

Jürgen Klauber
Bernd Mühlbauer
Norbert Schmacke
Anette Zawinell

Wechseljahre in der Hormontherapie

Informationsquellen und
ärztliche Einstellungen in
der Praxis



Die vorliegende Publikation ist ein Beitrag des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) und keine Meinungsäußerung des AOK-Bundesverbandes.

Wechseljahre in der Hormontherapie

Informationsquellen und ärztliche Einstellungen in der Praxis

Bonn, Juli 2005
ISBN 3-922093-37-X

Herausgeber: Wissenschaftliches Institut
 der AOK (WIdO)
 Kortrijker Straße 1
 53177 Bonn

Autoren: Jürgen Klauber
 Bernd Mühlbauer
 Norbert Schmacke
 Anette Zawinell

Grafiken und Layout: Ulla Mielke

Redaktionelle Bearbeitung: Susanne Sollmann

Nachdruck, Wiedergabe, Vervielfältigung und Verbreitung (gleich welcher Art), auch von Teilen des Werkes, bedürfen der ausdrücklichen Genehmigung des Herausgebers.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	5
1 Entwicklung der Studienlage und Erkenntniswandel	9
2 Zusammenfassung der heutigen Evidenzlage und der therapeutischen Konsequenzen	19
3 Information und Bewertung durch Meinungsbildner und Marktakteure	23
3.1 Informationen der pharmazeutischen Industrie	23
3.2 Stellungnahmen aus der gynäkologischen Fachärzteschaft	35
4 Informations- und Bewertungsstand in der gynäkologischen Arztpraxis	45
4.1 Untersuchungsdesign, Durchführung der Erhebung und Charakterisierung der Stichprobe	45
4.2 Informationsquellen und Informationsverhalten	54
4.3 Nutzen- und Risikobewertung in der Arztpraxis versus Studienlage	57
4.4 Zustimmung zu Empfehlungen öffentlicher Institutionen	64
4.5 Allgemeine Einstellungen zur Hormontherapie	67
4.6 Therapiebedarf und Verordnungsentwicklung	73
4.7 Zusammenfassung.....	81
5 Diskussion und Handlungsbedarf	85
Literatur	89
Autoren	97

Vorwort

Mit dem Abbruch der WHI-Studie 2002 und der Veröffentlichung der Ergebnisse der One Million Women Study im August 2003 hat sich in der wissenschaftlichen Diskussion der Hormontherapie ein Paradigmenwechsel vollzogen, der sich schon länger abzeichnete. Die internationalen und nationalen Empfehlungen zur Hormontherapie durch öffentliche Institutionen wie die FDA (Food and Drug Administration, USA), die EMEA (European Agency for the Evaluation of Medical Products, London), das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn) und die AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin) richten sich konsequenterweise an den neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen aus und vertreten weitgehend eine einheitliche Linie. Weltweit sehen die Behörden für Arzneimittelsicherheit die Hormontherapie nur noch nach eingehender Erörterung von Nutzen und Risiken zur Behandlung gravierender klimakterischer Beschwerden während der frühen Menopause als sinnvoll an sowie zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, wenn vorhandene therapeutische Alternativen nicht eingesetzt werden können (*vgl. Kapitel 1 und 2*).

Nach der Veröffentlichung der Studien und der daraus resultierenden amtlichen Empfehlungen war im deutschen Arzneimittelmarkt in den Jahren 2003 und 2004 ein deutlicher Rückgang der Verordnungen von Hormonpräparaten zu beobachten, der jedoch auch kritisch kommentiert wurde. So wurde mehrfach angemerkt, dass der Verordnungsrückgang im internationalen Vergleich auffällig gering sei (*z. B. Zawinell und Dören 2003*). Zudem wurde beobachtet, dass nach wie vor mehr als 40 % der Hormonpräparate Frauen über 60 Jahre verordnet werden und dass bei dieser Altersgruppe trotz der klaren Indikationseinschränkung auf Frauen in der frühen Menopause kein überproportionaler Verordnungsrückgang zu verzeichnen war (*Günther und Zawinell 2005*). Es ist jedoch schwierig, allein anhand der Entwicklung der Verordnungszahlen zu bewerten, inwieweit die in der therapeutischen Praxis zu beobachtenden Ver-

ordnungsrückgänge der wissenschaftlichen Erkenntnislage und den Empfehlungen der öffentlichen Arzneimittelinstitutionen entsprechen.

Mit der vorliegenden Studie soll daher ermittelt werden, welche Einstellung die niedergelassenen Gynäkologen heute zur Hormontherapie haben und wie das Meinungsbild der Ärzte, das sich im tatsächlichen Ordnungsverhalten widerspiegeln dürfte, zur derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnislage und den darauf aufsetzenden Empfehlungen passt. Daneben wird näher beleuchtet, in welches Informationsumfeld die Position der deutschen Gynäkologen eingebettet ist.

So wird zunächst untersucht, unter welchen Rahmenbedingungen wissenschaftliche Erkenntnisse und Empfehlungen in die therapeutische Praxis gelangen. Es wird analysiert, wie Studienlage, Erkenntniswandel und öffentliche Empfehlungen von zwei zentralen Informationsquellen und Meinungsbildnern aufgenommen und transportiert werden: Zum einen von der pharmazeutischen Industrie und zum anderen der gynäkologischen Fachärzteschaft. Zu diesem Zweck werden in *Kapitel 3.1* exemplarisch Internetseiten führender Hersteller von Hormonpräparaten ausgewertet und in *Kapitel 3.2* Stellungnahmen aus der gynäkologischen Fachärzteschaft analysiert.

Eine Anfang 2005 durchgeführte Befragung zur Einstellung der niedergelassenen deutschen Gynäkologen zum Thema Hormontherapie ist Gegenstand von *Kapitel 4*. Betrachtet wird, wie die Gynäkologen ihre Informationssituation und ihr Informationsverhalten zur Hormontherapie charakterisieren und wie sich ihre fachliche Bewertung und allgemeine Einstellung zur Hormontherapie im Vergleich zur Studienlage und den Empfehlungen der öffentlichen Institutionen darstellen.

Abschließend wird diskutiert, welche Faktoren die in dieser Befragung zum Ausdruck gekommene Evidenzbasierung des Umgangs der niedergelassenen Gynäkologen mit der Hormontherapie deter-

minieren und welche Ansätze zur Optimierung denkbar sind. Dabei wird berücksichtigt, dass der Paradigmenwechsel in der Hormontherapie durchaus exemplarischen Charakter hat, denn die Frage, wie schnell und umfassend Erkenntnisse aus einer veränderten Studienlage sich in der therapeutischen Praxis widerspiegeln, stellt sich auch ganz generell (*vgl. Kapitel 5*).

Bei der Erstellung der vorliegenden Publikation haben uns die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des WIdO tatkräftig unterstützt. Katrin Nink und Helmut Schröder sei gedankt für ihre konzeptionellen Beiträge, insbesondere auch zur fachlichen und methodischen Durchführung der Befragung. Unser besonderer Dank gilt Ulla Mielke und Susanne Sollmann, die sich mit Engagement der redaktionellen Schlussbearbeitung des Gesamtmanuskriptes gewidmet haben.

Bonn und Bremen im Juli 2005

Jürgen Klauber
Bernd Mühlbauer
Norbert Schmacke
Anette Zawinell

1 **Entwicklung der Studienlage und Erkenntniswandel**

Die Menopause ist mit einem natürlichen Abfall des Östrogenspiegels im weiblichen Organismus verbunden. Diese hormonelle Umstellung kann zu spezifischen Beschwerden führen, zu deren Behandlung seit Jahrzehnten Östrogene als therapeutischer Standard eingesetzt werden. Frauen leiden bis zur fünften Lebensdekade seltener an kardiovaskulären Krankheiten als Männer, doch nach der Menopause steigt die Inzidenz dieser Erkrankungen deutlich an. Auf dieser Beobachtung beruhte die Vermutung, dass die Verringerung der Östrogenproduktion auch an der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen beteiligt sein könnte. Auf diese Hypothese gründete sich die Idee der Hormon“ersatz“therapie: Wie bei dem Diabetiker Insulin dem lebensbedrohlichen Defizit abhilft, so sollte auch bei Frauen ein pathologischer „Hormonmangelzustand“ nach der Menopause durch Hormoneinnahme behandelt werden. Zahlreiche experimentelle Untersuchungen und Beobachtungsstudien schienen diese Hypothese zu unterstützen und führten zu einer verbreiteten Anwendung weiblicher Sexualhormone in der Postmenopause. In den letzten Jahren konnte jedoch durch mehrere große multizentrische kontrollierte Prüfungen ein kardiovaskulär-protektiver Effekt der Hormontherapie nicht nachgewiesen werden; aufgrund erhöhter Raten von thromboembolischen Ereignissen und Mammakarzinomen fiel die Nutzen-Risiko-Bilanz der Langzeitbehandlung mit weiblichen Hormonen sogar negativ aus. Auch der therapeutische Nutzen des belegten günstigen Effekts einer langfristigen Hormoneinnahme auf den Verlauf der postmenopausalen Osteoporose muss angesichts der nachgewiesenen Risiken kritisch hinterfragt werden.

Die Chronologie der wissenschaftlichen Untersuchungen zum Stellenwert der Hormontherapie in und nach der Menopause zeigt, welche herausragende Bedeutung methodisch hochwertige Studien mittels kontrollierten Vergleichs (Randomisierte, kontrollierte Studien – RCTs) in der Therapieforschung haben. Viel zu lange haben sich

Ärzte auf reine Beobachtungsstudien verlassen. Die Geschichte der Hormontherapie ist insofern ein Lehrstück, wie plausibel klingende Vermutungen über die Bedeutung eines medizinischen Konzeptes durch unzureichende Studien zunächst unterstützt werden, ehe mittels RCTs deutlich wird, dass die Plausibilität in die Irre geführt hat.

