Brustkrebsmortalität in Deutschland eingegangen. Von 1996 bis 2005 sank die Brustkrebsmortalität um fast 20% von 31,7 auf 26,2 Todesfällen pro 100.000 Frauen (altersstandardisierte Rate). Dies dürfte die Folge verbesserter Therapiemöglichkeiten und Früherkennung sein.

Auffällig sind die Mortalitätsunterschiede in den einzelnen Bundesländern, die mit der Inzidenz hochkorreliert sind. Damit ergibt sich zwangsläufig auch ein Zusammenhang von Mortalität und Hormonnutzung, sowohl bei zeitlicher als auch bei räumlicher Betrachtung. In der Million Women Study wurde eine erhöhte Brustkrebssterblichkeit für Patientinnen, die aktuell eine

Hormontherapie durchführten, entdeckt (relatives Risiko 1,22 (1,05-1,29)) [1]. Das galt offenbar nicht für Frauen, die eine Hormontherapie bereits abgeschlossen hatten [1]. Aufgrund der zu erwartenden großen Latenzzeit (mehrere Jahre oder Jahrzehnte) zwischen der Nutzung von Hormonersatztherapie und dem Versterben an Brustkrebs sind die Ergebnisse dieser Arbeit jedoch mit größter Vorsicht zu interpretieren. Ob es einen wahren Zusammenhang zwischen Hormonersatztherapie und Brustkrebsmortalität gibt, ist in weiteren Studien zu untersuchen.

---

#### 4.5 STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER STUDIE

---

Eine besondere Stärke dieser Studie ist die große Fallzahl, wodurch eine Repräsentativität für ganz Deutschland gegeben ist und statistische Fehler minimiert werden. Die Datenquellen sind valide, wie oben bereits diskutiert worden ist. Außerdem zeigen sich konsistente Ergebnisse mit anderen Studien.

Zu den Schwächen zählen der Studientyp und die Korrelationsanalysen. Epidemiologische Studien können nicht beweisend sein. Es ist nicht möglich, sämtliche bevölkerungsstrukturellen, sozioökologischen und biologischen Faktoren zu berücksichtigen. Das bedeutet, dass eventuell ein unbekannter Risikofaktor den Inzidenzrückgang verursacht haben könnte.

In den Korrelationsanalysen zu HRT-Nutzung und Brustkrebsinzidenz fällt auf, dass z.B. die Hormonverschreibungen 2001 mit jedem der folgenden Inzidenzjahre korrelieren. Alle Korrelationskoeffizienten liegen über 0,7, haben p-Werte unter 0,01 und gelten damit als signifikant. Berry und Ravidin bemerken in ihrem Editorial, dass die Berechnung von p-Werten in epidemiologischen Studien wenig aussagekräftig ist. Durch die Größe der Studienpopulation erscheint fast jede Korrelation signifikant [2].

---

#### 4.6 FAZIT

---

Die Ergebnisse dieser Studie in Verbindung mit dem oben hergeleiteten Ausschluss anderer möglicher kausaler Faktoren machen die These, dass der Verordnungsrückgang von Hormonpräparaten das Sinken der Brustkrebsinzidenz in Deutschland verursacht hat, plausibel. Internationale Studien weisen vergleichbare Resultate hervor. Der endgültige Beweis könnte nur durch eine klinische Studie in Deutschland erbracht werden. Angesichts der jetzt insgesamt vorliegenden Evidenz wäre eine solche prospektive Studie aber nicht mehr vertretbar. Die Gründe für die geografischen Unterschiede bei Brustkrebsinzidenz und HRT-Nutzung in Deutschland sollten in weiteren Studien untersucht werden.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse kann folgende Therapieempfehlung ausgesprochen werden: Frauen sollten nur bei stärksten menopausalen Beschwerden Gebrauch von Hormonersatztherapie machen, wobei die Dauer der Anwendung so kurz wie möglich gehalten werden sollte. Mit der Indikationseinschränkung im August 2003 wurde ein wichtiger Schritt in diese Richtung getan. Dennoch sind die Unterschiede in der HRT-Nutzung zwischen den Ländern weiterhin hoch und wahrscheinlich mitverantwortlich für die Inzidenzunterschiede. An dieser Stelle sollte mit präventiven Maßnahmen wie Aufklärung der Frauen aber auch Schulung der Gynäkologen interagiert werden.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

---

Seit einigen Jahren gilt die Hormonersatztherapie (engl. Hormone replacement therapy – kurz: HRT) zur Reduktion von Wechseljahrsbeschwerden als Risikofaktor für Brustkrebs. In vielen Ländern sinkt seitdem die Verschreibungshäufigkeit von Hormonpräparaten und verschiedene Studien zeigten in diesem Zusammenhang einen ersten Rückgang der Brustkrebsinzidenz. In Deutschland wurde 2003 eine Indikationseinschränkung zur Verordnung von Hormonpräparaten vorgenommen; dennoch bleibt die Diskussion kontrovers, ob die HRT auch in Deutschland einen Einfluss auf die Brustkrebshäufigkeit hat.

