

Die „Million Women Study“ und ihr Beitrag zur Frauengesundheit

S. Weinmann¹, S. J. Klug¹

Einleitung

Die im Jahr 1996 in Großbritannien initiierte „Million Women Study“ (MWS) hatte das primäre Ziel, den Einfluss von verschiedenen Hormonersatztherapien (HRT) auf die Brustkrebsinzidenz und -mortalität zu untersuchen [1]. Mit aktuell etwas mehr als 1,3 Millionen Frauen gehört die MWS weltweit zu den größten Studien, die sich mit dem Thema Frauengesundheit beschäftigt. Geplant und durchgeführt wird die MWS von den britischen Gesundheitsdiensten (NHS) und der Organisation Cancer Research UK.

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Für das Jahr 2020 prognostiziert das Robert Koch-Institut (RKI) eine Neuerkrankungszahl von 77.600 [2]. Die rohe Inzidenzrate lag im Jahr 2014 bei 167,7 pro 100.000 [3]. Somit ist das Mammakarzinom von besonders hoher Relevanz für die gynäkologische Praxis und die individuelle Gesundheit der Frau. Ein weiteres Behandlungsfeld stellen der Beginn der Menopause und die damit einhergehende Hormonumstellung dar. Unter den im Jahr 2017 verschriebenen Sexualhormonen machen östrogenhaltige Präparate mit 59 Prozent den größten Anteil aus [4]. In den letzten Jahrzehnten jedoch wurde der Einsatz einer HRT kontrovers diskutiert. Ein Fokus lag dabei auf der Frage, ob die Durchführung einer solchen Therapie die Entstehung eines Mammakarzinoms fördert. Die International Agency



Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland.

for Research on Cancer (IARC), das Krebsforschungszentrum der Weltgesundheitsorganisation, beurteilt und klassifiziert Substanzen im Hinblick auf ihre Kanzerogenität. Seit 2012 stuft die IARC eine HRT in die höchste Gruppe der krebserregenden Substanzen ein („Carcinogenic to humans-group 1“) [5]. Zu dieser Einschätzung trugen auch die Ergebnisse der MWS bei.

Das Studiendesign

Die MWS ist eine populationsbasierte, prospektive Kohortenstudie mit mehr als einer Million Studienteilnehmerinnen [1, 6]. Eine Kohortenstudie ist eine Längsschnittstudie, bei der exponierte mit nicht-exponierten Personen über die Zeit (prospektiv) mit Bezug zu einer vorab definierten Zielgröße, zum Beispiel Brustkrebsinzidenz, beobachtet werden [7]. Die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen erfolgte im Rahmen des NHS Mammographie-Screening Programmes an 66 NHS Studienzent-

ren in Großbritannien [6]. Innerhalb von nur fünf Jahren, von 1996 bis 2001, erhielten alle Frauen im Alter von 50 bis 64 Jahren zusammen mit der Einladung zum Mammographie-Screening eine Einladung zur Studienteilnahme sowie einen Fragebogen. Abgefragt wurden soziodemografische und reproduktive Faktoren, Lebensstilfaktoren, Angaben über orale Kontrazeptiva, den Erhalt einer HRT sowie über eine familiäre Vorbelastung mit Brustkrebs [1]. Zu Beginn der Studie lagen von rund 71 Prozent der eingeladenen Teilnehmerinnen ausgefüllte Fragebogen und das Einverständnis zur Studienteilnahme vor. Ausgeschlossen wurden alle Frauen, bei denen bereits eine Tumorerkrankung diagnostiziert wurde [6]. Alle Teilnehmerinnen wurden nach drei, acht, 12 und 15 Jahren erneut postalisch oder online per Fragebogen kontaktiert, um ergänzende und sich möglicherweise verändernde Faktoren abzufragen. Weiterhin wurde die ge-

