

Hormontherapie in der Menopause und Brustkrebsrisiko – Ein Kommentar zur aktuell im LANCET publizierten Metaanalyse

Thomas Beck, Volker Rimkus

In der hochrenommierten Fachzeitschrift *The Lancet* ist kürzlich eine umfangreiche und vielbeachtete Übersichtsarbeit zum Thema *Hormontherapie in der Menopause und Krebs* erschienen.¹ Es handelt sich dabei um eine profunde Metaanalyse von 58 Studien, rund 100.000 Krebsfälle bei etwa 500.000 Fällen insgesamt. Die Aussagen wiegen schwer, abweichende Positionen werden zukünftig keinen leichten Stand haben. Grund genug für das *HormonNetzwerk der Arbeitsgemeinschaft Biologische Medizin e.V.*, das Studiendesign sowie die -ergebnisse kritisch zu prüfen.

Die Autoren der im LANCET publizierten Metaanalyse zur Hormontherapie in der Menopause berücksichtigen, soweit ersichtlich, ausschließlich Studien über synthetisch modifizierte Hormonderivate (mit Ausnahme der transdermalen und vaginalen Applikation). Sie stellen dabei fest, dass sowohl bei transdermaler Hormongabe (Hormone als Creme) als auch bei oraler Einnahme ein erhöhtes Krebsrisiko auftritt. Das Risiko stieg der Untersuchung zufolge insbesondere dann, wenn die Frauen normalgewichtig und eher jünger waren (unter 50 Jahren) und es erhöhte sich weniger bei übergewichtigen und älteren Frauen. Bereits im zweiten Jahr nach Anwendungsbeginn war ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs nachweisbar, wobei dieses über zehn Jahre nach Absetzen der Therapie anhielt. Bei einer durchgehenden Einnahme von Progestinen und Estrogenen kam es zu vier zusätzlichen Brustkrebsfällen pro 200 Frauen, wenn zusätzlich zu Estrogen die Progestine in Intervallen eingenommen wurden, traten drei zusätzliche Brustkrebsfälle pro 200 Frauen auf und wenn Estrogene allein eingenommen wurden, führte dies zu einem zusätzlichen Brustkrebsfall pro 200 Frauen. Das geringste Risiko hatte demnach die Estrogen-Monotherapie, das höchste Risiko die Dauergabe von Estrogenen und Progestinen.

Interpretation und Diskussion der LANCET-Studie

Es gilt die bekannte Weisheit *Die Dosis macht das Gift*: Je mehr Hormone, desto höher das Risiko. Synthetische Hormon-Derivate sind der LANCET-Studie zufolge *gefährliche Substanzen* und haben somit grundsätzlich ein erhebliches Risikopotenzial. Damit erscheint das Ergebnis der Metaanalyse plausibel. Die Gabe von Hormonen in der Menopause hat ein erhebliches (Brustkrebs-)Risikopotenzial: Je früher, je mehr und je länger die Hormone gegeben werden, desto höher das Risiko. Es kommt offensichtlich zu einer Addition der Risiken der einzelnen Hormone, weshalb die Östrogenmonotherapie das geringste Risiko hat. Die Aussagen der Metaanalyse im LANCET sind also weitgehend deckungsgleich mit den Ergebnissen der bekannten Studien wie der WHI-Studie (2002)², der *Million Woman Study* (2004)³ und der *Nurses Health Study* (1978)⁴: Die Gabe von synthetischen Hormonen führt zu einer Risikoerhöhung für Brustkrebs und für Herz-Kreislauf-Erkrankungen⁵, sehr wahrscheinlich auch für Schlaganfall und viele andere Erkrankungen. Überraschenderweise relativierte eine der Autorinnen der WHI-Studie im Jahr 2015 die eigenen Ergebnisse,⁶ was in der Folge zu einer nicht unerheblichen Wiederbelebung der Hormontherapie führte. Diese Relativierung muss aber angesichts der Ergebnisse der aktuellen Metaanalyse im LANCET kritisch hinterfragt werden.