In dieser Doktorarbeit wurden aktuelle Daten zum zeitlichen Verlauf der Brustkrebsinzidenz und zur Nutzung von Hormonersatztherapie in Deutschland gesammelt und auf deren Korrelation untersucht. Außerdem konnten die einzelnen Bundesländer regional miteinander verglichen werden.

In Kooperation mit den epidemiologischen Krebsregistern der Bundesländer konnten für fast alle Bundesländer Brustkrebsdaten zu über 160.000 Brustkrebspatientinnen gewonnen werden, die einen großen Teil der deutschen Bevölkerung repräsentieren. Das wissenschaftliche Institut der Ortskrankenkassen (WIdO) stellte bundesweit und auf Ebene der Bundesländer Daten zur Verordnung von Hormonpräparaten bereit. Insgesamt repräsentieren die Daten mehr als 7,4 Milliarden Hormonverordnungen. Für den Zeitraum von 1997 bis 2006 berechneten wir altersstandardisierte Raten und nahmen Regressions- sowie Korrelationsanalysen vor.

Die Verschreibungsraten für Hormonpräparate begannen 1999 erstmals zu sinken; zwei Jahre später folgte der Rückgang der Brustkrebsinzidenz. Bis 2006 kam es zu einem Verordnungsrückgang der Hormonersatztherapie von 69% gegenüber dem Jahr 1997. Die Brustkrebshäufigkeit sank von 2002 nach 2005 in allen Altersgruppen um 6,8%; in der Gruppe der Hauptanwenderinnen von HRT, der Altersgruppe von 50-69 Jahren, ging die Inzidenz sogar um 12,8% zurück. Korrelationsanalysen zeigten eine hohe Korrelation zwischen Verordnungsrückgang und Inzidenzrückgang.

Die Bundesländer-Analysen ergaben hohe Brustkrebsraten in Ländern mit hoher Verschreibungshäufigkeit sowie eine niedrige Brustkrebsinzidenz in Ländern mit geringer HRT-Nutzung. Der Rückgang der Brustkrebsinzidenz fiel in Ländern mit initial hoher Verordnungshäufigkeit trotz vergleichbarem relativem Rückgang der HRT-Nutzung größer aus als in den übrigen Ländern.

Außerdem zeigten die Bundesländer-Analysen, dass sowohl Brustkrebsinzidenz als auch HRT-Nutzung in den Ländern der ehemaligen DDR bei vergleichbar guter Krebsregistrierung deutlich niedriger waren als in den westdeutschen Bundesländern.

Die beobachteten Trends bei HRT-Nutzung und Brustkrebsinzidenz in Deutschland bestätigen die Ergebnisse internationaler Studien. In den USA wurde von einem Verordnungsrückgang bis zu 70% berichtet; die Brustkrebsinzidenz ging in der Altersgruppe von 50-69 Jahren um 11,8% zurück. Des Weiteren wurden mit den Krebsregistern, die Erfassungsgrade über 90% vorweisen können, und dem die größte Versicherungspopulation abdeckenden WIdO valide Datenquellen benutzt, sodass von einer äußerst geringen Fehlerhaftigkeit der Datenerhebung insgesamt ausgegangen werden kann.

In der Diskussion um die Korrelation zwischen HRT-Nutzung und Brustkrebsinzidenz wurden zunächst andere Parameter, die mit der Höhe der Brustkrebsinzidenz in Zusammenhang stehen, berücksichtigt. Die Trends bei der Prävalenz von Brustkrebsrisikofaktoren sind jedoch eher gegenläufig. In Deutschland steigen Alkoholkonsum, das Erstgebährendenalter, das Menopausenalter und Kinderlosigkeit beziehungsweise der Trend zur Kleinfamilie. Die Zahl der stillenden Mütter, der Mehrfachgebährenden und das Menarchenalter sinkt. Demnach müsste in Deutschland die Brustkrebsinzidenz eher weiter steigen als sinken. Der Inzidenzrückgang ist durch diese Risikofaktoren nicht zu erklären.

