



HORMON ZENTRUM AN DER OPER
Endokrinologie München



HORMONERSATZTHERAPIE.
Nutzen und Risiken.

Der Nutzen ist wesentlich höher als das Risiko.

Im September 2019 wurde im Fachmagazin Lancet eine weitere Studie veröffentlicht, die einen Zusammenhang zwischen Hormonersatztherapie und Brustkrebsrisiko feststellt und erneut zu einer breiten Verunsicherung bei den behandelten Frauen und sämtlichen behandelnden Ärzten führt.

Die Ergebnisse der Lancet-Studie bestätigt lediglich etwas, das schon lange bekannt ist, wie im Folgenden gezeigt werden wird. Zunächst einmal handelt es sich bei der Arbeit um die Auswertung von ausschließlich epidemiologischen Studien, die überwiegend auf die Anwendung von Hormonen in den 80er und 90er Jahre zurückgehen. Dies ist insofern wichtig, da hier konjugierte – nicht körpereidentische – Östrogene sowie synthetische Gestagene in hohen Dosierungen zum Einsatz kamen. Daten der epidemiologischen Studien aus Frankreich (E3N, CECILE), die einen Vergleich zwischen den bioidentischen Hormonen zu den synthetischen, der transdermalen Anwendung zur oralen Anwendung untersucht haben, wurden in dieser Metaanalyse nicht berücksichtigt.

Die Arbeitsgruppe um Fournier et al. hat in diesen Studien gezeigt, dass **eine Gabe von bioidentischem Estradiol über die Haut in Kombination mit natürlichem Progesteron (sogenannte bioidentische HRT) das Brustkrebsrisiko nicht oder – wenn überhaupt – in einem deutlich geringeren Maße erhöht** als die Kombination von oralen Östrogenen mit synthetischen Gestagenen.

Darüber hinaus muss angemerkt werden, dass in der Lancet-Arbeit keine randomisierte kontrollierte Studien (RCT) berücksichtigt wurden (z.B. ERA, WEST, WHI, HERS u. a.). Das ist insofern wichtig, da in diesen RCT-Studien bisher kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs unter einer Hormonersatztherapie beschrieben wurde. Eine Ausnahme bildete der WHI-EPT-Arm, der eine geringfügige Zunahme gesehen hat.

Um welche Risikozunahme handelt es sich eigentlich?

Das Risiko einer Frau ohne HRT zwischen dem 50. und 55. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken wird mit 1,33 % angegeben. Für eine Frau, die ab dem 50. Lebensjahr eine Hormonersatztherapie mit Östrogenen in Kombination mit einem Gestagen begonnen hat, beträgt dieses Risiko 1,40 %. Bei einer fünfjährigen Anwendung einer kombinierten Östrogen-Gestagen Hormonersatztherapie, wird innerhalb der nächsten 20 Jahre eine von 50 Frauen zusätzlich die Diagnose Brustkrebs erhalten. Bei einer alleinigen Östrogentherapie wird nur eine von 200 Frauen zusätzlich die Diagnose Brustkrebs erhalten. Bei zehnjähriger Anwendung verdoppelt sich dieser Anteil.

Dennoch zeigen Observationsstudien, wie auch die WHI-Studie, eine signifikante Reduktion der Mortalität (Sterblichkeit) junger Frauen unter Hormonersatztherapie in den ersten zehn Jahren nach Beginn der Menopause um 30 %. Man geht davon aus dass das Timing, also der Beginn einer Hormonersatztherapie, entscheidend für die protektiven Effekte der Östrogene auf das Gefäßsystem ist. Dies kann u.a. auch die nachgewiesene höhere Lebenserwartung bei Frauen mit einer Hormonersatztherapie erklären.



Die Herz-Kreislauf-Erkrankung ist die häufigste Todesursache – nicht die Brustkrebserkrankung.



Starkes Übergewicht führt zu einem höheren Brustkrebsrisiko als eine Therapie mit den veralteten, künstlichen Hormonenpräparaten.

Insgesamt beträgt das 20-Jahres-Risiko einer Frau zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr ohne eine Hormonersatztherapie an Brustkrebs zu erkranken über 6%. Es ist damit die häufigste Krebserkrankung der Frau. Die häufigste Todesursache jedoch ist nicht die Brustkrebserkrankung, sondern die Herz-Kreislauf-Erkrankung.

Spricht man über Nutzen und Risiko einer Hormonersatztherapie, müssen viele zusätzliche Aspekte berücksichtigt werden, die leider in der öffentlichen Diskussion keine Erwähnung finden.

Im Folgenden sollen nochmal exemplarisch einige wichtige Studien zitiert werden, um einen möglichst umfassenden Gesamtzusammenhang herzustellen.

