

## Die britische Million Women Study bestätigt Assoziation von “HRT” und Brustkrebs.

In den letzten Jahren haben wir uns in einem Hauptartikel (1), mehreren Kurzmitteilungen (2) und Leserbriefen (3) mit dem Thema "Hormonersatz-Therapie" (HRT) bei postmenopausalen Frauen und Brustkrebs auseinandergesetzt. Die letzte Meldung betraf die amerikanische Women's Health Initiative (WHI) Study, die bisher größte randomisiert-prospektive Studie an über 16000 Frauen, in der eine Steigerung der Brustkrebs-Inzidenz um ca. 25% durch Stutenharn-Östrogene, kontinuierlich kombiniert mit Medroxyprogesteronazetat (MPA) über 5,2 Jahre, herauskam (4). In Deutschland wurde diese Studie mehrfach, oft unsachlich, attackiert mit dem Hinweis, daß hierzulande die meisten Frauen mit 17-beta-Östradiol in Kombination mit anderen Gestagenen "substituiert" werden, so daß die amerikanischen Ergebnisse nicht ohne weiteres auf Deutschland übertragen werden könnten. Zudem seien die Frauen in der WHI-Studie meist älter als 60 Jahre gewesen.

Unter Federführung der klinischen Epidemiologin V. Beral aus Oxford erschien jetzt im Lancet eine sehr wichtige Studie (5), die fast alle oben erwähnten Einwände gegen die WHI-Studie ganz oder teilweise entkräftet. In enger Zusammenarbeit mit dem National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP) wurden zusammen mit den Einladungen zur Teilnahme am Mammographie-Screening an mehr als 1 Million Frauen im Alter von 50-64 Jahren im Mai 1996 Fragebögen verschickt, mit denen der Menopausen-Status und der jetzige und frühere Gebrauch von "HRT" in welcher Form auch immer (oral, transdermal, Implantat) unter Benennung der Präparate erfragt wurde. Hierdurch war es möglich, eventuelle Risiken getrennt nach Art und Applikationsweg der verschiedenen Östrogene und Gestagene zu erkennen. Dem NHS-Zentralregister für Krebs-Erkrankungen und -Todesfälle wurden dann von 1996 bis Dezember 2001 (für Todesfälle) oder bis Dezember 2002 (für Brustkrebs-Erkrankungen) die Endpunkt-Daten entnommen. In einer begrenzten Zahl von Fällen wurde der Inhalt der zurückgeschickten Fragebögen mit den Aufzeichnungen behandelnder Ärzte verglichen und validiert.

**Ergebnisse:** In dem angegebenen Zeitraum traten bei 1084110 in die Studie eingeschlossenen Frauen 9364 Fälle von invasivem Brustkrebs und 637 Todesfälle durch Brustkrebs auf. Bei "current users" war das Relative Risiko (RR mit Konfidenz-Intervallen) für Brustkrebs mit 1,66 (1,6-1,72) hochsignifikant erhöht. Bei "past users" war es nicht erhöht, auch nicht in der Untergruppe, die vor weniger als 5 Jahren den HRT-Gebrauch beendet hatte. Bei Östrogen-Gebrauch allein war das RR 1,3 (1,22-1,38; p 0,0001), bei kombiniertem Östrogen/Gestagen-Gebrauch mit 2,0 (1,91-2,09; p 0,0001) deutlich höher als bei Verwendung von Östrogen allein (p wiederum 0,0001). Nach Einnahme von Tibolon (Liviella; ein Steroid mit östrogenen, gestagenen und androgenen Wirkung) war das RR für Brustkrebs auch erhöht (1,45; 1,25-1,68; p 0,0001). Bei Verwendung von Östrogen/Gestagen-Kombinationen 5 Jahre

war das RR 1,7 (1,56-1,86), > 5 Jahre 2,21 (2,06-2,36). Das Risiko war bei Verwendung von MPA oder anderen Gestagenen in der Hormonkombination nicht deutlich verschieden. Die Art des Östrogens oder die Applikationsart spielte hinsichtlich des RR für Brustkrebs keine deutliche Rolle. Die Arbeit enthält einen gravierenden Druckfehler: Ethinylestradiol statt Estradiol angegeben! Ersteres spielt in der HRT keine Rolle.

Im Gegensatz zu früheren Studien war, vielleicht wegen der größeren "statistischen power" dieser Studie, auch das Risiko für Tod durch Brustkrebs bei HRT signifikant erhöht (RR = 1,22; 1,00-1,48; p = 0,05). Die Autoren rechnen auf, daß im UK in den letzten 10 Jahren durch Verwendung von HRT bei 50-64 Jahre alten Frauen 20000 zusätzliche Fälle von Brustkrebs aufgetreten sind, während sie wegen der geringeren Signifikanz keine Aussagen über zusätzliche Todesfälle durch Brustkrebs machen können oder wollen.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen diejenigen der WHI-Studie, auch in der Hinsicht, daß die kombinierte HRT mit Östrogenen und Gestagenen ein höheres Risiko beinhaltet als bei Verwendung von Östrogenen allein (der Teil der WHI-Studie mit Östrogen allein wurde noch nicht abgebrochen, so daß das Brustkrebs-Risiko geringer sein wird als bei kombinierter Hormonanwendung). Außer bei Verwendung von 17-beta-Östradiol allein in sehr kleiner Dosierung ( 1 mg/d; so niedrig dosierte Tabletten gibt es in Deutschland nicht), scheinen Stutenharn-Östrogene nicht gefährlicher zu sein als Östradiol und MPA nicht gefährlicher als Norethisteron oder Levonorgestrel. Bedenkt man, daß Frauen, die HRT anwenden, meist keine gravierende Familienanamnese hinsichtlich Brustkrebs haben, dann erscheinen die Befunde dieser Studie noch bemerkenswerter zu sein. Die Ergebnisse der Studie werden in einem Kommentar von T. Lagro-Janssen et al. aus Holland und Kanada ausführlich besprochen (6).

**Fazit:** Die Million Women Study belegt ein hochsignifikant erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei HRT (Östrogene allein, mehr noch bei Kombination mit Gestagenen). Das Risiko korreliert mit der Dauer der Anwendung. Die HRT sollte nur noch für kurze Zeit bei Frauen mit gravierenden klimakterischen Beschwerden angewendet werden. Frauen, die eine längere Anwendung wünschen, müssen über das kardiovaskuläre und das Brustkrebs-Risiko ausführlich aufgeklärt werden.

## Literatur

1. [AMB 2001, 35, 17.](#)
2. [AMB 2002, 36, 67](#) und [68](#)
3. AMB 2001, **35**, 71b und 2002, **36**, 7b.
4. Writing Group for the **Women's Health Initiative Investigators (WHI)**: JAMA [2002, 288, 321.](#)
5. Million Women Study Collaborators: Lancet [2003, 362, 419.](#)
6. Lagro-Janssen, T., et al.: Lancet [2003, 362, 414.](#)