Durch die Risikofaktorenanalyse lässt sich jedoch teilweise der Ost-West-Unterschied in der Brustkrebsinzidenz erklären. Durch die Sozialstruktur der DDR gab es wenig kinderlose Frauen und ein niedriges Erstgebährendenalter, das sich bis zur Wende hielt. Außerdem wurde in den ostdeutschen Bundesländern weniger Gebrauch von Hormonersatztherapie gemacht.

Ein weiterer Faktor, der sich auf die Brustkrebsinzidenz eines Landes auswirkt, ist das Vorhandensein von Mammographie-Screening. In Deutschland wurde in den letzten Jahren viel Werbung dafür gemacht, sodass schon vor der Einführung des Screening-Programms 2005 die Mammographieraten deutlich anstiegen. Dadurch würde man ebenfalls eine eher höhere Brustkrebsinzidenz in Deutschland erwarten.

Schließlich bleibt der Rückgang der HRT-Nutzung in Deutschland als wahrscheinlichster Auslöser für den Inzidenzrückgang. Alle anderen bekannten Risikofaktoren haben Trends in die eher negative Richtung eingeschlagen, so dass man bei den heutigen Möglichkeiten der Früherkennung in den letzten Jahren einen Anstieg der Brustkrebsinzidenz erwartet hätte. Dass es trotz dieser negativen Entwicklung zu einem Rückgang gekommen ist, deutet auf einen starken Einfluss der HRT-Nutzung auf das Brustkrebsrisiko hin. Offen ist aber, ob die

Hormonpräparate die de-novo-Kanzerogenese induzieren oder „nur“ das Wachstum bereits vorbestehender okkulten (Mikro-) Tumoren bewirken.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

---

1. Beral, V., *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. Lancet, 2003. **362**(9382): p. 419-27.
2. Berry, D.A. and P.M. Ravdin, *Breast cancer trends: a marriage between clinical trial evidence and epidemiology*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(15): p. 1139-41.
3. BfArM. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Available from: <http://www.bfarm.de>.
4. BMG. Bundesministerium für Gesundheit. Available from: <http://www.bmg.bund.de>.
5. BMG. *Stillen und Säuglingsernährung*. Bundesministerium für Gesundheit 1998; Available from: <http://www.bmg.bund.de>.
6. BZgA, *Die Drogenaffinität Jugendlicher in der Bundesrepublik Deutschland 2004*. Teilband Alkohol. 2004, Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung.
7. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1625-38.
8. CDC, *Decline in breast cancer incidence--United States, 1999-2003*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2007. **56**(22): p. 549-53.
9. CEBM. Centre for Evidence based Medicine. Available from: <http://www.cebm.net>.
10. Chlebowski, R.T., et al., *Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial*. JAMA, 2003. **289**(24): p. 3243-53.
11. Clarke, C.A., et al., *Recent declines in hormone therapy utilization and breast cancer incidence: clinical and population-based evidence*. J Clin Oncol, 2006. **24**(33): p. e49-50.
12. DESTATIS. Statistisches Bundesamt Deutschland. Available from: <http://www.destatis.de>.
13. Diedrich, K., A. Schultze-Mosgau, and W. Jonat, *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Vol. 2. 2007: Springer-Verlag.
14. DIMDI. *Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)*. Available from: <http://www.dimdi.de>.
15. Doll, S.R., *Smoking and lung cancer*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(1): p. 4-6.
16. Dupont, W.D. and D.L. Page, *Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth, and a family history of breast cancer*. Am J Epidemiol, 1987. **125**(5): p. 769-79.
17. GEKID, *Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends*. Vol. 6. 2008, Berlin: Robert-Koch-Institut(Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(Hrsg).
18. Heitmann, C., K. Janhsen, and G. Glaeske, *[The influence of published studies and position papers on the prescription of peri- and post-menopausal hormone therapy]*. Gesundheitswesen, 2007. **69**(7): p. 379-84.
19. Hinkula, M., et al., *Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland*. Cancer Causes Control, 2001. **12**(6): p. 491-500.
20. Hulley, S., et al., *Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)*. JAMA, 2002. **288**(1): p. 58-66.
21. Hulley, S., et al., *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group*. JAMA, 1998. **280**(7): p. 605-13.
22. Infas, *Repräsentativerhebung psychotroper Substanzen*. Institut für angewandte Sozialwissenschaft, Bonn, 2000.
23. Jemal, A., E. Ward, and M.J. Thun, *Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women*. Breast Cancer Res, 2007. **9**(3): p. R28.
24. Jonsson, H., R. Johansson, and P. Lenner, *Increased incidence of invasive breast cancer after the introduction of service screening with mammography in Sweden*. Int J Cancer, 2005. **117**(5): p. 842-7.