Seit Jahrzehnten gelten weibliche Sexualhormone, insbesondere Östradiol, als Therapie der Wahl zur Behandlung schwerer peri- und postmenopausaler Beschwerden. Auch die Verzögerung der Entwicklung der in der Menopause häufigen Osteoporose galt viele Jahre lang als gesicherte Begründung für eine langfristige Hormonsubstitution, obwohl zur Frage der Nutzen-Risiko-Bewertung keine ausreichend großen und langfristigen kontrollierten Studien vorlagen.

Lange galten in der Medizin die Ergebnisse von experimentellen Untersuchungen, von Beobachtungsstudien ohne eine adäquat vergleichende Methodik oder von klinischen Studien mit (klinisch relevante Endpunkte ersetzenden) Surrogatvariablen als ausreichend, um einen therapeutischen Fortschritt einschätzen zu können. Die Warnhinweise von Methodikern, dass in der Regel nur prospektive kontrollierte Studien mit bedeutsamen klinischen Endpunkten belastbare Hinweise zum therapeutischen Nutzen liefern können, wurden auch im Fall der Hormontherapie zu lange negiert. Die Geschichte der Studien zum Hormon"ersatz" zeigt dies in aller Deutlichkeit: Die Ergebnisse großer, aber nicht-randomisierter epidemiologischer Kohortenstudien wurden lange als hinreichender Beleg gewertet, dass die Hormontherapie bei postmenopausalen Frauen im Sinne einer Primärprävention die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse reduziert. Allerdings wurde schon frühzeitig festgestellt, dass die Gabe von Östrogenen oder Östrogen/Gestagen Kombinationen mit einem erhöhten venösen thromboembolischen Risiko einhergeht und nach mehrjähriger Therapie auch mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko assoziiert ist.

Die bekannteste Beobachtungsstudie zur Primärprävention, die Nurses Health Study, untersuchte in einem prospektiven Ansatz insgesamt 70.533 Frauen nach der Menopause ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung. Im Beobachtungszeitraum von 1976 bis 1996 wurden 1.258 nicht tödliche Myokardinfarkte und koronare Todesfälle beobachtet, doch traten schwere koronare Ereignisse bei Hormonanwenderinnen um 39 % seltener auf als bei Frauen, die nie Hormone eingenommen hatten. Während dieser protektive Effekt bereits nach kurzfristiger Hormontherapie zu beobachten war, wurde er deutlich geringer, wenn die Hormonbehandlung längere Zeit zurücklag (*Grodstein et al. 1996; Grodstein et al. 2000*).

In einer weiteren Untersuchung von 100.000 Frauen des Nurses-Health-Study-Kollektivs wurde die Häufigkeit der koronaren Herzkrankheit (KHK) zwischen 1980 und 1994 geprüft (*Hu et al. 2000*). Die KHK Inzidenz sank um 31 %. Dies wurde aber in erheblichem Maße auf veränderte Lebensgewohnheiten zurückgeführt. So nahm der Anteil der Raucherinnen um 41 % ab, während sich der Anteil der Hormonanwenderinnen fast verdoppelte. Allerdings nahm auch die Übergewichtigkeit zu. In der abschließenden Interpretation dieser Daten wurde trotz dieser Vielzahl unterschiedlicher Störgrößen ein therapeutischer Nutzen der Hormontherapie vermutet: Wenn auch angenommen wurde, dass die Abnahme des Raucherinnenanteils im Wesentlichen für die Verringerung des KHK-Risiko verantwortlich war, sollte immerhin ein Drittel des Effektes auf der Einnahme von Östrogenen beruhen.

Eine sehr große Beobachtungsstudie aus Großbritannien, die One Million Women Study (MWS), hatte zum Ziel, den Einfluss verschiedener Typen von Hormontherapie und von Tibolon (ein Steroid mit östrogenen, gestagenen und androgenen Aktivitäten) auf die Häufigkeit von Brustkrebs bei nahezu einer Million Frauen in der Lebensphase nach Eintreten der Wechseljahre zu untersuchen (*Million Women Study Collaborators 2003*). Die Studie lieferte (nach Publikation der entsprechenden Daten der WHI-Studie) Hinweise, dass die Langzeiteinnahme von weiblichen Hormonen, v. a. der Kombina-

tionspräparate, die Häufigkeit des Auftretens von Brustkrebs steigert:

Tabelle 1

**Anzahl von Brustkrebsfällen pro 1.000 Frauen in
Abhängigkeit von der Einnahme weiblicher Hormone**

Altersgruppen	Keine Einnahme	Einnahme von östrogenhaltigen Präparaten		Einnahme von Östrogen-Gestagen-Präparaten	
		nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 5 Jahren	nach 10 Jahren
Bis 50 Jahre	18	18	18	18	18
Bis 55 Jahre	27	28,5	29	34	34
Bis 60 Jahre	38	39,5	43	44	57
Bis 65 Jahre	50	51,5	55	56	69
Gesamtzunahme von Brustkrebsfällen durch Hormontherapie pro 1.000 Frauen	0	1,5	5	6	19

© WiDO 2005

Quelle: Million Women Study Collaborators 2003

Auch für Tibolon zeigte sich ein Ansteigen der Häufigkeit von Brustkrebs mit der Dauer der Einnahme.

Mit der „Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study“ (HERS) wurde eine erste große randomisierte doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie zum Effekt der Hormontherapie auf kardiovaskuläre Erkrankungen publiziert (*Shlipak et al. 2000*). Es handelte sich um einen sekundär-präventiven Ansatz, da bei den über 2.700 eingeschlossenen postmenopausalen Frauen bereits eine koronare Herzerkrankung bestand. Für das Konzept der Hormon“ersatz“therapie verlief die Studie enttäuschend: Die Kombina-

tion aus konjugierten Östrogenen (0,625 mg) und Medroxyprogesteronacetat (MPA, 2,5 mg) reduzierte während einer mittleren Beobachtungszeit von 4,1 Jahren nicht das Risiko von Myokardinfarkt oder koronarem Tod. Das Risiko koronarer Ereignisse war im ersten Jahr unter Hormontherapie im Vergleich zu Placebo sogar um 52 % erhöht; allerdings fiel es in den folgenden Jahren wieder deutlich ab. Diese Ergebnisse wurden zum Teil so interpretiert, dass das frühe koronare Exzessrisiko auf thrombosefördernde Effekte zurückzuführen gewesen sei und im weiteren Verlauf durch die angenommenen vorteilhaften Östrogenwirkungen auf die Progression der Atherosklerose ausgeglichen würde.

Vor diesem Hintergrund wurden mit großer Spannung die Ergebnisse der größten jemals in dieser Indikation durchgeführten kontrollierten Interventionsstudien zur primären Prävention erwartet. Diese sollten die Frage beantworten, ob gesunde Frauen tatsächlich von der Langzeiteinnahme von Sexualhormonen profitieren.

Im Rahmen des so genannten WHI-Projekts (Women's Health Initiative) wurde bei 16.608 gesunden peri- und postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 79 Jahren der Einfluss einer Hormontherapie auf die Inzidenz koronarer Ereignisse und das Auftreten von Brustkrebs geprüft. Sekundäre Endpunkte waren Schlaganfälle, Karzinome des Kolon und des Endometrium, Thromboembolien und klinisch diagnostizierte Frakturen. Die Studie bestand aus zwei Teilen: Im ersten Teil wurden nicht-hysterektomierte Frauen mit 0,625 mg konjugierten equinen Östrogenen + 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) oder Placebo behandelt, in den zweiten Teil der Studie wurden Frauen nach Hysterektomie eingeschlossen, die nur Östrogene (ohne MPA) oder Placebo erhielten.

Bereits der erste Teil dieser Studie (Östrogen plus MPA) bestätigte nicht den Nutzen einer längerfristigen Hormontherapie. Ein positiver Effekt bestand zwar in der (erwarteten) Reduktion des relativen bzw. absoluten Risikos für Frakturen um 24 bzw. 0.44 Prozent und in einer (nicht erwarteten) Reduktion des relativen bzw. absoluten Risiko für

kolorektale Karzinome um 37 bzw. 0.06 Prozent (*Writing group for the Women's Health Initiative Investigators 2002*). Auch eine klinisch bedeutsame Besserung klimakterischer Beschwerden war nachweisbar. Dies traf allerdings nur für Hitzewallungen und Schweißausbrüche zu, nicht dagegen für andere Menopause-assoziierten Beschwerden wie Schlafstörungen und depressive Verstimmung. Bei der gezielten Auswertung der erhobenen Lebensqualität zeigte die Einnahme von Östrogenen plus MPA keinen positiven Effekt auf die allgemeine subjektive Gesundheit, Vitalität, seelische Gesundheit, depressive Symptome oder sexuelle Zufriedenheit (*Hays et al. 2003*). Die positive Beeinflussung von als gravierend empfundenen Hitzewallungen und Schweißausbrüchen steigert ohne Frage die Lebensqualität betroffener Frauen; eine generelle Förderung der Lebensqualität durch Einnahme von Hormonen ist demgegenüber nicht belegt (*im Überblick s. auch die Arbeiten von Dennerstein*).

