

Zur Diskussion um die Metaanalyse im LANCET

Wechseljahresbeschwerden: Hormontherapie und Ihre Alternativen

T. Beck

Manche Kollegen werden sicherlich von der Ende August 2019 im THE LANCET publizierten Metaanalyse zum Thema „Menopausale Hormonersatztherapie (HRT) und langfristiges Brustkrebsrisiko“ gehört haben. Das Ergebnis auf eine Kurzformel gebracht: Menopausale HRT verursacht Brustkrebs. Dieser Therapieansatz scheint nur noch schwer vertretbar. Das Thema „Wechseljahresbeschwerden und Hormone“ löst dabei seit Jahrzehnten heftige Debatten aus. Befürworter und Gegner der HRT (Gabe von Hormonen in der Menopause) stehen einander fast unversöhnlich gegenüber.

Dabei besteht unverändert ein großes Bedürfnis nach ärztlicher Hilfe und Unterstützung, immerhin betrifft der Wechsel jede älter werdende Frau. Nur ein Drittel hat keine oder fast keine Wechseljahresbeschwerden, alle anderen leiden teilweise massiv! Was können wir also heute unseren Patientinnen als Alternative anbieten?

Hintergrund: Entwicklung der HRT

Mit der bahnbrechenden Entdeckung der ovulationshemmenden Wirkung von Sexualhormonen verzeichnete der medizinische Einsatz von Hormonen einen Siegeszug ohne Gleichen.

Verbreitung

Aktuell nehmen in Deutschland mehr als die Hälfte aller verheirateten Frauen im Alter von 15–49 Jahren die Pille (► Abb. 1), bei Unverheirateten geht die Quote je nach Statistik auf über 70 % – allerdings in den letzten Jahren mit abnehmender Tendenz. Weltweit neh-

Wo mit der Pille verhütet wird

Frauen zwischen 15 und 49 Jahren, die verheiratet sind oder in einer Beziehung leben (Angaben in Prozent)

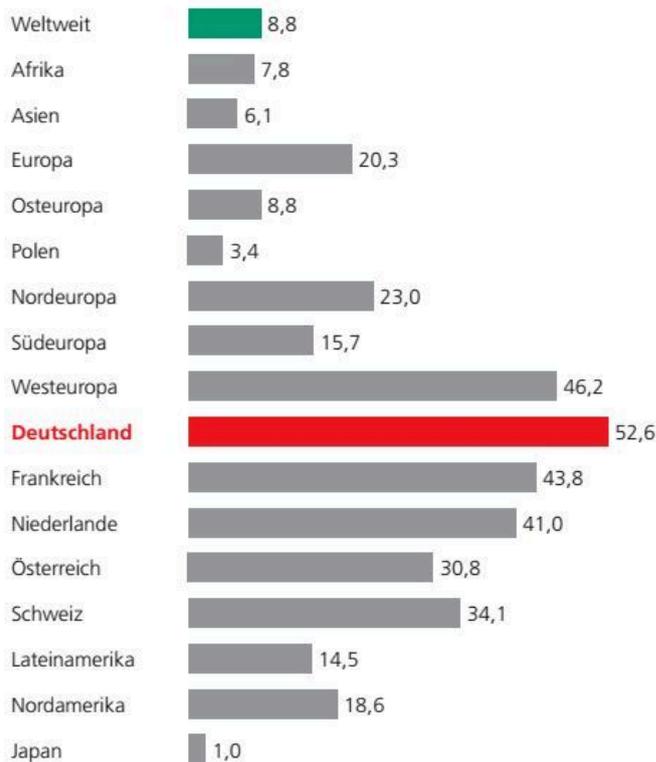


Abb. 1: Häufigkeit der Nutzung von Verhütungspillen, weltweit, nach [15].

men zur Zeit über 100 Millionen Frauen täglich die Anti-Baby-Pille ein [1].

