

Neue Daten zu menopausaler Hormontherapie und Brustkrebs: Die britische „One Million Women Study“

Die Ergebnisse dieser prospektiven bevölkerungsbasierten Kohortenstudie wurden am 09. 08. veröffentlicht. Sie erfasst 53 % der weiblichen Bevölkerung in Großbritannien im Alter zwischen 50-64 Jahren, ist eng verzahnt mit dem nationalen Mammografie-Screening-Programm und wurde finanziert durch Cancer Research UK, NHS Breast Screening Programme und Medical Research Council (1).

Ziel der Studie war, den Einfluss verschiedener Formen von menopausaler Hormontherapie auf Inzidenz und spezifische Letalität von Brustkrebs zu erfassen. Derzeit ist dies die weltweit größte Observationsstudie zu diesen Fragestellungen; die Anzahl von Brustkrebsfällen ist erheblich umfangreicher als die der amerikanischen Nurses Health Study, das follow-up der britischen Studie ist mit im Mittel 2.6 Jahren (Brustkrebsinzidenz) und Brustkrebsmortalität (4.1 Jahre) bisher noch deutlich kürzer.

Es wurden Daten aus standardisierten Fragebögen sowie zentral erfasste Brustkrebserkrankungen und Brustkrebstodesfälle von 1.084.110 Frauen ausgewertet, die zwischen 1996 und 2001 in Abstimmung mit Einladungen zum Mammografie-Screening-Programm rekrutiert wurden. Dazu wurden detaillierte Angaben von 9364 Frauen analysiert, bei denen im Beobachtungszeitraum inzidente, invasive Mammakarzinome diagnostiziert wurden; weiterhin auch Daten von 517 Frauen, die an Brustkrebs verstarben.

Die Prävalenz von menopausaler Hormontherapie in der britischen Studie war etwa 50 % [weitere Angaben zu Determinanten von Hormontherapie s. a. (2)]. Detaillierte, für zahlreiche bekannte Brustkrebsrisikofaktoren adjustierte Analysen für die Inzidenz von Brustkrebs zeigen, dass die gegenwärtige Anwendung von Östrogen-Gestagen-Präparaten ein relatives Risiko von 2.0 aufweist (KI 1.88-2.12; $p < 0.0001$; 1934 Fälle). Die entsprechenden Zahlen für eine Östrogentherapie sind 1.30 (KI 1.21-1.40; $p < 0.0001$; 991 Fälle) und für die Therapie mit dem Norethynodrel-Derivat Tibolon 1.45 (KI 1.25-1.68; $p < 0.0001$; 184 Fälle). Das relative Risiko (Inzidenz) für das in der Women's Health Initiative benutzte Östrogen-Gestagen-Präparat (konjugierte equine Östrogene 0.625 mg + Medroxyprogesteronacetat 2.5 mg täglich) wurde mit 1.62 angegeben (KI 1.34-1.96; $p < 0.0001$). Dabei hatten die Auswahl der Präparate [z. B. konjugierte Östrogene, Östradiol(derivate)], die Anwendungsform (z. B. oral, parenteral) und das Anwendungsschemas (sequentielle oder kontinuierliche Kombinationstherapie) wenig Einfluß auf das relative Risiko. Dieses stieg allerdings mit der Dauer der Hormonanwendung an; mit Ausnahme der Östrogentherapie, die für weniger als 1 Jahr durchgeführt wurde, erhöhten alle längeren Behandlungszeiträume, sowohl bei der Östrogen-, mehr noch bei der Östrogen-Gestagen-Therapie, das relative Risiko für Brustkrebs.

Frauen, die eine Hormontherapie durchgeführt hatten, diese aber beendet hatten, hatten kein erhöhtes Risiko (Inzidenz) für Brustkrebs (RR 1.01, KI 0.94-1.09) oder Anzeichen einer erhöhten spezifischen Letalität (RR 1.05, KI 0.82-1.34).

Hinsichtlich der spezifischen Letalität wurde ein erhöhtes relatives Risiko bei Frauen mit bestehender Hormonanwendung errechnet (RR 1.22, KI 1.00-1.48; $p=0.05$), nicht bei den Frauen, die Hormone abgesetzt hatten (RR 1.05, KI 0.82-1.34, $p=0.07$). Eine Differenzierung analog zu den Angaben für die Inzidenz war aufgrund der Fallzahl nicht möglich.