Die Nutzen-Schaden-Bilanz bezüglich gravierender Ereignisse stellt sich für die Kombinationspräparate laut WHI wie folgt dar:

Tabelle 2

Beobachtete Erkrankungen im Verlauf des Kombi-Arms der WHI-Studie

Art der Erkrankung	Gesamtanzahl an Erkrankungen in der		Dies bedeutet umgerechnet auf 10.000 Frauen pro Jahr
	Behandlungsgruppe (8.506 Frauen)	Placebogruppe (8.102 Frauen)	
Schlaganfälle	127	85	+ 8
Herzinfarkt	164	122	+ 7
Brustkrebs	166	124	+ 8
Lungenembolien	70	31	+ 8
Dickdarmkrebs	45	67	- 6
Schenkelhalsbruch	44	62	- 5

© WIdO 2005

Quelle: Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators 2002

Die thromboembolischen und koronaren Ereignisse nahmen bereits im ersten Behandlungsjahr zu, das Risiko für Mammakarzinome deutete sich nach fünf Jahren an. Die Gesamtmortalität blieb im Beobachtungszeitraum unbeeinflusst. Zu einer Klärung dieser Frage wäre eine längere Studiendauer erforderlich gewesen, da die Sterblichkeit an Mammakarzinomen erst nach längerer Zeit beurteilt werden kann.

Wegen des klaren Überwiegens der ungünstigen Effekte fiel die Risiko-Nutzen-Abwägung negativ aus. Die Studie wurde nach einer Beobachtungsdauer von im Mittel 5,2 Jahren vorzeitig abgebrochen – geplant waren 8,5 Jahre. Die Dimension der ermittelten Nutzen-Schaden-Bilanz wird erst richtig deutlich, wenn man sich vor Augen hält, dass die Hormon“ersatz“therapie Ende der 90er Jahre weltweit Millionen von Frauen verordnet wurde. Die zusätzlichen Erkrankungen gehen also vermutlich in die Tausende, wenn es auch nicht möglich sein wird, im Einzelfall jemals den Zusammenhang zwischen einer Hormoneinnahme und einer Erkrankung wie Brustkrebs unzweifelhaft zu „beweisen“.

Da nicht unwahrscheinlich war, dass die ungünstigen Effekte auf die Gestagenkomponente zurückzuführen waren, wurde der Östrogenmonotherapie-Arm der Studie weitergeführt.

An diesem zweiten Arm beteiligten sich 10.793 hysterektomierte Frauen zwischen 50 und 79 Jahren, die täglich entweder Placebo oder 0,625 mg konjugierte equine Östrogene einnahmen. Im Februar 2004 wurde auch dieser Studienarm nach im Mittel 6,8 Beobachtungsjahren pro Frau wegen eines erhöhten Schlaganfallrisikos für Östrogenanwenderinnen vorzeitig beendet (*The Women's Health Initiative Steering Committee 2004*). Die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse war erwartungsgemäß niedriger als im Östrogen-Gestagen-Arm des ersten Studienteils, aber in der Tendenz dennoch höher als unter Placebo. Osteoporotische Frakturen traten – wie im kombinierten Studienarm auch – deutlich seltener als unter Placebo auf. Und nicht zuletzt zeigte auch der „Mono-Arm“ der WHI

keinen Beleg für die These, dass eine Hormoneinnahme nach Eintreten der Menopause Frauen vor Herzinfarkten schützen könne.

Tabelle 3

Beobachtete Erkrankungen im Verlauf des Mono-Arms der WHI-Studie

Art der Erkrankung	Gesamtanzahl an Erkrankungen in der		Dies bedeutet umgerechnet auf 10.000 Frauen pro Jahr
	Behandlungsgruppe (5.310 Frauen)	Placebogruppe (5.429 Frauen)	
Schlaganfälle	158	118	+ 12
Herzinfarkt	177	199	- 5*
Brustkrebs	94	124	- 7*
Lungenembolien	101	78	+ 6
Dickdarmkrebs	45	67	+ 1*
Schenkelhalsbruch	38	64	- 6

© WIdO 2005

Quelle: The Women's Health Initiative Steering Committee 2004

* = statistisch nicht signifikant

In einem Kommentar zum Mono-Arm der WHI fragen sich *Hulley und Grady (2004)*: Sieht es danach günstiger für die Hormontherapie aus? Und sie antworten: die Monotherapie habe tatsächlich „nur“ zwei große Risiken, nämlich Schlaganfälle und Embolien, während die Kombinationstherapie vier gravierende Risiken mit sich bringe, nämlich zusätzlich auch ein höheres Risiko für Brustkrebs und Herzinfarkt.

Beide Arme der WHI-Studie zeigten übereinstimmend, dass die Hypothese, die Hormontherapie habe einen präventiven Effekt auf die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, nicht zu belegen ist. Damit ist aus Sicht der evidenzbasierten Medizin die Annahme, dass die verringert produzierten Östrogene nach den Wechseljahren mit Sexualhormonen „substituiert“ werden müssen, um die Frauen

vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu schützen, widerlegt. Mehr noch: Die Gesamtbilanz zeigt für Kombi- wie Monotherapie mehr Risiken als Nutzen. Bezüglich des Brustkrebsrisikos ermittelten die Million Women Study und die WHI-Studien sehr ähnliche Zusatzrisiken für die Dauereinnahme von weiblichen Hormonen, sodass viel dafür spricht, dass die in der methodisch weniger robusten Million Women Study gezeigten Effekte der Wirklichkeit recht nahe kommen.

Für ein weiteres bedeutendes Beschwerdebild, die Harninkontinenz, liegen inzwischen ebenfalls Ergebnisse der WHI-Studie vor: Für Mono- wie Kombi-Arm wurde nachgewiesen, dass Hormone das Risiko einer Inkontinenz steigern und bestehende Symptome verschlechtern (*Hendrix et al. 2005*).

Große Erwartungen richteten sich stets auch darauf, dass die geistigen Alterungsprozesse durch die Einnahme weiblicher Hormone aufgehalten werden könnten. Weder für Östrogen noch für Östrogen-Kombinationen wurden jedoch Belege für diese Theorie erbracht. Die vorliegenden kontrollierten Untersuchungen weisen auf das genaue Gegenteil hin: Die Hirnfunktion lässt unter längerfristiger Einnahme von Hormonen nach, die Zahl an Demenzerkrankungen nimmt zu (*Shumaker et al. 2003* sowie *2004; Espeland 2004*).

2 Zusammenfassung der heutigen Evidenzlage und der therapeutischen Konsequenzen

Dieses Kapitel fasst die Einschätzungen und/oder Festlegungen nationaler wie internationaler offizieller Zulassungsbehörden und Bewertungsinstitutionen zu Nutzen und Risiken, gravierenden Nebenwirkungen sowie Kontraindikationen der Hormonbehandlung in und nach den Wechseljahren zusammen und stellt sie tabellarisch dar.

FDA: Food and Drug Administration

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/estrogens_progestins/Q&A.htm (Zugriff 10.05.2005)

EMA: European Agency for the Evaluation of Medical Products

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/3306503en.pdf> (Zugriff 10.05.2005)

BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

http://www.bfarm.de/de/Presse/mitteil_2004/index.php?more=0410.php (Zugriff 10.05.2005)

AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

http://www.akdae.de/35/10Hefte/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf (Zugriff 10.05.2005)

Dabei wird nicht zwischen Östrogenmono- und Östrogen/Gestagen-Präparaten unterschieden bzw. die teilweise ungünstigere Bewertung von Kombinationspräparaten gegenüber der (nur nach Uterusentfernung geeigneten) Monotherapie wird nicht dargestellt, da dies auf die Konsequenzen (Raster Ja = J oder Nein = N) keinen Einfluss hat.

Tabelle 4

Aussagen nationaler bzw. internationaler Zulassungsbehörden und Bewertungsinstitutionen

	FDA	EMA	BfArM	AkdÄ
Nutzen bzw. Indikationen				
Hitzewallungen (konkret benannte, gravierende Beschwerden)	J	J	J	J
Vulvar-/Vaginal-Schleimhautatrophie	J		J	J
Depression	N		N	N
Schlafstörungen	N		N	N
Prävention Osteoporose	(J)	(J)	(J)	(J)
Prävention KHK	N	N	N	N
Prävention Schlaganfall	N	N	N	N
Prävention Gedächtnis-Verlust	N	N	N	N
Gravierende Nebenwirkungen				
Brustkrebs	J	J	J	J
Gebärmutterkrebs	J	J	J	J
Schlaganfall	J	J	J	J
Herzinfarkt	J	J	J	J
Thromboembolien	J	J	J	J
Demenz	J	J	J	J
Gallenblasenerkrankungen	J	J	J	J
Weitere Hinweise				
Bei Indikation nach angemessener Aufklärung: niedrigst mögliche Dosis und kürzest mögliche Zeit	J	J	J	J
Risikounterschiede nach Wirkstoffkombination	N	N	N	N
Risikounterschiede nach Applikationsform	N	N	N	N
Erschwerte Beurteilbarkeit einer Mammographie unter Hormontherapie	J	J	J	J

© WIdO 2005

J bedeutet: Ja; N bedeutet: Nein

(J) bedeutet: nur bei stark erhöhtem Frakturrisiko und Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation zur First-Line-Therapie

Es zeigt sich, dass die Interpretationen der Studienlage und die daraus abgeleiteten Empfehlungen fast ausnahmslos übereinstimmen. In Deutschland wurde der so genannte Beipackzettel auf Anordnung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte entsprechend geändert.