¹ Lehrstuhl für Epidemiologie, Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften, Technische Universität München

samte Kohorte jährlich mittels Verlinkung zu NHS Datenbanken auf Todesfälle, Krebserkrankungen, Krankenhausaufenthalte und Migration nachverfolgt (6). Aufgrund der Vielzahl an vorliegenden Informationen zu den einzelnen Studienteilnehmerinnen untersucht die MWS mittlerweile ergänzend zu dem primären Ziel weitere Einflüsse von modifizierbaren Faktoren auf die Gesundheit von Frauen und leistet weiterhin einen beachtlichen Beitrag zur Frauengesundheit (siehe auch www.millionwomenstudy.org).

Ergebnisse der Million Women Study

Erste Ergebnisse von 1.084.110 Frauen wurden im Jahr 2003 im Journal „The Lancet“ veröffentlicht [8]. Innerhalb einer mittleren Follow-up Zeit von 2,6 Jahren wurden 9.364 inzidente Mammakarzinome registriert. Die Hälfte aller Frauen gab an, bereits mindestens einmal eine HRT erhalten zu haben. Bezogen auf den Status der Menopause (pre-, peri-, postmenopausal) erhalten die meisten der Frauen eine HRT nach der Menopause (53 Prozent) [8]. Unabhängig von der Therapie und der Behandlungsdauer hatten postmenopausale Frauen, die zum Zeitpunkt der Erhebung eine HRT erhielten, ein 1,6-fach höheres Risiko (RR 1,66, 95 Prozent Konfidenzintervall [CI] 1,58-1,75) ein Mammakarzinom zu entwickeln als Frauen, die noch nie eine HRT eingenommen hatten. Frauen, welche die Einnahme einer HRT innerhalb der letzten fünf Jahre oder länger beendet hatten, wiesen kein erhöhtes Risiko mehr auf und unterschieden sich nicht mehr von jenen Frauen, die noch nie eine HRT erhalten hatten. Dieser Effekt scheint unabhängig davon zu sein, wie lange eine HRT eingenommen wurde [8].

Von den Frauen mit einer HRT gaben 50 Prozent an, eine kombinierte Östro-

gen-Gestagen Therapie zu erhalten, wohingegen 41 Prozent eine reine Östrogen Therapie erhielten. Vergleicht man die beiden Therapieformen, so weisen Frauen unter einer kombinierten HRT ein zweifach erhöhtes Risiko auf, an Brustkrebs zu erkranken (RR 2,00, 95 Prozent CI 1,88-2,12). Frauen mit einer reinen Östrogen Therapie hatten ein 1,3-faches Risiko (RR 1,30, 95 Prozent CI 1,21-1,40) Brustkrebs zu entwickeln als Frauen ohne HRT [8]. Weiterhin stieg das Risiko für Brustkrebs mit der Dauer der Einnahme einer HRT. Eine Einnahme von zehn Jahren resultiert unter einer reinen Östrogen HRT in fünf und unter Einnahme einer kombinierten HRT in 19 zusätzlichen Mammakarzinomen pro 1.000 Frauen [8]. Nach weiteren drei Jahren Beobachtungszeit haben Reeves et al. [9] die

„Das Risiko für Brustkrebs stieg mit der Dauer der Einnahme einer Hormonersatztherapie.“

Ergebnisse nach der Histologie der Mammakarzinome stratifiziert. Unter Einnahme einer HRT war das Risiko für lobuläre, duktal-lobuläre sowie tubuläre Tumore statistisch signifikant erhöht. Auch duktale und muzinöse Tumore waren statistisch signifikant erhöht. Kein Unterschied hingegen konnte für medulläre Tumore festgestellt werden. Hierbei halten die Autoren fest, dass das Risiko unter einer kombinierten HRT konstant höher war, als bei einer Monotherapie [9].