Die Entwicklung der HRT und Studien/Risiken

Nach anfänglicher Begeisterung über die neuen Möglichkeiten der Anwendung der Hormone auch für Beschwerden der Wechseljahre (und nicht nur zur Empfängnisverhütung), gab es bereits Mitte der siebziger Jahre erste Warnungen vor möglichen erheblichen Risiken (Anstieg von Endometrium-Karzinomen bei Einnahme von Östrogenen [20]),

was zu einem deutlichen Rückgang der HRT führte.

Ab den neunziger Jahren wurden wieder vermehrt Hormone verschrieben, dann allerdings meist als Mischung von Gestagenen mit Östrogenen („Kombitherapie“), nachdem bekannt geworden war, dass Gestagene die Risiken mindern [3] („Endometriumprotektion“ durch Gestagene). 2002 wurde die bekannte WHI-Studie [4] veröffentlicht, die der HRT ein negatives Nutzen-Risikoprofil bescheinigte: Anstieg der Nebenwirkungen bei HRT-

Kombi-Therapie insbesondere für Brustkrebs. Die Verordnung von Hormonen zur HRT brach daraufhin erneut um bis zu 80 % massiv ein (► Abb. 2). Ähnlich wie auch schon in den siebziger Jahren war auch dieses Mal der Rückgang der HRT mit einer deutlichen Verminderung der Krebsrate verbunden [5].

Die im August 2019 im LANCET [6] erschienene Metaanalyse untersuchte 58 Studien mit 100.000 Brustkrebsfällen und knapp 500.000 Fälle insgesamt in Bezug auf menopausale HRT und das langfristige Brustkrebsrisiko. Das Ergebnis bestärkt erneut die Kritik an der HRT: Jegliche Art von HRT vermehrt das Brustkrebsrisiko und zwar früher als bisher angenommen (bereits ab dem zweiten Jahr) und länger anhaltend (auch nach über 10 Jahren nach Ende der HRT). Die bisher regelmäßig kolportierte Überlegenheit einer transdermalen Hormonapplikation (zur angeblichen Vermeidung eines *first pass effects*) bestätigte sich nicht. Die transdermale Zufuhr von Steroidhormonen führte zu keiner Besserung des Risikos für Brustkrebs. Einzig bei lokaler dermalen Anwendung von Hormonen (z. B. bei Scheidentrockenheit) wurde keine Risikoerhöhung nachgewiesen.

Die Aussagen der neuen Metaanalyse im LANCET bestätigen insofern weitgehend die Ergebnisse anderer großer Studien wie der WHI-Studie (2002) der Million Woman Study (2004) [7] und der Nurses Health Study (1978) [8] sowie der Dänischen-National-Register-Studie (2008) [9]. Überraschenderweise wurden aber im Jahr 2015 Ergebnisse der WHI-Studie teilweise relativiert bzw. zurückgenommen [10], was weitgehend begrüßt wurde und in der Folge zu einer Wiederbelebung der Hormontherapie führte. Diese Relativierung muss angesichts der Ergebnisse der Metaanalyse im LANCET kritisch hinterfragt werden.

HAUPTAUSSAGEN und ERGEBNISSE der LANCET-Studie [6]:

1. Mit Ausnahme der transdermalen und vaginalen Applikation umfasste die Metaanalyse fast ausschließlich Studien bei denen synthetisch modifizierte Hormonderivate untersucht wurden, soweit ersichtlich.
2. Ein erhöhtes Brustkrebsrisiko wurde sowohl bei transdermalen als auch oraler Einnahme von Hormonderivaten festgestellt
3. In diesem Zusammenhang konnte ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei vaginalen Anwendung von Östrogenen nicht nachgewiesen werden.
4. Bei adipösen und älteren Frauen erhöhte sich das Krebsrisiko im Verbindung mit HRT weniger stark als bei normalgewichtigen und jüngeren Frauen (< 50 Jahre).
5. Eine Erhöhung des Risikos an Brustkrebs zu erkranken war bereits im zweiten Jahr der Anwendung nachweisbar.
6. Auch 10 Jahre nach dem Absetzen der HRT besteht noch immer ein erhöhtes Risiko.