3 Information und Bewertung durch Meinungsbildner und Marktakteure

3.1 Informationen der pharmazeutischen Industrie

3.1.1 Vorbemerkung zu Quellen und Zitierweise

In diesem Kapitel werden die Informationstexte verschiedener pharmazeutischer Unternehmen auf frei zugänglichen Internet-Seiten (Angabe der URL mit Zugriffsdatum) zum Thema peri- und postmenopausale Hormontherapie dargestellt. Der Einfachheit halber werden sie im Weiteren nur mit dem Firmennamen zitiert. Die Texte werden in Auszügen wiedergegeben. Am Ende des Kapitels findet sich eine synoptische Darstellung der Informationstexte der genannten Firmen. Es wird deutlich, dass die Interpretationen der Pharmakunternehmen von der publizierten Evidenz stark abweichen. Eine systematische, vollständige und firmenbezogene Bewertung der Internet-Informationen ist hier nicht beabsichtigt. Wir empfehlen jedoch ausdrücklich, die Internetseiten zu studieren, um sich eine eigene Meinung zu bilden.

Novo Nordisk

http://www.novonordisk.de/documents/article_page/document/Pat_HRT_Klimakterium.asp (Zugriff 24.02.2005)

Schering

<http://www.menopause-info.com/> (Zugriff 24.02.2005)

Solvay Arzneimittel

<http://www.solvay-arzneimittel.de/Patient/Gynaekologie/Wechseljahre/> (Zugriff 10.03.2005)

Wyeth Pharma Deutschland

[http://www.wyeth.de/\(ytmtpk55o34ztibs431ikbms\)/Patientenbereich/Hormontherapie/Hormontherapie.aspx](http://www.wyeth.de/(ytmtpk55o34ztibs431ikbms)/Patientenbereich/Hormontherapie/Hormontherapie.aspx) und www.menopausenratgeber.de/ (Zugriff 24.02.2005)

3.1.2 Allgemeine Ausführungen zum Krankheitswert der Menopause und deren Einfluss auf Wohlergehen, Lebensqualität und Prognose

Die Veränderungen der Hormonsituation und möglicher assoziierter Wechseljahrsbeschwerden werden auf allen Internet-Seiten ausführlich dargestellt. Es wird zwar an keiner Stelle explizit behauptet, es handle sich bei diesem Altersprozess um eine Krankheit, die diagnostisch abgeklärt und grundsätzlich behandelt werden müsse. Indirekt legen die Texte jedoch an verschiedenen Stellen diese Assoziation nahe. So wird ähnlich wie für Schwangerschaft und Geburt auch für die Menopause die Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe als typisches Verhalten dargestellt. Mit unterschiedlicher Eindeutigkeit wird impliziert, der Ausgleich des Östrogenmangels mit Hormonpräparaten sei medizinisch notwendig. Dem möglichen Vorwurf einer unnatürlichen Pathologisierung der Wechseljahre wird zum Teil ausdrücklich das Bild einer gewissermaßen der Natur entgegengesetzten Verlängerung der Lebensspanne jenseits der Menopause entgegengestellt. Östrogen wird als per se „gesundes“, unverzichtbares Hormon eingestuft.

Schering: Selbstverständlich gehören die Wechseljahre zum Leben jeder Frau. Sie sind ebenso natürlich wie Schwangerschaft und Geburt – doch in dieser Situation nehmen Frauen ganz selbstverständlich die Hilfe der Medizin in Anspruch Die Hormonbehandlung in den Wechseljahren ist nicht die Therapie einer Krankheit, sondern der Ausgleich eines natürlich entstehenden Mangels. Es werden die Substanzen als Medikament zugeführt, die der Körper nicht mehr selbst produziert. ... Bei den Diskussionen um die „Natürlichkeit“ der Hormonbehandlung wird oft vergessen, dass die heutige hohe Lebenserwartung der Menschen bereits „unnatürlich“ ist. Erst durch den Eingriff der Menschen haben Frauen heute nach der Menopause noch etwa 30 Lebensjahre vor sich. Noch zu Beginn des 20. Jahrhunderts starben

viele Frauen vor dem Erreichen ihres 50. Lebensjahres. ... Alt werden und gesund alt werden sind verschiedene Dinge. Hohe Lebensqualität während der Wechseljahre und der Zeit danach: Das ist das Ziel einer Hormonbehandlung.

Wyeth: Heute haben Frauen nach den Wechseljahren noch gut ein Drittel ihres Lebens vor sich. In Zeiträumen gerechnet heißt dies auch, dass Frauen heute 30 Jahre oder mehr ohne körpereigene Hormonproduktion leben. Vor allem ohne Östrogen – das Schlüsselhormon für die Fortpflanzung, das schon beim Embryo für die Prägung des Gehirns unerlässlich ist, das in der Jugend beim Aufbau der Knochen eine wichtige Rolle spielt und bei jungen Frauen die Gefäße schützt. Insgesamt können Hormone damit zwar nicht vor dem Älterwerden bewahren – aber in diesen wichtigen Jahren den Frauen mehr Gesundheit und Lebensqualität sichern.

Solvay: Alterungsprozesse im Körper lassen sich nicht vollständig unterbrechen, sondern nur verlangsamen. Die Hormonersatztherapie ist kein Jungbrunnen, sondern eine Möglichkeit, dem Körper eine Phase der Umstellung zu erleichtern und positive Wirkungen der Hormone auch in der Zeit nach dem "Produktionsrückgang" zu erhalten. In den Wechseljahren erlischt die zyklische Funktion der Eierstöcke, die die Hormone des weiblichen Körpers produzieren (Östrogene und Gestagene). Es ist eine Phase der hormonellen Umstellung des weiblichen Körpers, ähnlich wie die Pubertät oder auch die Schwangerschaft. Die Wechseljahre sind eine Phase, in der der Körper sich umstellt und Unterstützung braucht.

Nicht alle Frauen erleben diese Umstellungsphase als etwas Negatives und stark Belastendes, das mit Beschwerden wie Hitzewallungen oder Schlafstörungen verbunden ist. Wenn dies der Fall ist, kann die Umstellungsphase erleichtert und die möglicherweise auftretenden Beschwerden können beseitigt werden.

3.1.3 Ausführungen zu erwünschten Wirkungen einer Hormontherapie

Wirkungen der Hormontherapie auf Wohlergehen und Lebensqualität, auf symptomatische Beschwerden inkl. Urogenitalprobleme und Sexualität

Die symptomatischen Effekte einer Hormontherapie werden pauschal als sehr günstig dargestellt. Der Eindruck, die Hormonbehandlung löse alle körperlichen und seelischen Probleme der

menopausalen Frau, drängt sich mehrfach auf. Es werden globale Aussagen gemacht, während kontrollierte Studien, die den tatsächlichen (begrenzten) Nutzen differenzierter bewerten, häufig nicht im gleichen Zusammenhang erwähnt werden. Teils implizit, teils explizit wird nahe gelegt, der frühe Beginn einer Hormongabe in den Wechseljahren würde die allgemeine Lebensqualität verbessern. Dabei werden auch Symptome genannt, für welche es keine ausreichenden Nutznachweise durch eine Hormonbehandlung gibt.

Wyeth: Chronische Erkrankungen, aber auch die Folgen des physiologischen Östrogenmangels in der Postmenopause können die Lebensqualität im Alter ganz erheblich beeinträchtigen. Vorbeugung ist die beste Therapie, deshalb sollte mit einer Prävention so früh wie möglich begonnen werden. Bei Symptomen, die mit einem Östrogenmangel in Verbindung stehen, kann der rechtzeitige Beginn einer Behandlung Erkrankungen mildern oder sogar verhindern.

Bei der Hormonersatztherapie wird das weibliche Sexualhormon zugeführt, da der Körper die Sexualhormone nach der Menopause nicht mehr produzieren kann. Dadurch gelingt es in relativ kurzer Zeit, die oftmals extrem störenden körperlichen und seelischen Auswirkungen des Östrogenmangels erheblich zu mildern oder sogar ganz zu vermeiden. Vor allem bei unangenehmen Hitzewallungen ist die Hormonersatztherapie sehr wirkungsvoll: Bereits nach ein bis zwei Wochen ist der Effekt deutlich spürbar; Frequenz und Ausprägung der lästigen „fliegenden Hitze“ sind eindeutig reduziert oder sogar ganz verschwunden.

Eine nicht ausreichende Östrogenisierung ist in der Regel auch der Grund dafür, wenn die Scheide trocken wird; Schmerzen beim Geschlechtsverkehr sind die unangenehme Folge. Durch die Zufuhr von Östrogenen erleben betroffene Frauen relativ schnell eine positive Veränderung: Die Schleimhaut wird wieder feucht, schmiegsam und widerstandsfähiger.

Novo Nordisk: Die Wechseljahre sind ein langjähriger Prozess. Ihr Körper stellt sich nicht von heute auf morgen um – er benötigt viel Zeit, um sich auf den Hormonmangel einzustellen und mit veränderten Bedingungen zu „funktionieren“. Wird dieser Hormonmangel durch eine Hormonersatztherapie behoben, werden viele Körperfunktionen, die von Hormonen geregelt werden, Ihrem Körper erhalten bleiben. Für die Dauer der durch den Hormonmangel bedingten Wechseljahrsbeschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen) kann eine Hormonersatztherapie erwiesenermaßen helfen, die Symptome wirksam zu lindern. Wenn Sie sich für eine Hormonersatztherapie entscheiden, werden Sie sehr schnell feststellen, dass viele der lästigen Begleiterscheinungen der Wechseljahre positiv beeinflusst

werden. Zyklus-Unregelmäßigkeiten werden reguliert, Hitzewallungen treten nur noch in sehr milder Form auf oder verschwinden ganz. Ihre Nervosität und seelischen Verstimmungen sind kaum noch wahrnehmbar, Sie werden wieder ganz Sie selbst und können das Leben genießen! Auch äußerlich kann die Therapie sichtbar werden. Ihre Haut wird schöner und glatter, Sie fühlen sich wohler und sind wieder in der Lage, Ihre täglich anfallenden Aufgaben zu meistern. Ihre sexuellen Bedürfnisse werden wieder erwachen. All diese Verbesserungen bemerken Sie sofort. Langfristig tun Sie etwas für Ihre Knochenstabilität und vermindern das Risiko einer Osteoporose und damit verbundener Knochenbrüche.