25. Katalinic, A., M. Holzmann, and C. Bartel, *Krebs in Schleswig-Holstein. Band 4 Inzidenz und Mortalität im Jahr 2002*. 2004: Institut für Krebsepidemiologie e.V.
26. Katalinic, A. and R. Rawal, *Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy*. *Breast Cancer Res Treat*, 2008. **107**(3): p. 427-30.
27. Keck, C., *Die prämatüre Menopause*. UNI-MED science. 2001, Bremen ; Boston: UNI-MED. 89 p.
28. Keegan, T.H., et al., *Recent changes in breast cancer incidence and risk factor prevalence in San Francisco Bay area and California women: 1988 to 2004*. *Breast Cancer Res*, 2007. **9**(5): p. R62.
29. Kerlikowske, K., et al., *Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population*. *J Natl Cancer Inst*, 2007. **99**(17): p. 1335-9.
30. Key, T.J., et al., *Nutrition and breast cancer*. *Breast*, 2003. **12**(6): p. 412-6.
31. Key, T.J., P.K. Verkasalo, and E. Banks, *Epidemiology of breast cancer*. *Lancet Oncol*, 2001. **2**(3): p. 133-40.
32. Kluge, N. (2007) *Die Ausdehnung der weiblichen Fruchtbarkeitsperiode und der stete Rückgang der jährlichen Geburtenraten in Deutschland*. *Beiträge zur Sexualwissenschaft und Sexualpädagogik*.
33. Kluge, N. and M. Sonnenmoser, *Schon Kinder können Kinder kriegen!* 2001, Forschungsstelle für Sexualwissenschaft und Sexualpädagogik: Landau.
34. Kreienberg, R., et al., *Management des Mammakarzinoms*. Vol. 3. 2006: Springer Verlag.
35. Kreienberg, R., et al., *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. 2008, Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).
36. Lamar, C.A., et al., *Serum sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003. **12**(4): p. 380-3.
37. Lauritzen, C., *Evolution und Klimakterium*. *Menopause*, 1997. **3**: p. 7-16.
38. Lee, S.H., et al., *An increased risk of breast cancer after delayed first parity*. *Am J Surg*, 2003. **186**(4): p. 409-12.
39. Mammographie-Screening. *Bremen*. Available from: <http://www.mammascreeing-bremen.de>.
40. Mammographie-Screening. *Kooperationsgemeinschaft Mammographie*. Available from: <http://www.mammo-programm.de>.
41. McPherson, K., C.M. Steel, and J.M. Dixon, *ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics*. *BMJ*, 2000. **321**(7261): p. 624-8.
42. Mensink, G.B., T. Lampert, and E. Bergmann, *[Overweight and obesity in Germany 1984-2003]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2005. **48**(12): p. 1348-56.
43. Meyer, C., et al., *Prevalence of alcohol consumption, abuse and dependence in a country with high per capita consumption: findings from the German TACOS study. Transitions in Alcohol Consumption and Smoking*. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2000. **35**(12): p. 539-47.
44. Mueck, A.O. and D. Wallwiener, *Brustkrebsrate und HRT-Verordnungen: Differierende Daten aus USA und Europa*. *Frauenarzt*, 2007. **48**(9): p. 812-817.
45. QuaMaDi. *Qualität in der Mamma-Diagnostik*. Available from: <http://www.quamadi.de>.
46. Ravdin, P.M., K.A. Cronin, and R.T. Chlebowski, *The author's reply*. *N Engl J Med*, 2007. **357**: p. 510-1.
47. Ravdin, P.M., et al., *The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(16): p. 1670-4.
48. Rossouw, J.E., et al., *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**(3): p. 321-33.

49. Schelhase, T. and S. Weber, *[Mortality statistics in Germany. Problems and perspectives.]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2007. **50**(7): p. 969-76.
50. Stang, A., *Decline in hormone replacement prescription and fall in breast cancer incidence: an epidemiological discourse*. Dtsch Arztebl Int, 2008. **105**(16): p. 303-9.
51. Vickers, M.R., et al., *Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women*. BMJ, 2007. **335**(7613): p. 239.
52. Ward, E., et al., *Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status*. CA Cancer J Clin, 2004. **54**(2): p. 78-93.
53. Zackrisson, S., et al., *Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study*. BMJ, 2006. **332**(7543): p. 689-92.
54. Zahl, P.H. and J. Maehlen, *A decline in breast-cancer incidence*. N Engl J Med, 2007. **357**(5): p. 510-1; author reply 513.
55. Zahl, P.H., B.H. Strand, and J. Maehlen, *Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study*. BMJ, 2004. **328**(7445): p. 921-4.

