

Unerwünschte Wirkungen der Hormone

Brustkrebs

Bislang lagen keine aussagekräftigen randomisiert-kontrollierten Studien zur Beurteilung des Risikos von Brustkrebs bei Einnahme von Östrogenen und Gestagenen vor.

Beobachtungsstudien sprachen für ein erhöhtes Risiko.

Die Ergebnisse der ersten großen randomisiert-kontrollierten Studie mit etwa 17000 Frauen belegen erstmals zuverlässig, dass das Brustkrebsrisiko bei Einnahme von Östrogen und Gestagen zunimmt (WHI 2002).

Waren in der Hormongruppe 5 von 1000 Frauen pro Jahr an Brustkrebs erkrankt, waren es in der Scheinmedikamentgruppe (Placebogruppe) 4 von 1000 Frauen. Die Tumore in der Hormongruppe hatten im Vergleich zur Placebogruppe eine ungünstigere Prognose: Sie wurden später entdeckt, waren bei Diagnosestellung weiter fortgeschritten und die Lymphknoten waren häufiger befallen. In der Hormongruppe gab es darüber hinaus mehr auffällige Röntgenbefunde der Brust (Mammographien). Nach einem Jahr betrug der Anteil der Frauen mit auffälligem Röntgenbefund in der Hormongruppe 9,4% im Vergleich zu 5,4% in der Placebogruppe. Dieser Trend setzte sich über die 5-jährige Beobachtungszeit fort (Chlebowski 2003). Die höhere Rate auffälliger Mammographien in der Hormongruppe ist auf Veränderungen des Brustgewebes zurückzuführen. Die Beurteilung, ob es sich um gesundes oder erkranktes Brustgewebe handelt, ist bei Einnahme von Hormonen erschwert.

Eine britische Beobachtungsstudie verzeichnete ebenfalls ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Einnahme von Hormonen. In der Studie wurden etwa 1 Million Frauen im Alter von 50 und 64 Jahren beobachtet. Etwa die Hälfte hatte zum Zeitpunkt der Studie oder früher Hormone eingenommen. Insgesamt wurden 9364 Brustkrebserkrankungen in ca. 2,5 Jahren und 637 Brustkrebstodesfälle in ca. 4 Jahren mittlerer Beobachtungszeit dokumentiert.

Frauen, die während der Studie Hormone eingenommen hatten, erkrankten und verstarben häufiger an Brustkrebs im Vergleich zu denjenigen Frauen, die nie Hormone eingenommen hatten. Frauen, die früher Hormone genommen hatten, zeigten hingegen kein erhöhtes Brustkrebs-Erkrankungsrisiko.

Eine zunehmende Länge der Hormoneinnahme war mit einem zunehmenden Risiko für Brustkrebs assoziiert. Das höchste Erkrankungsrisiko wurde für Frauen, die eine Östrogen-Gestagen-Kombinationen einnahmen, verzeichnet.

Die Autoren der Studie schätzen, dass die Einnahme von Hormonen bei britischen Frauen im Alter von 50-64 Jahren im letzten Jahrzehnt zu 20000 zusätzlichen Brustkrebserkrankungen geführt haben könnte. Allein 15000 dürften demnach allein durch die Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie bedingt sein (Million Women Study Collaborators 2003).

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Million Women Study muss bedacht werden, dass Beobachtungsstudien keine echte Einschätzung der Wirkungen einer Therapie zulassen.

Eierstockkrebs

Ein Zusammenhang von Eierstockkrebs und der Einnahme von Hormonen nach den Wechseljahren wurde mehrfach beschrieben. Ob dieser ursächlich ist, kann zurzeit nicht sicher beurteilt werden. Eine Beobachtungsstudie legt nahe, dass insbesondere Frauen, die über einen Zeitraum von zehn Jahren oder länger Östrogenpräparate einnehmen, ein erhöhtes Risiko für Eierstockkrebs haben (Lacey et al. 2002).

Gebärmutterkrebs und Gebärmutterblutung

Das erhöhte Risiko für Gebärmutterkrebs bei alleiniger Gabe von Östrogen ist gut dokumentiert. Aus diesem Grund ist die Therapie mit alleinigem Östrogen in Deutschland nur für Frauen nach Gebärmutterentfernung zugelassen. Stattdessen sind Östrogen-Gestagen-

Kombinationen zu verwenden.

Gebärmutterblutungen bedingt durch die Einnahme von Hormonen sind häufig. In der ca. 5 Jahre dauernden Östrogen-Gestagen-Teilstudie der WHI mit nahezu 17000 Frauen hatten sich 33% der Frauen in der Hormongruppe einer Gewebeuntersuchung aus der Gebärmutter zur Abklärung von Blutungen unterzogen. In der Placebogruppe waren es demgegenüber 6% (Anderson et al. 2003).