.... Der sinkende Östrogenspiegel während der Wechseljahre kann dazu führen, dass Ihre Schleimhäute leicht austrocknen. Auch die Scheidenschleimhaut wird empfindlicher, trockener und damit anfälliger für Infektionen. Sie müssen diese Beschwerden nicht ertragen, denn oft verschaffen kleinere Hilfsmittel bereits Linderung. Gegen die Trockenheit der Schleimhäute helfen auch Medikamente, die lokal angewendet werden. Sie können sich jedoch auch für eine Hormonerersatztherapie entscheiden, denn so wird die eigentliche Ursache der Beschwerden – der sinkende Östrogenspiegel – behoben.

Schering: Bei der Hormonbehandlung werden Sexualhormone, die der Körper selbst nicht mehr in ausreichender Menge produziert, als Medikament zugeführt. Viele wissenschaftliche Studien belegen den hohen medizinischen Nutzen der Hormonbehandlung in den Wechseljahren: Klimakterische Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen, depressive Verstimmung und Nervosität werden gelindert oder beseitigt. Die Hormonbehandlung ist die effektivste Behandlungsform bei klimakterischen Beschwerden. Beschwerden durch trockene Schleimhäute werden gelindert. Besonders effektiv ist die Therapie der Scheidentrockenheit. Mit einer Hormonbehandlung können Symptome wie Brennen, Juckreiz oder Überempfindlichkeit (z. B. beim Geschlechtsverkehr) behoben werden.

Wirkung auf das kardiovaskuläre Risiko

Die für diesen Punkt eindeutig negative Studienlage wird auf den Internetseiten mehrheitlich korrekt wiedergegeben. Bei Schering und bei Solvay findet sich gleichwohl die klassische epidemiologische Argumentation, der Geschlechtsunterschied beim Infarkt-Risiko verschwinde nach dem fünften Lebensjahrzehnt. Während bei Schering darauf verzichtet wird, die Hormontherapie als möglicherweise prophylaktisch wirksam darzustellen, erfolgt bei Solvay eine ver-

harmlosende Darstellung der WHI-Studie, in der vor allem angezweifelt wird, dass die Daten auf die firmeneigenen Substanzen übertragbar sind. Die Ausführungen enden zwar mit der klaren Aussage, dass die Hormontherapie nicht zur Prophylaxe oder Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen einzusetzen sei, lassen aber offen, ob bei gegebener Indikation (Menopause-Beschwerden) nicht doch ein kardiovaskulärer Zusatznutzen zu erwarten sei. Insgesamt werden korrekte Darstellungen im Sinne von Evidence Based Medicine (EBM) an vielen Stellen mit dem Hinweis verweben, dass Östrogene ja eigentlich doch gefäßschützend sein sollten.

Schering: Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter sind im Vergleich zu gleichaltrigen Männern weitgehend vor Herzinfarkt und Schlaganfall geschützt. Diesen Schutz schreibt man überwiegend den Östrogenen zu. Östrogene senken die Blutfette, vor allem das Cholesterin. Sie verhindern, dass sich an den Wänden der Blutgefäße Plaques ablagern und beugen so der Gefäßverengung vor. Nach der Menopause kommt es zu einem beachtlichen Anstieg in der Rate der Herzinfarkte bei Frauen. Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben eine Reihe von Risikofaktoren, wie z. B. Rauchen, Stress und Übergewicht. Viele von ihnen sind beeinflussbar. Sie können daher selbst eine Menge tun, um es nicht zum Herzinfarkt oder Gehirnschlag kommen zu lassen. Kontrollieren Sie gemeinsam mit Ihrem Arzt, ob einige dieser Risikofaktoren bei Ihnen vorliegen. Einige dieser Risikofaktoren hängen eng miteinander zusammen.

Solvay: Herzinfarkt und Arteriosklerose wurden lange Zeit als typische „Männerkrankheiten“ angesehen. Mit dem Beginn der Wechseljahre steigt jedoch das Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankung auch bei Frauen stark an und ist in höherem Lebensalter ebenso hoch wie bei Männern.

Der Fettstoffwechsel ist ein wichtiger Risikofaktor bei der Entstehung der Arteriosklerose. Zusammen mit anderen Risikofaktoren wie Rauchen, erhöhtem Blutdruck oder Zuckerkrankheit können in den Arterien „Cholesterinablagerungen“ entstehen, die letztendlich zu einem völligen Verschluss der betroffenen Gefäße führen. Dies kann die Ursache für Durchblutungsstörungen, Schlaganfall oder Herzinfarkt sein.

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass das Risiko für die Entstehung einer Arteriosklerose unter Östrogentherapie vermindert wird. Der Schutz vor einer Arteriosklerose ist unter anderem dem positiven Einfluss der Östrogene auf den Fettstoffwechsel zu verdanken. Unter Therapie mit natürlichen Östrogenen nimmt das Gesamtcholesterin ab. Daneben werden weitere Risikofaktoren einer Arterio-

sklerose günstig beeinflusst. So wirken beispielsweise Östrogene direkt auf die Gefäßwände und bewirken eine Erweiterung der arteriellen Gefäße.

In einer Studie mit über 16.000 Frauen zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (WHI-Studie) wurde unter einer Therapie mit konjugierten Östrogenen und einem Gestagen, das in Solvay-Produkten nicht enthalten ist, ein erhöhtes Risiko für bestimmte Herz-Kreislauf-Ereignisse (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall) beobachtet. Eine weitere Studie (HERS-Studie zur Vorbeugung nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen) mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 4,1 Jahren zeigte einen Anstieg der Herz-Kreislauf-Erkrankungen und der Sterblichkeit bei Frauen nach den Wechseljahren mit vorbestehender Herzkranzgefäß-Erkrankung während des ersten Jahres der Behandlung mit konjugierten Östrogenen. Die Effekte einer Langzeitbehandlung mit konjugierten Östrogenen in Kombination mit den unterschiedlichen Gestagenen auf die Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und die Sterblichkeit bei Frauen nach den Wechseljahren, die an einer Herzkranzgefäß-Erkrankung leiden, bleibt unklar. Auch ist die Übertragbarkeit der in den oben genannten Untersuchungen gemachten Beobachtungen auf andere Östrogene und Gestagene und ihre Darreichungsformen nicht bekannt. Eine Hormonerersatztherapie sollte weder allein zur Verhinderung noch zur Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen durchgeführt werden.

Wirkung auf das seelische Wohlbefinden und kognitive Funktionen

In den Abschnitten zu möglichen Wirkungen der Hormontherapie auf depressive Verstimmungen und Morbus Alzheimer informieren die Seiten von Schering und Solvay am eindeutigsten im Widerspruch zur bestehenden Evidenzlage. Die Frau erscheint als nahezu generell in den Wechseljahren seelisch labil und von Gedächtnisverlust bedroht.

Solvay: Es ist erwiesen, dass niedrige Östrogenspiegel Wirkungen auf die Psyche haben. Das wird in der Menopause besonders deutlich und es fällt auf, dass gerade Frauen während der Wechseljahre vermehrt zu depressiven Verstimmungen neigen. Natürliche Östrogene haben eine so genannte psychotrope Wirkung. Sie bewirken eine Stimmungsaufhellung und Aktivitätssteigerung. Unter der Ersatztherapie kommt es zu einer messbaren Besserung des Neugeächtnisses, der Konzentrationsfähigkeit und der depressiven Verstimmung.... Die Alzheimer-Demenz (= Alzheimersche Erkrankung) ist bei Frauen 2-3mal häufiger als bei Männern. Einige Untersuchungen zum Verlauf dieser gefürchteten Erkrankung unter Östrogentherapie zeigen viel versprechende Resultate. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen deuten

auf einen positiven Einfluss der Östrogene im Hinblick auf die Entwicklung und Ausprägung einer Alzheimerschen Erkrankung hin. Es gibt allerdings auch Studien, die dies nicht bestätigen können.

Schering: Viele wissenschaftliche Studien haben belegt, dass die Hormonbehandlung in den Wechseljahren vielfältige Vorteile bietet: Stimmung und Wohlbefinden werden günstig beeinflusst.

Präparate zur Hormonersatztherapie enthalten Östrogene, die vielfältige Wirkungen im menschlichen Körper haben, so unter anderem auch Wirkungen auf die Nervenzellen des Gehirns. Erste Studien haben Hinweise gegeben, dass die Hormonersatz-Therapie vor der Alzheimer-Erkrankung schützen kann. Ferner scheint durch die Hormone die Leistungsfähigkeit des Gehirns, z. B. sprachliche Ausdrucksfähigkeit und Gedächtnis, verbessert sowie die Stimmung gehoben zu sein. Da diese Ergebnisse zur Zeit auf Beobachtungen einzelner Gruppen beruhen, fordern Experten prospektiv-kontrollierte klinische Studien, das heißt Studien, bei denen behandelte und unbehandelte Patienten über einen längeren Zeitraum beobachtet und untersucht werden.