## 7 ANHANG

---

### 7.1 DATENQUELLEN

---

#### Krebsregister Baden-Württemberg

Im Neuenheimer Feld 581  
69120 Heidelberg

#### Krebsregister Bayern

Universitätsklinikum Erlangen  
Östliche Stadtmauerstr. 30  
91054 Erlangen

#### Krebsregister Bremen

Linzerstr. 10  
28359 Bremen

#### Krebsregister Hamburg

Billstraße 80  
20539 Hamburg

#### Krebsregister Hessen

Im Vogelsgesang 3  
60488 Frankfurt am Main

#### Krebsregister Niedersachsen

Industriestr. 9  
26121 Oldenburg

#### Krebsregister Nordrhein-Westfalen

Robert-Koch-Strasse 40  
48149 Münster

#### Krebsregister Rheinland-Pfalz

Obere Zahlbacher Straße 69  
55131 Mainz

#### Krebsregister Saarland

Präsident-Baltz-Straße 5  
66119 Saarbrücken

#### Krebsregister Schleswig-Holstein

Ratzeburger Allee 160, Haus 50  
23538 Lübeck

#### Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin,

#### Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern,

#### Sachsen, Sachsen-Anhalt und Thüringen

Brodauer Str. 16-22  
12621 Berlin

Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO)

Rosenthaler Str. 31

10178 Berlin

Statistisches Bundesamt

Gustav-Stresemann-Ring 11

65189 Wiesbaden

---

## 7.2 TABELLEN UND DIAGRAMME

---

**Tab. A.1** Europa-Standardbevölkerung

<b>Altersgruppe</b>	<b>Personen</b>
0-4 Jahre	8.000
5-9 Jahre	7.000
10-14 Jahre	7.000
15-19 Jahre	7.000
20-24 Jahre	7.000
25-29 Jahre	7.000
30-34 Jahre	7.000
35-39 Jahre	7.000
40-44 Jahre	7.000
45-49 Jahre	7.000
50-54 Jahre	7.000
55-59 Jahre	6.000
60-64 Jahre	5.000
65-69 Jahre	4.000
70-74 Jahre	3.000
75-79 Jahre	2.000
80-84 Jahre	1.000
85+	1.000
<b>GESAMT</b>	<b>100.000</b>

**Tab. A.2** Hormonnutzung der Länder in DDD/Frau von 2001 bis 2006, absolute und prozentuale Differenz 2004-2001

<b>Bundesland</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2004-2001 absolut</b>	<b>2004-2001 relativ</b>
Bayern	25,3	23,0	19,0	12,9	11,8	10,9	-12,4	-49,0
Berlin	28,6	25,8	19,3	14,1	12,2	11,3	-14,5	-50,6
Brandenburg	18,8	16,8	12,8	8,3	7,2	6,8	-10,5	-55,8
Bremen	36,1	33,6	26,0	14,7	13,5	12,3	-21,4	-59,2
Hamburg	34,1	31,0	24,7	15,4	13,5	12,4	-18,6	-54,7
Mecklenburg-VP	19,0	17,0	14,3	8,8	8,2	7,7	-10,3	-54,0
NI Weser-Ems	28,3	26,3	21,8	13,6	12,5	11,7	-14,7	-51,8
NRW Münster	28,7	26,4	21,3	14,5	13,2	12,2	-14,1	-49,2
Rheinland-Pfalz	26,6	24,7	21,1	14,9	12,7	11,7	-11,7	-43,9
Saarland	29,2	27,8	22,9	15,1	14,1	13,1	-14,1	-48,3
Sachsen	17,6	16,4	13,2	8,4	7,3	6,8	-9,2	-52,4
Sachsen-Anhalt	18,3	15,9	12,7	8,4	7,2	7,0	-10,0	-54,4
Schleswig-Holstein	29,6	26,1	21,6	13,7	12,3	11,3	-15,9	-53,7
Thüringen	20,8	19,8	15,2	10,3	8,5	7,9	-10,4	-50,3
Deutschland	22,2	21,3	17,1	11,6	10,0	9,1	-10,6	-47,9

**Tab. A.3** Brustkrebsinzidenz der Bundesländer von 2001 bis 2005, altersstandardisierte Raten (Europa) 50-69 Jahre, absolute und prozentuale Differenz 2005-2002, # Deutschland-Pool