Gallenblasenkrankheit

Beobachtungsstudien und experimentelle Studien mit Tieren legten ein erhöhtes Risiko für Gallensteine bei Hormonbehandlung nahe. Die HERS-Studie, die Frauen mit Herzkrankheit untersucht hatte, sowie die beiden WHI-Studien, die Frauen ohne Herzkrankheit untersucht hatten, ermöglichen erstmals vertrauenswürdige Aussagen zum Zusammenhang von Gallenblasenleiden und postmenopausaler Hormonbehandlung. In der HERS-Studie hatten bei Studienbeginn 2253 Frauen noch ihre Gallenblase (Hormongruppe: 1135 Frauen; Placebogruppe: 1118 Frauen). Nach ca. 4 Jahren Beobachtungszeit hatten sich in der Hormongruppe 7,5% der Frauen einer Gallenoperation unterzogen im Vergleich zu 5,5% der Frauen in der Placebogruppe (Simon et al. 2001b).

In die Östrogen-Studie der WHI waren 8376 postmenopausale Frauen ohne frühere Gallenblasenentfernung eingeschlossen: 4141 Frauen waren der Hormoneinnahme zugeteilt; 4235 Frauen der Einnahme von Placebo. Die mittlere Beobachtungszeit betrug ca. 7 Jahre.

In die Östrogen-Gestagen-Studie der WHI waren 14203 postmenopausale Frauen eingeschlossen: 7308 Frauen waren der Hormoneinnahme zugeteilt; 6895 Frauen der Einnahme von Placebo. Die mittlere Beobachtungszeit betrug ca. 5,5 Jahre.

Beide Studien berichten, dass Hormoneinnehmerinnen im Vergleich zu Frauen, die keine Hormone einnehmen, ein erhöhtes Risiko für Gallenblasenerkrankungen (Entzündung, Steinleiden) und Entfernung der Gallenblase haben.

Tabelle 1: Ergebnisse der Behandlung mit Östrogen bzw. Östrogen und Gestagen im Vergleich zu Placebo.

Die Darstellung bezieht sich auf 10000 Frauen und einen Zeitraum von 1 Jahr (Cirillo et al. 2005).

	Östrogen-Studie			Östrogen-Gestagen-Studie		
	Östrogen	Placebo	Unterschied	Östrogen/ Gestagen	Placebo	Unterschied
Gesamtgruppe	10000	10000	pro 10000	10000	10000	pro 10000
Entfernung der Gallenblase	65	34	+31	46	28	+18
Entzündung der Gallenblase	63	35	+28	46	30	+16
Gallensteinleiden	67	36	+31	50	30	+20

Thrombosen und Embolien

Die unerwünschte Wirkung von Hormonen, Thrombosen und Lungenembolien zu begünstigen, ist lange bekannt. Die Östrogen-Gestagen-Teilstudie der WHI liefert vertrauenswürdige Daten. Demnach haben Hormoneinnehmerinnen im Vergleich zu Frauen, die keine Hormone einnehmen, ein doppelt so hohes Risiko für Venenthrombosen.

Tabelle 2: Ergebnisse der Behandlung mit Östrogen und Gestagen im Vergleich zu Placebo. Die Darstellung bezieht sich auf 10000 Frauen und einen Zeitraum von 1 Jahr (Cushman et al. 2004).

	Östrogen-	Placebo	Unterschied
--	-----------	---------	-------------

	Gestagen		
Gesamtgruppe	10000	10000	pro 10000
Venenthrombose	35	17	+18
Tiefe Venenthrombose	26	13	+13
Lungenembolie	18	8	+10

Übersicht der unerwünschten Wirkungen der Hormone

In der **Tabelle 3** werden die aus klinischen Studien bekannten oder vermuteten unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Hormonen aufgeführt. Wenn ein wissenschaftlicher Beweis aus aussagekräftigen randomisiert-kontrollierten Studien vorliegt, kann die Stärke des wissenschaftlichen Beweises mit hoher Sicherheit verlässlich eingeschätzt werden.

Unerwünschte Wirkungen	Stärke des wissenschaftlichen Beweises
Thrombose oder Embolie	sicher
Gallenblasenkrankheit	sicher
Gebärmutterkrebs*	sicher
Brustkrebs	sicher
Beschwerden	
Blutung	sicher
Brustschmerz	sicher
Andere	
Eierstockkrebs	möglich
Asthma	möglich
Trockene Augen	möglich

*Bei alleiniger Gabe von Östrogenen.