NovoNordisk: Oft sind Frauen aufgrund der körperlichen und seelischen Veränderungen während der Wechseljahre nervös, ängstlich und traurig. Diese Symptome gehören zu den so genannten depressiven Verstimmungen, die nicht mit Depressionen zu verwechseln sind. Oft gehen diese Verstimmungen mit Reizbarkeit, Leistungseinschränkung, Konzentrationsschwäche, Aggressivität und Müdigkeit einher. Diese Symptome sind einerseits bedingt durch den allgemeinen Umbruch, den viele Frauen während dieser Zeit erleben. Die Kinder verlassen das Elternhaus, die eigenen Eltern werden vielleicht pflegebedürftig – Sie tragen all diese Belastungen und müssen sich damit auseinandersetzen. Zu dieser Ungewissheit und den Zukunftsängsten kommt noch der Hormonmangel, der maßgeblich zu psychischen Verstimmungen beiträgt. Insbesondere der Mangel des stimmungsaufhellenden Hormons Östrogen wird spürbar. Daher hat eine Hormonersatztherapie bei vielen Frauen zu einer Verbesserung der Stimmung geführt. Reden Sie offen über Ihre Probleme mit Ihrer Frauenärztin/Ihrem Frauenarzt – sie/er wird Ihnen helfen können.

3.1.4 Informationen zu möglichen Risiken durch eine Hormontherapie und zur Nutzen-Risiko-Bewertung

Auch die aus der wissenschaftlichen Literatur so evidenten Risiken einer Hormontherapie werden auf den Internet-Seiten ausführlich angesprochen. Auffallend ist hierbei, dass die Firmen sich fast durchgängig bemühen herauszustellen, das absolute Maß der Risikoerhöhung sei im Vergleich zu sonstigen Lebensrisiken gering. Oft werden auch Zweifel an der Übertragbarkeit von Daten klinischer Studien auf die Alltagssituation, d. h. auf die aktuelle Leserin, in den Vordergrund gestellt, um so den bedrohlichen Charakter zu verringern. In einer Darstellung findet sich nach wie vor entgegen der Studienlage der Hinweis, Brustkrebserkrankungen würden unter Hormoneinnahme einen weniger gefährlichen Verlauf nehmen. Zum Teil wird auf Diskussionen in der Öffentlichkeit (z. B. in der Presse) direkt Bezug genommen. Die unmissverständlich geäußerte Absicht hierbei: Diese Diskussionen sollen als Ausdruck von unsachgemäßem Journalismus, als übertrieben oder gar gezielt irreführend erscheinen. Allgemein wird in den Darstellungen nicht klar zwischen neutraler Information und (in der Regel beschönigender) Interpretation getrennt.

Thromboserisiko

Schering: Für einige Frauen kann sich das Risiko erhöhen, eine venöse Thrombose (Blutpfropfbildung in den Venen) zu bekommen. Dies gilt jedoch insbesondere für Frauen mit Risikofaktoren für Thrombosen (z. B. Thrombosen in der eigenen Vorgeschichte oder bei nahen Familienangehörigen, starkes Übergewicht). Vor Beginn der Hormonbehandlung wird Ihr Arzt daher abklären, ob solche Risikofaktoren bei Ihnen vorliegen (z. B. erbliche Vorbelastungen, Rauchen, Fettstoffwechselstörungen). Falls nach Beginn der Hormonbehandlung Symptome einer venösen Thrombose auftreten (z. B. Schmerzen oder Schwellung in einem Bein, plötzliche Schmerzen in der Brust, Atemnot), muss die Hormonbehandlung abgebrochen werden.

Krebsrisiko

Schering: Es gibt weiterhin Hinweise darauf, dass bei einer langjährigen Hormontherapie (länger als fünf Jahre) mit zunehmender Dauer der Behandlung das Brustkrebsrisiko geringfügig ansteigt. Nach Beendigung der Hormonbehandlung gleicht sich das Risiko wieder dem von Frauen an, die keine Hormone anwenden.

Eine Östrogen-Monotherapie ist nur für Frauen geeignet, bei denen die Gebärmutter operativ entfernt wurde. Ist die Gebärmutter noch vorhanden, so kann die alleinige Östrogengabe zum übermäßigen Wachstum der Gebärmutterschleimhaut führen. Frauen mit gesunder Gebärmutter werden daher mit einer Kombination aus Östrogen und Gestagen behandelt. Östrogen-Gestagen-Kombinationen reduzieren das Risiko von Krebs der Gebärmutterschleimhaut.

In seltenen Fällen wurde das Auftreten von Lebertumoren nach der Anwendung von Hormonen beobachtet.

Solvay: Östrogene können in verschiedenen Geweben eine Zellteilung fördern. Dadurch können schon vorhandene Krebszellen zur Teilung und Vermehrung angeregt werden. Andererseits haben Untersuchungen und Studien gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einiger Krebsformen wie zum Beispiel Dickdarmkrebs unter einer Hormonersatztherapie sinkt.

Mögliche Risiken einer Langzeiteinnahme von Hormonen werden in der Laienpresse gerade in der letzten Zeit häufig besprochen – im Hinblick auf das Brustkrebsrisiko häufig mit unvollständigen oder sogar falschen Aussagen. Schon im Oktober 1997 ist in einer britischen Fachzeitschrift ein ausführlicher Bericht zum Thema Brustkrebsrisiko und Hormonersatztherapie erschienen, der auf zusammengefassten Ergebnissen aus 51 unterschiedlichen Studien basiert. Dabei wurden Daten von 52.705 Frauen mit Brustkrebs und 108.411 Frauen ohne Brustkrebs aus 21 Ländern bewertet. Die Ergebnisse zeigen einen geringen Anstieg des Risikos einer Brustkrebsdiagnose unter der Hormonersatztherapie, wenn die Gesamtzeit der Hormoneinnahme mehr als fünf Jahre beträgt. Dabei ist die Zunahme des Risikos pro Jahr Hormonersatzbehandlung geringfügig und beträgt lediglich 1,023/Jahr (relatives Risiko).

Die Ergebnisse zeigen auch, dass im Alter von 50 bis 70 Jahren 45 von 1.000 Frauen ohne Hormonersatztherapie Brustkrebs bekommen. Bei einer Hormoneinnahme über fünf Jahre tritt bei 47 von 1.000 Frauen ein Brustkrebs auf. Bei einer Einnahmedauer von zehn Jahren tritt bei 51 von 1.000 Frauen und bis zu 15 Jahren bei 57 von 1.000 Frauen ein Brustkrebs auf.

Wichtig bei der Auswertung ist auch die Beobachtung, dass bei Hormonanwenderinnen mit Brustkrebs weniger Metastasen (Tochtergeschwülste) auftraten als bei Frauen ohne Hormoneinnahme.

Das Risiko, an einem Krebs der Gebärmutterschleimhaut zu erkranken, ist bei Frauen unter einer kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapie im Vergleich zu unbehandelten Frauen nicht erhöht. Nahezu alle anderen Krebserkrankungen (z. B. Lunge, Magen usw.) sind hormonunabhängig und bleiben durch die Hormonsubstitutionstherapie unbeeinflusst.

Wyeth: Jüngste Untersuchungen haben gezeigt, dass bei einer Langzeiteinnahme das Brustkrebsrisiko steigen kann. Dieses zusätzliche Risiko scheint jedoch innerhalb von fünf Jahren nach Beendigung der Behandlung auf das altersentsprechende Grundrisiko zurückzukehren. Es gibt keine Hinweise, dass Östrogene Krebs auslösen, sie können jedoch das Wachstum bereits vorhandener Tumore begünstigen. Vielen Frauen ist aber nicht bewusst, dass sie das Krebsrisiko durch ihren Lebensstil weitaus stärker erhöhen können – beispielsweise durch Zigaretten, Alkoholkonsum oder auch Übergewicht. Eine sinnvolle Abwägung von Nutzen und Risiken der Hormon-Ersatz-Therapie (HRT) mit dem Frauenarzt/der Frauenärztin wird deshalb immer individuell erfolgen.

NovoNordisk: Ausgelöst durch Medienberichte über die möglichen Nebenwirkungen und Spätfolgen einer HRT denken einige Patientinnen über eine Beendigung ihrer Therapie nach. Grundsätzlich gilt: Der medizinische Grund, eine HRT zu beginnen oder fortzuführen, sind Wechseljahresbeschwerden, die von der Frau als belastend empfunden werden. Ihr Frauenarzt/Ihre Frauenärztin ist für eine solche Entscheidung der kompetente Gesprächspartner, der Ihnen hilft, Ihr eigenes Risikoprofil zu erstellen und für Sie eine individuelle Entscheidung zu treffen. Ein sofortiger Abbruch einer bestehenden Therapie ohne ärztliche Betreuung kann zu einem Wiederauftreten heftiger Wechseljahresbeschwerden führen.

3.1.5 Synopse der Internetseiten der pharmazeutischen Industrie bezüglich Abweichungen von der Studienlage

Tabelle 5

Überwiegender Tenor in den Aussagen in der Hormontherapie führender Pharmaunternehmen *

Nutzen bzw. Indikation	
Hitzewallungen	Ausweitung der Indikationen in Richtung Steigerung der allgemeinen Lebensqualität
Depression	Befürwortung entgegen der Studienlage
Schlafstörungen	Befürwortung entgegen der Studienlage
Prävention Osteoporose	Unterschiedlich explizite Befürwortung möglichst weiter Indikationsstellung
Prävention KHK	Ambivalente Botschaft (Benennen der Studienlage neben Festhalten an pathophysiologischer Plausibilität)
Prävention Schlaganfall	Wie KHK
Prävention Gedächtnis-Verlust	Mehrheitlich Befürwortung gegen Studienlage
Gravierende Nebenwirkungen	
Brustkrebs	Ambivalente Botschaft (Benennen der Studienlage neben zahlreichen Relativierungsbemühungen)
Herzinfarkt	Ambivalente Botschaft (Benennen der Studienlage neben Festhalten an pathophysiologischen Plausibilitätsüberlegungen)
Thromboembolien	Ambivalente Botschaft (es überwiegt die Benennung der Studienlage, daneben auch Relativierung durch vermeintliche Begrenzbarkeit des Risikos)
Demenz	Dethematisierung oder Verharmlosung des Problems

© WiO 2005

* Analysen von Internetseiten (Stand: Februar/März 2005) der Firmen Novo-Nordisk, Schering, Solvay Arzneimittel und Wyeth Pharma Deutschland.