Die Aussage, dass Hormone, die als Creme verabreicht werden (transdermale Applikation), nicht das Erkrankungsrisiko vermindern, ist wenig überraschend. Eine transdermale Applikation führt nicht zu einer Risikominimierung, da hier zwar unveränderte Original-Hormone (also bioidentische Hormone) verwendet werden (und diese von sich aus eigentlich kein Risikopotenzial haben), aber die Haut wirkt als Barriere und lässt weniger Hormone durch. Die Therapie wird damit insuffizient. Dies würde bei einer Kontrolle der Hormonspiegel auch sofort auffallen, wenn Spiegelkontrollen denn durchgeführt würden. Dies war aber bei den untersuchten Studien nicht der Fall. Die allgemeine Empfehlung einer transdermalen Applikation kann aktuell nicht weiter aufrecht erhalten werden.

Bei lokaler vaginaler Applikation von Östrogenen wurde keine Risikoerhöhung nachgewiesen. Dies entspricht den Erwartungen, weil es sich nur um eine lokale Anwendung handelt zur Therapie lokaler Beschwerden (etwa Scheidentrockenheit) und die hierbei erzielten systemischen Spiegel wahrscheinlich nicht hoch genug waren, um eine nachweisliche Risikoerhöhung zu verursachen.

Insofern ein geringerer Risikozuwachs durch Hormongabe in höherem Alter bzw. bei höherem Gewicht nachgewiesen wurde, entspricht das ebenfalls den bisherigen Erkenntnissen. Die Autoren gehen überwiegend davon aus, dass das höhere Gewicht und das höhere Alter bereits zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko führen (Risikofaktoren). Durch die zusätzliche Gabe von Hormonen in dieser Risikogruppe steigt das Risiko dann nicht mehr so stark an.

Was stört an der Berichterstattung über diese Studie

Es wird über die Anwendung von *Östrogenen* und *Progestinen*, bzw. *Gestagenen*, *Progesteronen* und *Progesteron* gesprochen, wobei die letzteren vier Progesteronformen synonym verwendet werden. Die Begriffe *Progestine*, *Gestagene* bzw. *Progestogene* beschreiben aber synthetische Abwandlungen des Progesteronmoleküls. Von diesen ist schon lange bekannt, dass sie die Karzinomgefahr deutlich erhöhen. Einzig *Progesteron* ist das unveränderte Hormon, welches eben nicht zu einer erhöhten Karzinomgefahr führt. Insofern sind diese Aussagen zu den erheblichen Risiken der synthetischen Hormonmodifikation bekannt und wurden in der vorliegenden LANCET-Studie nur bestätigt. In den untersuchten Studien wurden (mit Ausnahme der transdermalen Applikation) nicht die unveränderten human-identischen Formen verwendet (wie etwa 17-beta-Östradiol), sondern synthetische Derivate (wie Ethinyl-Östradiol). In einer seriösen Berichterstattung über wissenschaftliche Arbeiten sollte präzise unterschieden werden, welche Hormone in den jeweiligen Studien untersucht wurden.

Bioidentische bzw. humanidentische Hormone wurden also (so weit ersichtlich) in der Studie nicht untersucht. Unter *bioidentischen* bzw. *humanidentischen* Hormonen versteht man solche Hormone, die in ihrer Molekülstruktur mit den unveränderten Original-Hormonen des Menschen übereinstimmen. Diese finden nur insofern in der wissenschaftlichen Diskussion Widerhall, als regelmäßig auf die mangelnde wissenschaftliche Untersuchung der bioidentischen Hormone verwiesen wird und auf die damit verbundene Gefahr des Nichtwissens von Risiken.⁸ Die synthetischen Hormonderivate seien besser erforscht – und damit angeblich weniger gefährlich, weil die Gefahren bekannt sind?⁹ Diese Argumentation befremdet.