Verordnete Tagesdosen von Östrogenen zur Hormonersatztherapie in Deutschland in den Jahren 1999 bis 2009 (in Millionen Tagesdosen)

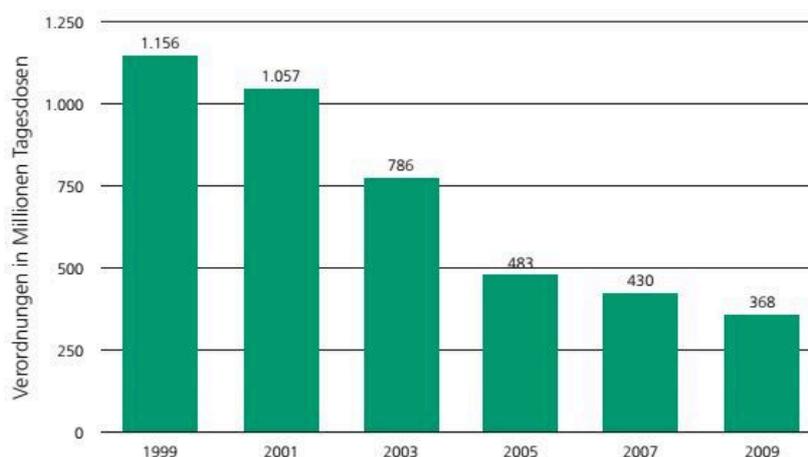


Abb. 2: Verordnete Tagesdosen von Östrogenen zur Hormonersatztherapie in Deutschland in den Jahren 1999 bis 2009 (in Millionen Tagesdosen); nach statista.com

Kommentar zur Studie

Auf Grund der Metaanalyse im THE LANCET und der überwiegenden Zahl vieler weiterer Studien muss nun endlich die übliche Gabe von Sexualhormonen zur Behandlung (post-)menopausaler Beschwerden sehr kritisch bewertet werden.

Allerdings muss auch das Studiendesign der Studie im THE LANCET in manchen Punkten einer kritischen Prüfung unterzogen werden, weswegen wir anmerken, dass

- a) die LANCET-Studie in manchen Punkten kritikwürdig ist und nicht optimal durchgeführt wurde.

Zudem sind wir davon überzeugt, dass

- b) eine pauschale Verurteilung insbesondere des Hormons Östradiol (bzw. der „Östrogene“) nicht berechtigt ist und eine unangemessene Verunsicherung der Bevölkerung nach sich ziehen kann. „Hormone“, insbesondere Östrogen, sind insofern zu „rehabilitieren“ und nicht zu verurteilen.

Zu a): Die Metaanalyse zum Thema „Brustkrebsrisiko bei HRT“ im LANCET erscheint aus unserer Sicht u. a. deshalb kritikwürdig, weil seitens der Studienautoren erstaunlicher-

weise keinerlei Kritik an der (weithin üblichen) fehlenden Bestimmung der Hormonspiegel erfolgte. Wie können Therapieerfolge nachprüfbar verglichen werden, wenn keine objektiven Hormonspiegel erhoben werden? Sollen etwa allein subjektive Angaben genügen? Dies widerspricht jeglicher wissenschaftlichen Herangehensweise und verwundert. Dieser gravierende Mangel in den zugrundeliegenden ausgewerteten Studien hätte in der Metaanalyse zumindest thematisiert werden müssen.

Des Weiteren wurde keine Unterscheidung zwischen synthetisch modifizierten Hormon-DERIVATEN einerseits und unveränderten („physiologischen“) Hormonen andererseits getroffen. Auch diese mangelnde Unterscheidung mag zwar verbreitet sein, erscheint uns aber für eine profunde Metaanalyse nicht hinnehmbar.

Zu b): Mit der Unterscheidung (synthetisch modifizierte Hormone vs. physiologisch strukturierte unveränderte Hormone) erklären sich die widersprüchlichen Einordnungen insbesondere von Östrogen, es wird einerseits als Gefahrenstoff wahrgenommen (wie auch in der vorliegenden LANCET-Studie) und andererseits als existenzielles physiologisches Hormon [11].