3.2 Stellungnahmen aus der gynäkologischen Fachärzteschaft

Die Publikation der Ergebnisse der WHI und der MWS stießen unter den deutschen Gynäkologen auf deutliche Kritik. Berufsverband und Fachgesellschaften unterscheiden sich dabei letztlich nur geringfügig. Nachfolgend zitierte Texte stammen hauptsächlich aus einer charakteristischen Ausgabe des FRAUENARZT (Zeitschrift des gynäkologischen Berufsverbandes; Heft 45/2004). Die weiteren Darstellungen beziehen sich auf die Empfehlungen des 31. und 33. Arbeitstreffens des „Zürcher Gesprächskreises“, die vom Berufsverband der Frauenärzte e. V. (BVF) herausgegebene Patienteninformation (Stand Sommer 2004), die Konsensusempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) (aktualisierte Version 05.05.2004) und die Übersetzung der Guidelines zur Hormonbehandlung des Exekutivkomitees der Internationalen Menopausegesellschaft, erschienen im FRAUENARZT im Februar 2005. Entscheidend ist, dass bei den Autoren, die in unterschiedlicher Zusammensetzung die Institutionen der Berufsgruppe vertreten, relevante Überschneidungen festzustellen sind. Es fällt deshalb nicht leicht, die durchaus vorhandenen Unterschiede in der Bewertung von Nutzen und Schaden der Hormontherapie systematisch einzelnen Organisationen zuzuordnen.

Generell wird sowohl den entscheidenden Studien wie ihrer Bewertung durch die AkdÄ und das BfArM entgegengehalten, dass die US-amerikanischen und englischen Studien wegen der eingesetzten Medikamente und der Alterszusammensetzung der Studienpopulationen nicht auf die deutschen Verhältnisse übertragbar seien.

Der Göttinger Ordinarius Prof. Dr. Emons zeichnet in Heft 45/2004 des FRAUENARZT für einen Offenen Brief an die Bundesärztekammer verantwortlich, in dem die Position der AkdÄ zur Hormontherapie angegriffen wird. In dem Brief wird argumentiert, die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie habe bereits 1996 darauf hingewiesen, dass bei längerfristiger Hormongabe eine Erhöhung des Brust-

krebsrisikos auftreten könne und dass auch Risiken für das Herz-Kreislauf-System bei der Beratung in Rechnung gestellt werden müssten. Emons hält es für unververtretbar, die Wechseljahre und ihre Beschwerden als physiologischen Prozess zu verstehen und plädiert für deren Einordnung in die Kategorie „typische Alterserscheinungen“.

In derselben Ausgabe des FRAUENARZT argumentiert Prof. Dr. Heinemann (Zentrum für Epidemiologie und Gesundheitsforschung, ZEG, Berlin) stellvertretend für viele ähnliche Stellungnahmen, die Population in der WHI-Studie sei für präventive Maßnahmen zu alt gewesen und dass viel früher mit der Verschreibung von Hormonen begonnen werden müsse: „Die Aussichten einer kardiovaskulären Primärprävention hängen bekanntermaßen vom Lebensalter ab, in dem die Prävention begonnen wurde.“ Dieses Wissen wird als „Allgemeingut“ bezeichnet. Der Autor, der neue Studien mit jüngeren Frauen fordert, vertritt gleichzeitig die Auffassung, dass placebokontrollierte randomisierte klinische Studien methodisch nicht tragbar seien, da sich Randomisierung bzw. Verblindung bei dieser Behandlung nicht über Jahre aufrechterhalten ließe.

Die Behauptung von Emons, die deutsche Gynäkologie habe schon frühzeitig auf das erhöhte Brustkrebsrisiko unter Hormontherapie hingewiesen, wird in derselben Ausgabe des FRAUENARZT von Prof. Dr. Kuhl (Zentrum für Frauenheilkunde der Universität Frankfurt,) durch die Behauptung konterkariert, es handle sich bei den unter Hormontherapie festgestellten Karzinomen in erster Linie um frühzeitig entdeckte Tumore, was sogar einen Gewinn für die Patientinnen darstellen könne. Der bereits zitierte Prof. Dr. Heinemann relativiert die Studienergebnisse von WHI mit dem Hinweis, die dort beschriebenen Risiken lägen in etwa in dem Bereich, welcher der Ernährung, dem Körpergewicht oder der Familienanamnese für die Häufung von Brustkrebs zugeschrieben werde.

Bezüglich der koronaren Herzerkrankung führt schließlich Priv. Doz. Dr. Dr. Mueck (Schwerpunkt Endokrinologie und Menopause der

Universitätsfrauenklinik Tübingen) in derselben Ausgabe aus, dass trotz der eindeutigen Studienlage primärpräventive Effekte zu erzielen seien, wenn früh genug mit der Behandlung begonnen werde. Rund 1.000 experimentelle Studien zeigten einen Benefit, in 40 Fall-Kontroll- und Kohortenstudien habe die Risikoreduktion bis 50 % betragen. Die kardiovaskulären Risiken seien stark überbewertet worden; selbst in Kollektiven mit hohem Risiko wie in der WHI seien nur wenige Patientinnen betroffen.

In diesen und in vielen weiteren Stellungnahmen wird nach wie vor die gegenwärtig zweifelsfrei dokumentierte negative Nutzen-Risiko-Bilanz in Frage gestellt. Bis heute steht eine klare Aussage seitens der deutschen Gynäkologen aus, dass für den präventiven Einsatz weiblicher Hormone in und nach der Menopause keine positiven Nutzennachweise existieren.

Die Befürchtung, dass die deutschen Frauenärztinnen und Frauenärzte die Studienlage weiterhin selektiv wahrnehmen und kommunizieren, wird durch das Aufklärungsmaterial genährt, das unter der Überschrift „Was Frauen über die Hormonersatztherapie wissen sollten“ im Sommer 2004 allen Praxen zur Verfügung gestellt worden ist. Dort heißt es,

- die Veränderungen des Hormonhaushaltes führten bei vielen Frauen zu körperlichen und psychischen Symptomen,
- viele Frauen litten unter erheblicher Einschränkung der Lebensqualität,
- Symptome wie Stimmungsschwankungen und Schlafstörungen könnten durch eine Hormonersatztherapie gebessert werden,
- die Risikosteigerung durch Hormontherapie sei bei korrekter Anwendung gering,
- Nutzen und Risiken seien für jede Frau unterschiedlich und individuell zu bewerten.

Der Text wurde vom Berufsverband der Frauenärzte im Konsensus mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe herausgegeben. Unter den Autoren finden sich die Professoren König, Braendle, Geisthövel, Kiesel, Ortmann und Rabe (<http://www.dggg.de/pdf/hrt-patientinnen-info.pdf>, eingesehen zuletzt am 24.2.2005). In dem angehängten Fragebogen „zu Ihren Wechseljahresbeschwerden“ werden auch Beschwerden erfragt, die nachgewiesenermaßen nicht durch Hormongabe beeinflussbar sind oder deren kausaler Zusammenhang mit den Wechseljahren nicht nachgewiesen ist, wie z. B. Gelenk- und Muskel-Beschwerden, körperliche und geistige Erschöpfung, Ängstlichkeit. Insgesamt werden die Menopause-Beschwerden stark betont und die Risiken heruntergespielt, um die breite Verschreibung von Hormonen fortsetzen zu können. Der aufgrund der eindeutigen Datenlage notwendige Paradigmenwechsel in der deutschen Gynäkologie in Sachen Hormontherapie ist offensichtlich nicht erfolgt.

Die Stellungnahmen im FRAUENARZT scheinen keineswegs bloßer Ausdruck berufspolitischer Interessen zu sein, sondern fußen auf den Einschätzungen von Meinungsführern der deutschsprachigen Gynäkologie, die sich im so genannten „Zürcher Gesprächskreis“ zusammengeschlossen haben. Bei ihrem 31. Arbeitstreffen stellten Birkhäuser (Bern), Braendle (Hamburg), Keller (Zürich), Kiesel (Münster), Kuhl (Frankfurt) und Neulen (Aachen) noch im Oktober 2003 u. a. fest (*Birkhäuser et al, 2003*):

- Vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen, Herzrasen ließen sich durch eine sachgerechte Hormontherapie beheben. Gleichzeitig könnten andere Symptome (z. B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmungen) gebessert werden. Dadurch ließen sich Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erhalten.
- Durch ihren Einfluss auf die Gefäßwand und den Fettstoffwechsel wirkten Östrogene bei frühzeitigem Therapiebeginn der Atheroskleroseentwicklung entgegen.