Zu den bioidentischen Hormonen gibt es eine zunehmende Zahl von wissenschaftlichen Studien. Für bioidentische Hormone wurde nicht nur keine Risikoerhöhung für (Brust-)Krebs, sondern eine Risiko-Minderung für (Brust-)Krebs⁷ und für viele andere Erkrankungen nachgewiesen!^{10,11} (Damit ist aber natürlich keine Empfehlung für die Therapie von Brustkrebs mit bioidentischen Hormonen ausgesprochen!) Die oben genannten (und viele andere) Studien zu bioidentischen Hormonen bleiben in der LANCET Metaanalyse weithin unberücksichtigt.

Die Anwendung von bioidentischen Hormonen nimmt immer mehr zu und findet großen Anklang bei Betroffenen. Bei zumindest gleicher Eignung der Darreichungsform ist auch dem Wunsch der Patientin Rechnung zu tragen.¹² Sowohl der Patientenwunsch als auch die zumindest gleiche Eignung ist für die bioidentischen Hormone gegeben, denn ihre Alternativen (die synthetischen Hormonderivate) sind nachweislich mit enormen Risiken verbunden, wie die gegenständliche Studie im LANCET zeigt. Damit ist es nicht nur gerechtfertigt, sondern klar indiziert, bioidentische Hormone als Alternative zur üblichen Hormonersatztherapie mit synthetisch-modifizierten Hormonen zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden einzusetzen.

Die einschlägige S3-Leitlinie zur Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause,¹³ herausgegeben von der *Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe* (DGGG) unter Beteiligung weiterer Fachgesellschaften, fordert: Eine Hormontherapie sollte bei gegebener Indikation in möglichst niedriger Dosierung für eine möglichst kurze Zeitspanne gegeben werden. Dies ist mit den üblichen Fertigarzneimitteln nicht möglich, denn die Dosierung ist festgelegt. Optimal wäre die Apotheken-Herstellung ärztlich verordneter individuell unterschiedlich dosierter Hormonzubereitungen in der jeweils niedrigsten möglichen Dosis zur Vermeidung von Wechseljahressymptomen und die Kontrolle durch regelmäßige Analysen der Blutspiegel, was exakt den Grundprinzipien der Methode Rimkus[®] entspricht. Diese therapeutische Anwendung wurde in der LANCET-Studie nicht untersucht. Die Forderung der S3-Leitlinie *möglichst niedrige Dosierung* wird bei Verwendung von Fertigarzneimitteln also weithin ignoriert. Die Behandlung mit individuell dosierten bioidentischen Hormonen (Rimkus Methode[®]) entspricht hingegen der Leitlinie und ist deshalb auch leitliniengerecht.

In den Studien wurden weder angestrebte Serumspiegel (Zielbereiche der Substitution) definiert, noch wurden diese diskutiert oder sonst irgendwie angegeben. Das Erreichen dieser Zielspiegel wurde deshalb auch nicht kontrolliert. Die Hormon-Dosierungen wurden also nicht kontrolliert – und auch nicht an die jeweiligen Bedürfnisse angepasst. Die Beurteilung des Therapieerfolges richtete sich

(soweit überhaupt ersichtlich) ausschließlich nach dem klinischen Bild bzw. nach rein subjektiven Kriterien (Besserung menopausaler Beschwerden). Laborspiegel als objektive Ergebniskriterien wurden nicht erhoben. Diese fragwürdige Vorgehensweise ist leider bei Hormonstudien weit verbreitete Praxis, denn synthetisch-modifizierte Hormone lassen sich bekanntlich durch die übliche Routine-Hormonanalytik messtechnisch nicht erfassen. Unter Laborärzten ist dies bekannt und unbestritten: In den Packungsbeilagen für die üblichen Labortestkits wird routinemäßig und explizit darauf hingewiesen, dass mit den Testkits der Nachweis von synthetischen Hormonen unter 1 % liegt – und damit unter der Schwankungsbreite!¹⁴ Dieser Mangel reduziert auch die Aussagekraft der vorliegenden Metaanalyse. Denn wie soll beurteilt werden, ob die jeweils gewählten Dosierungen überhaupt suffizient waren, wenn keine objektiven Therapiekontrollen im Labor und dementsprechend auch keine Dosisanpassungen erfolgten? Den Nachweis eines zumindest hinreichend durch Labormessungen objektivierten Therapieerfolges bleiben die einzelnen Studien insofern schuldig. Dieser Mangel wurde in der Metaanalyse des LANCET nicht angesprochen!