Die einzige Studie, die den logistischen Anspruch der S3-Richtlinie erfüllt, ist die WHI-Studie (World Health Initiative). Bezüglich des Brustkrebsrisikos konnte im Rahmen dieser WHI-Studie gezeigt werden, dass eine kombinierte Therapie aus (künstlichen) Östrogenen und (künstlichen) Gestagenen das Brustkrebsrisiko erhöht, allerdings in einem geringeren Umfang als negative Lebensstilfaktoren wie Zigarettenkonsum oder starke Übergewichtigkeit. Diese große Studie ist von vielen Experten stark kritisiert worden, da das mittlere Alter der Frauen bei Behandlungsbeginn mit 63 Jahren extrem hoch war und diese Frauen zahlreiche, schwere kardiovaskuläre und andere Risikofaktoren wie Übergewicht, Alkoholkonsum, Bewegungsmangel und Rauchen aufwiesen.

Der Zusammenhang zwischen Rauchen und Sterblichkeit durch Brustkrebs scheint mehr als eindeutig, wie aus dieser Studie von 2017 zu ersehen ist:

»Twelve studies met our inclusion criteria, and 400,944 women diagnosed with primary invasive breast cancer was included. This large systematic review and meta-analysis found a 28% increase in breast cancer-associated mortality in those who were current smokers compared to never smokers. The mortality in former smokers was equal to the one found in never smokers.« Smoking and mortality in women diagnosed with breast cancer – a systematic review with meta-analysis based on 400,944 breast cancer cases. *Gland Surg.* 2017 Aug; 6(4): 385–393.

Die neueste Metaanalyse zur Bedeutung der Übergewichtigkeit ist aus dem Jahr 2018:

»To obtain a more reliable conclusion, we performed a dose–response meta-analysis on 12 prospective cohort studies comprising 22,728,674 participants. In summary, this dose–response meta-analysis of prospective cohort studies showed that every 5 kg/m² increase in BMI corresponded to a 2% increase in breast cancer risk in women.« Association between body mass index and breast cancer risk: evidence based on a dose-response meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 143–151.

Eine aktuelle Veröffentlichung aus Finnland zeigt, dass Frauen, die unter einer Hormontherapie an Krebs erkranken, eine bessere Prognose haben als Frauen ohne Hormontherapie. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, dass Tumore unter HRT stärker differenzieren, früher erkannt und somit früher behandelt werden. Im Schnitt betrug die Sterblichkeitsrate durch Brustkrebs bei Hormon-Anwenderinnen nur etwa halb so hoch wie bei Frauen, die keine Hormontherapie erhielten. Der größte Effekt mit einer Risikoreduktion um 67% fand sich bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren. Generell war die Mammakarzinom-bedingte Sterblichkeit bei einer Estradiol-Monotherapie auch hier geringer als bei einer Estradiol-Gestagen-Kombination:

»The breast cancer mortality risk was reduced in all HT users.« Reduced risk of breast cancer mortality in women using postmenopausal hormone therapy: a Finnish nationwide comparative study. *Menopause.* 2016 Nov 23.

»HRT users seem to be rather due to the development of less aggressive tumors through the influence of HRT on preexisting tumors causing their greater differentiation than earlier tumor detection by mammographic surveillance.« Breast Tumor Characteristics in Hormone Replacement Therapy Users. *Pathol. Oncol. Res.* (2011) 17:917–923.

Auch zum Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen unter einer Hormontherapie gibt es zahlreiche Arbeiten. Es ist seit langem bekannt, dass eine frühe Menopause und der damit einhergehende Hormonmangel mit einem erhöhten Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall assoziiert ist:

»Starting HRT less than 10 years since a woman's menopause has been shown to lead to a significant reduction in death and a reduction in CVD. There is a lower incidence of CVD in those women who take HRT within 10 years of their menopause.«

IMS Menopause Live HRT and cardiovascular disease, June 2017.

Dickdarmkrebs, die dritthäufigste Krebsart, tritt unter einer Hormontherapie mit Östrogenen deutlich seltener auf:

»The use of oral HRT was associated with a 63% relative reduction in the risk of colorectal cancer in postmenopausal women after adjustment for other known risk factors.«

Use of Hormone Replacement Therapy and the Risk of Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2009 Sep 20; 27(27): 4542–4547. Published online 2009 Aug 24.