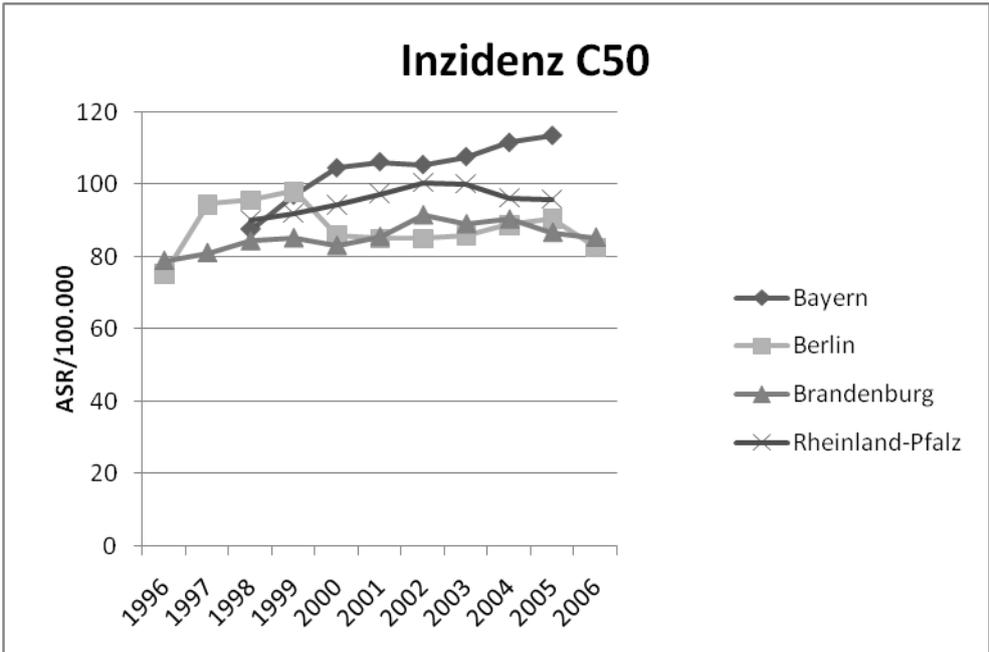
Bundesland	2001	2002	2003	2004	2005	2005-2002 absolut	2005-2002 relativ
Bayern	264,8	262,2	262,1	281,3	289,7	27,5	10,5
Berlin	224,1	215,6	217,3	212,8	221,6	5,9	2,8
Brandenburg	212,9	230,5	209,7	221,5	198,0	-32,6	-14,1
Bremen	289,9	416,7	367,1	283,0	279,4	-137,3	-32,9
Hamburg	288,0	341,1	293,4	271,7	261,7	-79,4	-23,3
Mecklenburg-VP	230,7	217,4	217,3	229,0	211,2	-6,2	-2,9
NI Weser-Ems	267,8	302,3	302,1	287,8	290,8	-11,5	-3,8
NRW Münster	261,5	296,7	272,8	221,5	232,8	-63,9	-21,5
Rheinland-Pfalz	257,0	268,1	264,7	245,1	233,3	-34,8	-13,0
Saarland	272,5	273,8	310,2	270,8	250,9	-22,9	-8,3
Sachsen	219,0	208,0	207,0	204,2	198,2	-9,8	-4,7
Sachsen-Anhalt	199,7	208,3	189,5	181,7	188,4	-19,9	-9,6
Schleswig-Holstein	373,5	374,0	370,0	329,4	320,0	-53,9	-14,4
Thüringen	211,6	206,9	206,6	217,4	198,5	-8,4	-4,0
Deutschland #	251,6	264,1	255,1	240,2	232,1	-32,0	-12,7