Etwaige Alternativen wie konjugierte Hormone (etwa *Conjugierte Equine Estrogene*, CEE aus Stutenurin) oder Phytohormone weisen gegenüber den menschlichen Hormonen ebenfalls eine unterschiedliche Molekülstruktur auf. Sie haben deshalb andere Wirkungen und Nebenwirkungen und sind insofern zur Therapie eines menschlichen Hormondefizits ebenfalls nicht geeignet.

In der Metaanalyse im LANCET wird gezeigt, dass eine transdermale Therapie entgegen der aktuell häufig vertretenen Meinung das Karzinomrisiko nicht vermindert, sondern – im Gegenteil – erhöht. Die transdermale Applikation ist also keine Alternative, um das Risiko zu vermindern. Dieses Ergebnis könnte zunächst verwundern, denn bekanntlich sind alle Präparate zur transdermalen Anwendung bioidentische Hormone. Diese Beobachtung zeigt aber, dass eine transdermale Applikation mit bioidentischen (!) Hormonen zu insuffizientem Serumspiegel führt (wie auch in unseren Publikationen veröffentlicht und in den Seminaren gelehrt wird). Damit sind diese Patientinnen weithin *unbehandelt* bzw. zumindest *insuffizient therapiert* und unterliegen dem erhöhten Altersrisiko einer Karzinombildung. Jegliche transdermale Applikation von Hormonen ist genau wegen dieser Insuffizienz nicht sinnvoll. Daher liegt die in der Metaanalyse des LANCET geäußerte Kritik an der transdermalen Applikation auf unserer Linie und stützt unsere über Jahrzehnte geübte Argumentation.

Abschließender Kommentar

Seit Jahrzehnten ist bekannt – und wird auch in unseren Seminaren gelehrt – dass synthetische Derivate (Abwandlungen) von Steroidhormonen zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden die Entstehung von Karzinomen fördern.^{15,16} Die Erfahrungen des HormonNetzwerk e.V. mit synthetischen Hormonen stimmen also überein mit den vernichtenden Studienergebnissen, die in der LANCET Langzeitstudie nun veröffentlicht wurden – und auf einer Linie liegen mit vielen anderen großen Studien (siehe oben).²⁻⁵ Unsere Erfahrungen mit bioidentischen Hormonen sind dazu allerdings absolut konträr: Es kommt nicht zu einer Risikoerhöhung für Brustkrebs, sondern im Gegenteil zu einer Risikominimierung⁷ – und zu einer Abnahme des Risikos für viele andere Erkrankungen.¹¹

Angesichts des desaströsen Ergebnisses der vorliegenden Metaanalyse im LANCET wäre es spätestens jetzt die originäre Aufgabe der wissenschaftlichen Medizin, vertieft Studien zu bioidentischen Hormonen durchzuführen. Eine Einflussnahme der Pharmaindustrie ist sehr wahrscheinlich und muss sehr kritisch geprüft werden.¹⁷⁻²¹ Die übliche Standardtherapie mit synthetisch modifizierten Hormonderivaten genauso wie eine Therapie mit konjugierten Hormonen (z.B. CEE) oder Phytohormonen ist kaum mehr zu vertreten. Dennoch werden diese Therapiekosten anstandslos von den Kassen übernommen. Zum Schutz unserer Patienten und Patientinnen ist ein Umdenken dringend notwendig.

Autoren:

Dr. Dr. med. Thomas Beck, Vorsitzender des HormonNetzwerks

Dr. med. Volker Rimkus, Begründer der Rimkus Methode

HormonNetzwerk der Arbeitsgemeinschaft Biologische Medizin e.V.