Weitere Ergebnisse aus dem Jahr 2011 bestätigen auch nach längerer Beobachtungszeit die signifikant erhöhten Risiken eines Mammakarzinoms unter HRT Einnahme [10]. Das Risiko einer kombinierten HRT bleibt weiterhin über dem einer Monotherapie. Die Ergebnisse lassen zudem eine Abhängigkeit

vom Zeitpunkt der Hormonbehandlung erkennen. Frauen, die eine HRT vor oder nahe zum Beginn der Menopause (\leq fünf Jahre) erhalten hatten, wiesen im Vergleich zu Frauen, die eine HRT mehr als fünf Jahre nach dem Beginn der Menopause erhalten hatten, ein höheres Brustkrebsrisiko auf. Dieser Effekt wurde für beide Therapieformen beobachtet [10].

Ergebnisse anderer großer Studien

Zusammenfassend kommt die MWS zu dem Schluss, dass im Laufe der letzten zehn Jahre 20.000 Brustkrebsfälle in Großbritannien auf den Einsatz einer HRT zurückzuführen sind, davon allein 15.000 auf den Einsatz einer kombinierten HRT [8]. Mit diesen Ergebnissen bestärkte die MWS die Ergebnisse der im Jahr 2002 publizierten „Women Health Initiative“ (WHI) Studie. In einem Studienarm dieser Placebo-kontrollierten klinischen Studie erhielten 16.608 Frauen im Alter von 50 bis 79 per Zufall eine Östrogen-Gestagen Kombitherapie oder ein Placebo [11]. Ziel war es, mögliche Effekte der HRT auf Herz-Kreislauferkrankungen zu untersuchen. Nach 5,6 Jahren wurde dieser Studienarm abgebrochen, da bei den Frauen unter der kombinierten HRT ein um 26 Prozent höheres Brustkrebsrisiko im Vergleich zur Placebo-Gruppe festgestellt wurde [11]. Nach Beendigung des Studienarms wurden die Frauen unter anderem bezüglich der Brustkrebsinzidenz nachbeobachtet. Sowohl drei als auch elf Jahre nach Studienabbruch waren die Brustkrebsinzidenzen bei Frauen mit einer kombinierte HRT im Vergleich zu den Frauen aus der Placebo-Gruppe weiterhin erhöht [12, 13].

Der Studienarm mit einer reinen Östrogen Monotherapie der WHI wurde zunächst aufrechterhalten und schließlich im Jahr 2004 nach 7,1 Jahren ebenfalls vorzeitig abgebrochen, nachdem

das Schlaganfallrisiko um 39 Prozent erhöht war [14]. Das Brustkrebsrisiko der Frauen mit einer Monotherapie lag zum Zeitpunkt des Studienabbruchs um 23 Prozent unterhalb der Placebo-Gruppe, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz [14]. Über mehr als 20 Jahre hinweg wurden im Rahmen der „Nurses Health Study“ (NHS) Krankenschwestern in den USA beobachtet. Postmenopausale Frauen zeigten unter Einnahme einer kombinierten HRT ebenfalls ein statistisch signifikant höheres Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Die Einnahme einer Östrogen Monotherapie führte in der Kohorte zu einem leicht erhöhten, jedoch statistisch nicht signifikanten, Brustkrebsrisiko [15].

In Europa untersuchte die „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“ (EPIC) den Effekt unterschiedlicher HRTs auf die Entwicklung eines Mammakarzinoms [16]. Über acht Länder hinweg wiesen postmenopausale Frauen mit einer Östrogen Monotherapie ein 1,4-fach (RR 1,42, 95 Prozent CI 1,23-1,64) höheres Risiko für Brustkrebs auf. Unter Einnahme einer Gestagen-Östrogen Therapie erhöht sich das Risiko um das 1,7-fache (RR 1,77, 95 Prozent CI 1,40-2,24) [16]. Bezüglich der Therapieformen kommt die EPIC Studie zu einem ähnlichen Ergebnis wie die MWS. Einen Effekt zwischen der Einnahmedauer und dem Risiko kann die EPIC Studie jedoch nicht feststellen, wobei die Autoren selbst auf eine möglicherweise nicht ausreichende statistische Power hinweisen [16]. Eine Meta-Analyse von Shah et al. [17] konnte ähnlich wie die MWS ein erhöhtes Risiko in Abhängigkeit der Einnahmedauer feststellen. Für beide Therapiearten können signifikant erhöhte Brustkrebsrisiken beobachtet werden, mit einem deutlich höheren Risiko unter Einnahme einer Östrogen-Gestagen Kombitherapie [17].