Insofern unveränderte physiologische Hormone untersucht werden (was soweit ersichtlich in der LANCET-Studie, mit Ausnahme der transdermalen Applikation, nicht der Fall war), zeigen sich die natürlichen Hormone in ihrer gesamten physiologischen Wirkungsbreite: Entwicklung und Erhalt der Fortpflanzungsfähigkeit beim Mann (z. B. Beweglichkeit der Spermien) und bei der Frau (Entwicklung von Genitale und Brust, weiblicher Zyklus mit Heranreifen der Follikel), Funktionsfähigkeit des Gehirns [12] (z. B. Hörvermögen [13]), Entwicklung der Psyche, Funktion von Haut

und Schleimhaut, Regulation von Stoffwechsel und Temperatur, Stimulation des Immunsystems sowie viele mehr.

Sobald aber synthetisch modifizierte Hormon-DERIVATE untersucht werden, zeigen treten die bekannten unerwünschten Wirkungen und Risiken hervor. Allein schon deshalb können Aussagen über Risiken von synthetisch modifizierten Hormonderivaten nicht auf unveränderte physiologische Hormone übertragen werden. Dieser entscheidende Unterschied wurde in der LANCET-Studie bedauerlicherweise NICHT aufgegriffen und thematisiert.

Fazit

Auch aus unserer Sicht ist die LANCET-Studie in einzelnen Punkten kritikwürdig und lässt einige wesentliche Differenzierungen außer Acht. Insgesamt überzeugt uns aber die Grundaussage der Lancet-Metaanalyse über das **hohe Risikopotential synthetisch modifizierter Hormon-DERIVATE**. Dies gilt insbesondere auf dem Hintergrund einer Vielzahl ähnlicher Ergebnisse anderer Studien. Eine pauschale Entwarnung vor den in der LANCET-Studie aufgezeigten Risiken erscheint uns insofern nicht gerechtfertigt. Die weit verbreitete **pauschale Verurteilung „der Hormone“, insbesondere aber von Östrogen, ist nicht sachgerecht** und kann die Bevölkerung erheblich verunsichern. Physiologisch strukturierte (also UNVERÄNDERTE) Sexualhormone – und das gilt ausdrücklich auch für Östrogen (!) – sind grundlegend für Erhalt der Art, für Entwicklung, Steuerung und Erhalt der Gesundheit (z.B. aller Funktionen im Rahmen der Fortpflanzung, Verringerung des kardiovaskulären Risikos, Osteoporoseprophylaxe, usw. [14]). Sexualhormone wie z.B. Östrogen, Progesteron und Testosteron sind als physiologische – natürliche Grundbausteine des Lebens KEINE zu bekämpfenden GEFAHRENSTOFFE,

sondern für das Leben und Überleben unserer Art hilfreich und existenziell.

Literatur:

1. Rella W, Bonelli J, Kummer S. Fünfzig Jahre „Pille“: Risiken und Folgen. (http://www.imabe.org/fileadmin/ima-go_hominis/pdf/IH017_263-274.pdf). Zugegriffen: 11.2019
2. Smith DC et al. „Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma.“ New England journal of medicine 1975; 293.23: 1164–1167
3. Leidenberger F. „Nutzen-Risiko-Analyse einer Hormonsubstitution“, Der Gynäkologe 1997; 30: 314
4. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 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): 321–333
5. Walker AM, Jick H. Declining rates of endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology* 1980; 56(6):733–736
6. 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; 394(10204): 1159–1168
7. Banks E, et al: Published results on breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study are correct. *Climacteric* 2004;7(4): 415
8. Belanger CF, et al: The nurses' health study. In: *The American Journal of Nursing* 1978; 78(6): 1039–1040
9. Løkkegaard E, et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *European heart journal* 2008, 29(21), 2660–2668

Vollständige Literatur unter:

<https://medizin.mgo-fachverlage.de/gynaekologie/gyne.html>

Korrespondenzadresse:

Dr. Dr. med. Thomas Beck
Vorsitzender des Hormonnetzwerks der Arbeitsgemeinschaft biologische Medizin e.V.,
Schützenstraße 3
80335 München
www.hormon-netzwerk.de

Dr. Dr. med.
Thomas Beck