Schützenstraße 3, 80335 München

Tel.: 089-593 593, www.Hormon-Netzwerk.de

take-home message

Jegliche Änderung der natürlichen menschlichen Hormonstruktur führt zu Änderungen des Wirkprofils. Insofern ist die erhebliche Risikozunahme für synthetisch modifizierte Hormone (Hormon-Derivate) schlüssig, wie in der Metaanalyse im LANCET beschrieben. Das gilt in analoger Weise sowohl für konjugierte Hormone (wie CEE) als auch für Phyto-Hormone, die gegenüber den menschlichen „Original-Hormonen“ eine veränderte Struktur aufweisen. In der Nutzen-Risiken-Abwägung erscheint der Einsatz jeglicher modifizierter Hormon-Derivate heute nicht mehr vertretbar. Insbesondere, wo in der Behandlung mit bioidentischen Hormonen nach Rimkus® eine über Jahrzehnte bewährte Alternative zur Verfügung steht.



Das HormonNetzwerk der Arbeitsgemeinschaft Biologische Medizin e.V. (AG-BioMed) ist ein unabhängiger Verein mit dem Ziel, über hormonelle Vorgänge im Organismus und damit assoziierte Erkrankungen aufzuklären.

Informieren Sie sich unter www.Hormon-Netzwerk.de

Quellen

- 1 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet* 2019; Volume 394 (issue: 10204); 1159-1168
- 2 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL 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, 321-333
- 3 Banks E et al.: Published results on breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study are correct. *In: Climacteric*. 2004; 7(4)
- 4 Belanger CF et al: The nurses' health study. *In: The American Journal of Nursing* 1978
- 5 Lokkegaard E, Andreasen AH et al.: Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *European heart journal* 2008; 29(21), 2660-2668
- 6 Manson JE et al.: Menopause Management. *N Engl J Med* 2016; 374: 803-806
- 7 Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F: Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 107:103-111
- 8 Bhavnani BR, Stanczyk FZ: Misconception and concerns about bioidentical hormones used for compounded hormone therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012, 97(3), 756-759
- 9 Pru JK : Persistent concerns over the use of compounded hormone therapies. *Menopause* 2019; 26(9), 945-946
- 10 Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R et al.: Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005, 96 (2): 95-108
- 11 Holtorf K: The bioidentical hormone debate: are bioidentical hormones (estradiol, estriol, and progesterone) safer or more efficacious than commonly used synthetic versions in hormone replacement therapy? *Postgraduate medicine* 2009, 121(1), 73-85
- 12 Thompson JJ, Ritenbaugh C, Nichter M : Why women choose compounded bioidentical hormone therapy: lessons from a qualitative study of menopausal decision-making. *BMC women's health* 2017, 17(1), 97
- 13 S3 Leitlinie: www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-062.html
- 14 siehe etwa den Beipackzettel, ELECSYS PROGESTERONE III Cobas, Roche, 2019
- 15 Grasl-Kraupp B, Bursch W, Schulte-Hermann R: Hormone und Krebs. *In: Hiddemann W, Bartram C (Hrsg.): Die Onkologie.* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2010
- 16 Zykla-Menhorn V: Das onkogene Potenzial von Gestagenen wird unterschätzt. *Deutsches Ärzteblatt* 2008, 105; 28-29
- 17 Joannidis JP: 65 of the 77 most cited randomised controlled trials received funding from industry, and the proportion increased significantly over time
- 18 Smith R: Medical Journals are an Extension of the Marketing Arm of pharmaceutical Companies- *PLoS medicine* 2005
- 19 Dwan K et al.: Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS one* 2008, 3(8), e3081
- 20 Peppercorn J, Blood E et al.: Association between pharmaceutical involvement and outcomes in breast cancer clinical trials. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2007, 109(7), 1239-1246
- 21 Liberati A, Altman D et al.: The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS* 2009, 6(7), e1000100