Die Autoren errechnen, dass eine 5jährige Östrogen-Therapie zu 0-3 zusätzlichen Brustkrebskrankungen / 1000 Frauen führt, eine 10jährige Therapie zu 3-7 zusätzlichen Erkrankungen. Für die Östrogen-Gestagen-Therapie wurden 5-7 zusätzliche Fälle nach 5 sowie 18-20 zusätzliche Fälle nach 10jähriger Behandlung berechnet. Bezogen auf Großbritannien wäre demnach davon auszugehen, dass im vergangenen Jahrzehnt 20.000 inzidente Brustkrebsfälle bei Frauen im Alter von 50-64 Jahren menopausalen Hormontherapien zuzuschreiben sind.

Dabei ist von besonderer Bedeutung, daß das in Großbritannien und Deutschland verwendete Präparate- und Anwendungsspektrum sehr ähnlich ist, und somit eine Übertragung der Ergebnisse auf Deutschland gut möglich ist [s. *British National Formulary, Rote Liste und Arzneiverordnungsreport 2002 (3)*]. Es ist daher davon auszugehen, dass ein erheblicher, durch Hochrechnungen bezifferbarer Anteil von in Deutschland diagnostizierten Brustkrebsfällen mit der Anwendung bei uns gebräuchlicher menopausaler Hormontherapien im Zusammenhang steht.

Frauen sollten über die Ergebnisse der britischen Studie informiert werden, nicht zuletzt von Ärztinnen und Ärzten, die Sexualhormone verordnen, um eigenständig über Nutzen – Linderung / Beseitigung von Wechseljahrsbeschwerden wie Hitzewallungen – und Risiken – v. a. Brustkrebs, andere Karzinomrisiken, kardiovaskuläre Risiken – eine informierte Entscheidung treffen zu können. Diese Risiken sind wie v. a. aus dieser Studie und der Women's Health Initiative-Studie deutlich wird, schon nach etwa 1 Jahr erkennbar.

Diese Entscheidung kann auch bedeuten, eine bestehende Östrogen-Gestagen-Therapie oder Östrogen-Therapie oder Therapie mit Tibolon abzusetzen – diese Empfehlung sprechen die Verfasser des Editorials insbesondere für die Frauen aus; die bereits eine mehrjährige Hormontherapie durchgeführt haben (4). In diesem Kontext ist auch eine weitere Veröffentlichung aus der Women's Health Initiative bedeutsam, die zeigt, daß die in der Östrogen-Gestagen-Gruppe diagnostizierten Mammakarzinome weiter fortgeschritten waren als in der Placebogruppe (5).

In Großbritannien sind zur One Million Women Study und anderen relevanten Studien zu Hormontherapien seit 08. August 2003 umfangreiche Informationen für Ärzteschaft und Frauen im Internet abrufbar (s. www.mhra.gov.uk), die den gegenwärtigen Stand der Nutzen-Risiken-Analyse beschreiben.

Seit dem 18. August 2003 sind die seitens des BfArM vorgesehenen Änderungen der Gegenanzeigen, Warnhinweise und Nebenwirkungen von Östrogen- und Östrogen-Gestagen-Präparaten im Internet abrufbar (s. http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/am_sicher/stufenpl/anschraugx.pdf). Die vorgenommene Risikobewertung menopausaler Hormontherapie beruht auf Ergebnissen randomisierter propektiver, plazebokontrollierter Studien (v. a. WHI-Studie / Publikationen 2002 und 2003; HERS- und Million Women Study).

1. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362:419-27
2. Million Women Study Collaborators. Patterns of use of hormone replacement therapy in one million women in Britain, 1996–2000. Br J Obstet Gynecol 2002; 109:1319-30
3. Arzneiverordnungsreport 2002 (Hrsg. Schwabe U, Paffrath D). Kap. 45: Sexualhormone. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 2003
4. Lagro-Janssen T, Rosser WW, van Weel C. Breast cancer and hormone-replacement therapy: up to general practice to pick up the pieces. Lancet 2003;362:414-5
5. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. JAMA 2003;289:3243-53

Prof. Dr. med. Martina Dören
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Freie Universität Berlin
Humboldt Universität zu Berlin
Campus Benjamin Franklin
Klinisches Forschungszentrum Frauengesundheit
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
martina.doeren@medizin.fu-berlin.de

Prof. Dr. med. Olaf Ortman
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität Regensburg am
Caritas-Krankenhaus St. Josef
Landshuter Str. 65
93053 Regensburg

Prof. H. H. Klein
Pressesprecher der DGE
Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil
Universitätsklinik
Bürkle-de-la-Camp Platz 1
44789 Bochum