**Tab. A.4** Korrelation und p-Werte von Brustkrebsinzidenz und Mortalität (SPSS)

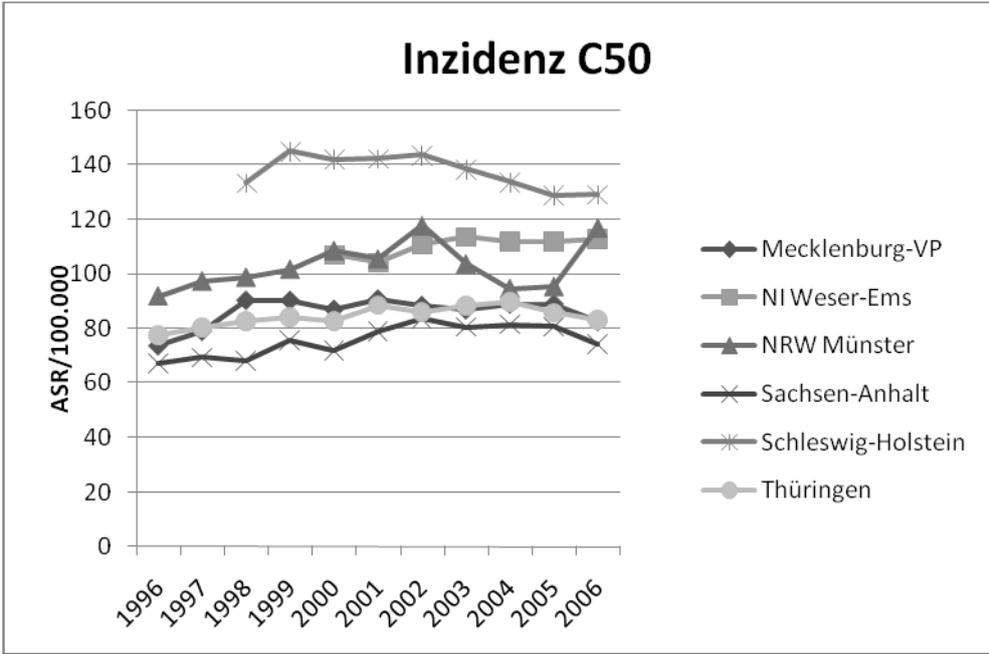
Inzidenz	Mortalität	2001	2002	2003	2004	2005	2006
<b>2001</b>	Korrelation nach Pearson	0,824	0,780	0,886	0,751	0,453	0,754
	Signifikanz (2-seitig)	0,001	0,003	0,000	0,005	0,139	0,005
<b>2002</b>	Korrelation nach Pearson		0,829	0,833	0,627	0,485	0,760
	Signifikanz (2-seitig)		0,001	0,001	0,029	0,110	0,004
<b>2003</b>	Korrelation nach Pearson			0,902	0,780	0,477	0,857
	Signifikanz (2-seitig)			0,000	0,003	0,117	0,000
<b>2004</b>	Korrelation nach Pearson			0,877	0,757	0,394	0,789
	Signifikanz (2-seitig)				0,004	0,205	0,002
<b>2005</b>	Korrelation nach Pearson					0,511	0,814
	Signifikanz (2-seitig)					,090	,001

**Tab. A.5** Länderspezifische Brustkrebsmortalität Altersgruppe 50-69 Jahre. Altersstandardisierte Raten (Europa) von 2001 bis 2006. Absolute und prozentuale Differenz zwischen 2006 und 2001