Osteoporose (Knochenschwund) ist eine der wichtigsten Volkskrankheiten. Früher war diese Krankheit schon von weitem sichtbar an dem typischen Rundrücken (ausgelöst durch Wirbelkörper, die keilförmig einbrechen). Der Körperschwerpunkt verlagert sich nach vorne und es entsteht der sogenannte Rundrücken, im Volksmund auch Witwenbuckel genannt. In Deutschland leiden Millionen Menschen daran, besonders ältere Frauen. Der Nutzen einer Hormontherapie zur Vermeidung dieser Erkrankung ist seit langem belegt.

»These studies support that HT improves BMD and reduces fracture risk in women with and without osteoporosis. Furthermore, the studies suggest that low-dose and transdermal HT are less likely associated with the adverse effects of breast cancer, endometrial hyperplasia, coronary artery disease (CAD), and venous thromboembolism (VTE) previously observed in standard-dose oral HT regimens.«

Oestrogen therapy for osteoporosis in the modern era. Osteoporos Int. 2018 May; 29(5):1049-1055.

Eines der großen Rätsel um die bisher unheilbare Alzheimer-Krankheit ist, warum 70 Prozent der Betroffenen weiblich sind und der Verlauf bei ihnen gravierender als bei Männern ist. Nun deuten Versuche mit Nagetieren darauf hin dass das mit den Wechseljahren vermehrt ausgeschüttete FSH dafür verantwortlich sein könnte. Seine Erkenntnisse hat ein Team um den Neurowissenschaftler Keqiang

Ye von der Emory University School of Medicine in einer Studie im Magazin »Nature« veröffentlicht.

Kurz vor der letzten Regelblutung im Leben einer Frau – damit beginnt die Menopause –, schüttet die Hypophyse verstärkt das follikelstimulierende Hormon (FSH) aus. Parallel dazu setzen häufig die ersten Alzheimer-Symptome ein. Ye und seine Kollegen vermuten, dass FSH mit dem C/EBP β /AEP-Signalweg interagiert, der zentral für die Entstehung der Alzheimer-Pathologie ist. Um ihre These zu prüfen, entnahmen die Gruppe dementen Labormäusen die Eierstöcke und blockierten dann FSH mit Hilfe von Antikörpern. Wie das Team nachweisen konnte, wurde dadurch der Signalweg in den Nervenzellen inaktiviert.

Bei einer Hormonersatztherapie, rechtzeitig begonnen, kommt es zu einer Reduktion der oben genannten FSH Spiegel. Dies könnte der Grund dafür sein, dass Frauen unter HRT deutlich seltener an Alzheimer erkranken.

»Our results showed that ERT significantly decreased the risk of onset and/or development of AD (Alzheimer's disease).« The Effect of Estrogen Replacement Therapy on Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis *Front. Neurosci.*, 10 March 2020.

»These data not only suggest a causal role for rising serum FSH levels in the exaggerated Alzheimer's disease pathophysiology during menopause, but also reveal an opportunity for treating Alzheimer's disease, obesity, osteoporosis and dyslipidaemia with a single FSH-blocking agent.« FSH blockade improves cognition in mice with Alzheimer's disease. *Nature* volume 603, pages470–476 (2022).

Bei einer möglichst früh (vor dem 60. Lebensjahr) begonnenen, individualisierten, niedrig dosierten Therapie mit bioidentischen Hormonen ist aus unserer Sicht nach aktueller Datenlage für Frauen ohne Risikofaktoren der Gesamtnutzen einer HRT weiterhin deutlich höher als das Risiko.

Während einer Hormonersatztherapie sollte jährlich eine individuelle Nutzen-Risikoanalyse mit dem behandelnden Gynäkologen oder Endokrinologen erfolgen.



Lesen Sie hierzu auch unsere Broschüre
»Hormone. Dirigenten des Lebens«.

Partnerschaftsgesellschaft

Dr. med. Helmut Lacher
Dr. med. Jörg Puchta
Dr. med. Silke Michna
PD Dr. med. Hans-Ulrich Pauer

Schwerpunkte

Reproduktionsmedizin
Kryokonservierung
Gynäkologische Endokrinologie
Präventionsmedizin
Medizinische Genetik
Hormon-Einsendelabor

Kontakt

Maximilianstraße 2a
80539 München

Tel. Praxis 089.54 70 41-0
Fax Praxis 089.54 70 41-34
Tel. Buchhaltung 089.54 70 41-41
Fax Buchhaltung 089.54 70 41-30

info@kinderwunschzentrum-an-der-oper.de
www.kinderwunschzentrum-an-der-oper.de

info@hormonzentrum-an-der-oper.de
www.hormonzentrum-an-der-oper.de

Bankverbindung

HypoVereinsbank
IBAN DE86 7002 0270 1720 3493 68
SWIFT (BIC) HYVEDEMMXXX

Partnerschaftsgesellschaft
Amtsgericht München PR 395
DIN EN ISO 9001:2008