Auswirkungen der Ergebnisse

Mit der MWS und WHI Studie lagen innerhalb kürzester Zeit zwei große Studien vor, die insbesondere eine kombinierte HRT negativ beurteilten und bei Ärzten und Frauen zu Verunsicherungen und einem Umdenken ange-regt haben. Folglich nahm innerhalb kürzester Zeit in vielen Ländern die Verschreibung einer HRT ab. In den USA sank die Zahl der Verschreibungen direkt nach Veröffentlichung der WHI Ergebnisse und hat im Juli 2003 mit einem Rückgang um 38 Prozent den Tiefstand erreicht [18, 19]. In Großbritannien kann seit Juli 2002 ein nachlassender Trend der HRT Anwendungen von 29 Prozent auf elf Prozent beobachtet werden [20]. Gleiches gilt für die Niederlande. Interessanterweise ist hier ein massiver Rückgang der HRT Verschreibung erst im Jahr 2003 nach den Ergebnissen der MWS zu beobachten [21]. In Deutschland kann ein Rückgang der Verschreibungen von 16,9 Prozent im Jahr 1998 auf 10,1 Prozent im Jahr 2004 festgestellt werden, wobei der Rückgang in Ostdeutschland geringer war als im Westen [22].

Zwischenzeitlich sind 15 Jahre seit den ersten Veröffentlichungen vergangen und zumindest für Deutschland scheint der rückläufige Trend an Verschreibungszahlen weiterhin anzuhalten. Dem Arzneimittelreport 2018 zufolge hat jedoch die Verordnung einer Östrogen Monotherapie im Jahr 2017 wieder leicht zugenommen (+ 2,7 Prozent) [4].

Neben den möglichen Risiken konnte die WHI Studie in beiden Studienarmen einen positiven Effekt der HRT auf das Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen feststellen [11, 14]. Auch ein aktuelles Review der Cochrane Collaboration kommt zu dem Ergebnis, dass nur für Osteoporose ausreichend wissenschaftliche Evidenz über einen protektiven Effekt der HRT vorhanden ist

[23]. In Bezug auf Brustkrebs kann für eine kombinierte HRT bei einer Einnahmedauer von mehr als fünf Jahren ein erhöhtes Risiko festgestellt werden [23]. Weiterhin liegen keine Evidenzen vor, dass eine HRT für die primäre oder sekundäre Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen oder von Demenz geeignet wäre. Für die Demenz liegen Daten vor, wonach Frauen über 65 Jahren unter Einnahme einer kombinierten HRT nach vier Jahren häufiger an einer Demenz erkranken [23].

Nach bisherigen Evidenzen aus großen und qualitativ hochwertigen Studien scheinen die Risiken einer HRT im Hinblick auf Brustkrebs zu überwiegen und sollten bei einer Behandlung zusammen mit dem individuellen Risikoprofil in Bezug auf Vorerkrankungen und Lebensstilfaktoren thematisiert und berücksichtigt werden. ■

Literatur bei den Autorinnen

Interessenkonflikte: keine

Korrespondierende Autorin:
Univ.- Prof. Dr. Stefanie J. Klug, MPH
Technische Universität München
Fakultät für Sport- und
Gesundheitswissenschaften
Lehrstuhl für Epidemiologie
Georg-Brauchle Ring 56, 80992 München
E-Mail: sekretariat.klug@tum.de