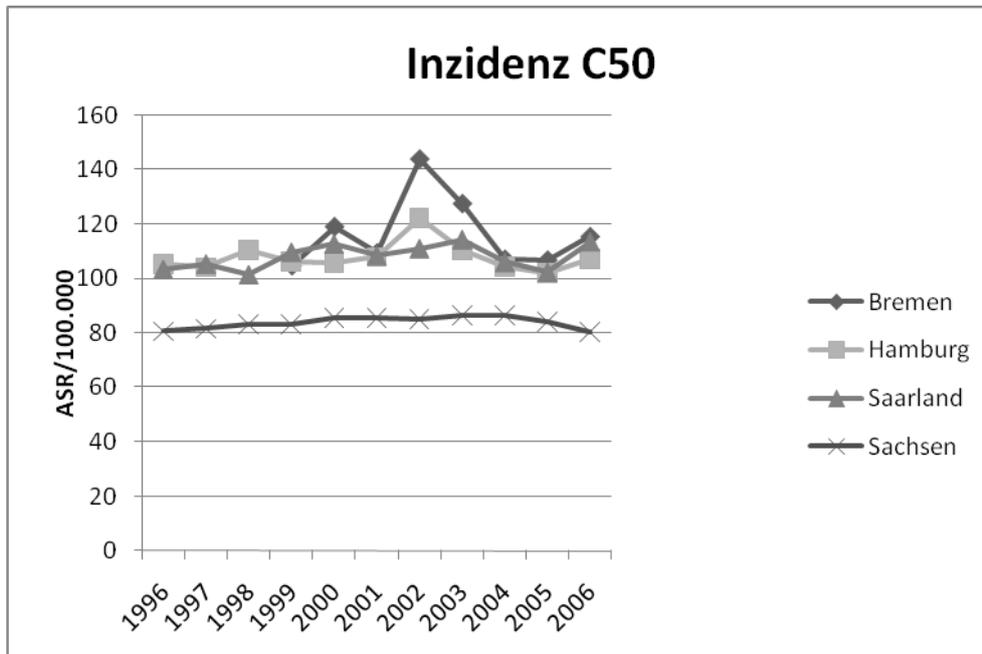
<b>Bundesland</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2006-2001 absolut</b>	<b>2006-2001 relativ</b>
Baden-Württemberg	60,8	60,7	61,8	62,0	59,8	55,5	-5,3	-8,7
Bayern	69,2	63,8	62,1	64,8	63,1	60,6	-8,7	-12,5
Berlin	54,7	57,5	57,8	66,8	53,0	56,2	1,5	2,7
Brandenburg	51,7	50,5	50,9	56,2	45,8	46,4	-5,3	-10,3
Bremen	79,6	75,3	68,3	59,7	56,4	66,4	-13,2	-16,6
Hamburg	65,3	75,9	66,1	61,8	71,8	67,8	2,5	3,8
Hessen	66,4	63,3	61,3	63,8	64,7	67,7	1,2	1,8
Mecklenburg-VP	57,7	57,2	50,3	46,1	48,7	41,7	-16,1	-27,8
Niedersachsen	68,0	68,5	73,3	64,1	66,8	67,7	-0,3	-0,4
NRW	65,4	68,2	62,5	65,9	63,7	61,1	-4,3	-6,6
Rheinland-Pfalz	63,1	68,8	66,8	66,2	70,7	66,5	3,4	5,4
Saarland	76,8	76,5	65,2	76,4	61,3	73,5	-3,3	-4,3
Sachsen	50,5	47,9	51,0	46,4	49,8	45,8	-4,7	-9,4
Sachsen-Anhalt	57,1	49,1	48,8	42,4	59,7	44,8	-12,3	-21,5
Schleswig-Holstein	77,6	71,2	78,8	72,3	58,3	67,5	-10,1	-13,0
Thüringen	57,0	49,7	41,3	49,4	39,2	48,7	-8,3	-14,6
<b>Deutschland</b>	<b>63,6</b>	<b>63,1</b>	<b>61,5</b>	<b>62,1</b>	<b>60,6</b>	<b>59,3</b>	<b>-4,3</b>	<b>-6,7</b>



**Abb. A.1** Brustkrebsinzidenz in Bayern, Berlin, Brandenburg und Rheinland-Pfalz. Altersstandardisierte Raten (Europa) pro 100.000 Frauen



**Abb. A.2** Brustkrebsinzidenz in Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Sachsen-Anhalt, Schleswig-Holstein und Thüringen. Altersstandardisierte Raten (Europa) pro 100.000 Frauen



**Abb. A.3** Brustkrebsinzidenz in Bremen, Hamburg, Saarland und Sachsen. Altersstandardisierte Raten (Europa) pro 100.000 Frauen

### 7.3 SOFTWARE

- Joinpoint Regression Programm, Version 3.3.1 April 2008 ;

Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute

## 8 DANKSAGUNG

---

Ich danke meinen Eltern, Annette und Franz Lemmer, die mich in jeder Lebenslage immer von Herzen unterstützt haben.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. Alexander Katalinic, der mir der bestmögliche Doktorvater war.

## 9 LEBENSLAUF

---

<b>Name:</b>	Lemmer
<b>Vorname:</b>	Anna Maria
<b>Geburtsdatum:</b>	31. August 1984
<b>Geburtsort:</b>	Wickede (Ruhr)
<b>Familienstand:</b>	Ledig
<b>Name und Beruf des Vaters:</b>	Franz-Josef Lemmer, Lehrer
<b>Name und Beruf der Mutter:</b>	Annette Tebbe-Lemmer geb. Tebbe, Lehrerin
<b>Schulischer Werdegang:</b>	Grundschule Hellefeld: 1991-1994 Städtisches Gymnasium Sundern: 1994-2003 Abitur: Juni 2003
<b>Universitärer Werdegang:</b>	<u>Medizinstudium Universität zu Lübeck</u> Immatrikulation: Oktober 2003 Erstes Staatsexamen: September 2005 Zweites Staatsexamen: April 2010

## 10 PUBLIKATIONSLISTE

---

Katalinic, A.; Lemmer, A.; Zawinell, A.; Rawal, R.; Waldmann, A.:

Trends in hormone therapy and breast cancer incidence - results from the German Network of Cancer Registries.

Pathobiology. 2009;76(2):90-7. Epub 2009 Apr 9.