- Sexualsteroiden seien keine Kanzerogene. Sie könnten aber das Wachstum von Mammatumoren beeinflussen.
- Würde das Risiko eines Morbus Alzheimer mit in Betracht gezogen, so könnte aufgrund jüngster Studien angenommen werden, dass bei einem frühzeitigen Beginn und einer Therapiedauer von mindestens zehn Jahren das spätere Erkrankungsrisiko reduziert sei.
- Die unter Behandlung mit Hormonen beobachtete Zunahme des Brustkrebsrisikos in der WHI-Studie sei ebenso unsicher wie die Ergebnisse von Beobachtungsstudien.
- Die selektive Auswahl der Ergebnisse einer einzelnen Beobachtungsstudie, wie z. B. der Million Women Study, und deren Hochrechnen auf die gesamte Bevölkerung seien als unwissenschaftlich und irreführend zu bezeichnen.
- Die Erhöhung des Brustkrebsrisikos durch die Hormonsubstitution sei vergleichbar mit der Risikoerhöhung durch andere Lebensfaktoren.
- Unter der Hormonsubstitution (früh) diagnostizierte Mammakarzinome hätten eine günstigere Prognose.
- Nach der Menopause komme es zu einem dramatischen Anstieg der Inzidenz und Schwere von koronaren Herzerkrankungen aufgrund der beschleunigten Entwicklung einer Atherosklerose. Dieser pathologische Vorgang, der von der Dauer des Östrogenmangels abhängig ist, könne durch eine rechtzeitige Behandlung der postmenopausalen Frauen mit Östrogenen aufgehalten bzw. verzögert werden.
- Eine Therapie mit Östrogenen hätte den gleichen Schutzeffekt wie die Behandlung mit Statinen.

Für die Deutsche Menopausegesellschaft formulierten dagegen Braendle und Kuhl nach Erscheinen der Million Women Study etwa zeitgleich: „Wir werden nach wie vor, seit uns vorherige Studien darauf aufmerksam gemacht haben, unsere Patienten darüber auf-

klären, dass wir annehmen müssen, dass eine Hormonbehandlung, zumindest nach längerer Zeit, mit einem erhöhten Risiko eines Mammakarzinoms einhergeht“ (*Braendle und Kuhl 2003*).

Die Position des Zürcher Gesprächskreises erscheint auch im Jahr 2004 inkonsistent. Die Aussagen des 33. Arbeitstreffens vom Oktober 2004 sind zwar zurückhaltender formuliert als 2003 (http://www.menopause-gesellschaft.de/index.php?inc=seite&bereich=Startseite&artike_id=44; Zugriff: 14.03.2005). So wird beispielsweise nicht mehr behauptet, unter Hormontherapie auftretende Mammakarzinome hätten eine günstigere Prognose. Es finden sich aber weiterhin Behauptungen, die durch die Studienlage nicht gedeckt sind. Insbesondere ist folgende Kernaussage enthalten:

- „Nach Ausfall der reproduktiven Ovarialfunktion kann es als Folge des Östrogendefizits und von Änderungen des Östrogen-Androgenverhältnisses zu Störungen im Bereich des vegetativen und zentralen Nervensystems, der allgemeinen Befindlichkeit und zu Stoffwechselveränderungen mit möglichen Folgeerkrankungen kommen (z. B. postmenopausale Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, Morbus Alzheimer, Diabetes mellitus). Deshalb ist bei Östrogenmangelsymptomen eine Hormonsubstitution aus therapeutischen Gründen indiziert; eine langfristige Substitution kann bei individueller Indikation in Erwägung gezo-gen werden.“

Somit wird die Idee des Hormoneinsatzes im Sinne einer Substitution, also einer Ersatztherapie in anderer Formulierung, weiter verteidigt. Außerdem behaupten die Autoren:

- „Andererseits konnte die WHI-Studie bestätigen, dass bei Therapiebeginn in der frühen Postmenopause (innerhalb der ersten zehn Jahre) das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei kombinierter Behandlung mit Östrogenen und Gestagenen nicht erhöht ist und bei Östrogen-Monotherapie deutlich gesenkt wird. Damit stimmen die Resultate mit den qualitativ guten Beobachtungsstudien überein. Deshalb haben sich die für die Praxis geltenden Indikationen und Kontraindikationen einer Hormonbe-

handlung im Klimakterium und in der Postmenopause nicht grundsätzlich geändert.“

Bezogen auf die symptomatische Therapie rechtfertigen die Autoren auch weiterhin eine Indikationsbreite, die aufgrund der Datenlage nicht zulässig ist:

- „Vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen und Herzrasen lassen sich durch eine sachgerechte Hormontherapie beheben. Gleichzeitig können auch andere Symptome (z. B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung) gebessert werden. Dadurch lassen sich Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erhalten. Gestagene können die Wirkung der Östrogene organabhängig verstärken oder abschwächen.“

In den Konsensusempfehlungen zur Hormontherapie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe vom 05.05.2004 (Mitglieder des Konsensuskomitees: Beckmann, Braendle, Brucker, Dören, Emons, Geisthövel, Kiesel, König, Naß-Griegoleit, Ortmann, Rabe und Windler) wurde dagegen deutlicher formuliert: „Die Hormontherapie ist nicht zur Primär- bzw. Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit und des Schlaganfalls geeignet“. Allerdings vermeiden es die Autoren, in diesem vermeintlich eindeutigen Satz in aller Klarheit auszusprechen, dass statt des erwarteten Präventionseffektes eine Zunahme an Herzinfarkten und Schlaganfällen festgestellt worden ist. In Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen findet sich weiter der Hinweis, dass zur Prävention der Osteoporose eine Langzeitbehandlung mit Hormonen erforderlich wäre, die mit potentiellen Risiken verbunden ist. Der Text lässt aber insgesamt ahnen, wie sehr um die einzelnen Formulierungen gerungen werden musste. So fehlt im Gegensatz zu allen offiziellen Empfehlungen der Hinweis, dass Östrogene bei gegebener Indikation nicht nur so niedrig dosiert, sondern auch so kurz wie möglich verordnet werden sollten. Dass die Studienlage keine Unterscheidungen der Nutzen-Risiko-Bilanz nach Art der eingesetzten Präparate zulässt und mithin das anfänglich häufig verwendete Argument hinfällig ist, die in Deutschland eingesetzten Präparate seien ja mit

den „Pferdestutenhormonen“ der WHI-Studie überhaupt nicht vergleichbar, wird wie folgt ausgedrückt: „Derzeit besteht keine ausreichende Evidenz für die Bevorzugung bestimmter für die Hormontherapie zugelassener Östrogene oder Gestagene bzw. ihrer unterschiedlichen Darreichungsformen“.

Tabelle 6

Überwiegender Tenor in den Aussagen namhafter Gynäkologen und gynäkologischer Verbände/ Fachgesellschaften zur Studienlage*

Nutzen bzw. Indikation	
Hitzewallungen	Ausweitung der Indikationen in Richtung allgemeinen Lebensqualität
Depression	Befürwortung entgegen der Studienlage
Schlafstörungen	Befürwortung entgegen der Studienlage
Prävention Osteoporose	Prinzipiell befürwortet bei Hinweis auf potentielle Risiken wegen notwendiger Langzeitbehandlung
Prävention KHK	Ambivalente Botschaft (Benennen der Studienlage neben Festhalten an pathophysiologischer Plausibilität)
Prävention Schlaganfall	Wie KHK
Prävention Gedächtnis-Verlust	Ambivalente Botschaft (zum Teil Benennung der Studienlage, daneben Festhalten an pathophysiologischer Plausibilität)
Gravierende Nebenwirkungen	
Brustkrebs	Ambivalente Botschaft (Benennen der Studienlage neben zahlreichen Relativierungsbemühungen und Verneinen der Kanzerogenität)
Herzinfarkt	Ambivalente Botschaft (Benennen der Studienlage neben Festhalten an pathophysiologischen Plausibilitätsüberlegungen und der Forderung nach früherem Einsatz von Hormonen ohne Vorliegen randomisierter, kontrollierter Studien)
Thromboembolien	Ambivalente Botschaft (es überwiegt die Benennung der Studienlage, daneben auch Relativierung des Risikos)
Demenz	Dethematisierung oder Verharmlosung des Problems

© WiDO 2005

* Analysen ausgewählter Stellungnahmen und Veröffentlichungen der Jahre 2003 bis 2005

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die im vorliegenden Kapitel zitierten Vertreter der Gynäkologen sich zwar dafür aussprechen, Frauen über die gesamte Studienlage aufzuklären und es für erforderlich halten, die Risiken für ein vermehrtes Auftreten von Herz-Kreislauf-erkrankungen und Brustkrebs anzusprechen. Viele von Ihnen vermitteln aber immer wieder die Überzeugung,

- dass die WHI und MWS keine grundsätzlich neuen Erkenntnisse gebracht haben,
- dass die Risiken relativ gering zu veranschlagen sind,
- dass bei frühzeitigem Einsetzen einer Langzeitbehandlung positive Effekte bezüglich Herz-Kreislauf-erkrankungen und Demenz zu erwarten seien
- und dass die Wechseljahre eine als pathologisch zu bewertende Lebensphase der Frauen darstellen, in der die Gabe weiblicher Hormone eine typische Substitutionstherapie darstelle.

Man könnte den Eindruck gewinnen, diese Einschätzung ginge zu weit und würde die Konsensempfehlungen zur Hormontherapie der DGGG nicht angemessen würdigen. Die Empfehlungen geben in der Tat die Studienlage umfassend wieder und sind das weitestgehende Zugeständnis seitens führender Fachvertreter der deutschen Gynäkologie an die publizierte Evidenz. Die Formulierungen erscheinen aber am Ende doch in einem anderen Licht, wenn man bedenkt, dass einige der Autoren – wie oben dargestellt – etwa zeitgleich mit den Konsensempfehlungen starke Relativierungen der Schadensbilanz vornehmen. Insoweit erscheint die zusammenfassende Bewertung in *Tabelle 6* gerechtfertigt. Den vorläufig letzten Beleg für diese Einschätzung liefert der Abdruck der Guidelines zur Hormonbehandlung des Exekutivkomitees der Internationalen Menopausegesellschaft (*Naftolin et al. 2004*) in der Zeitschrift FRAUENARZT im Februar 2005. Übersetzt und interpretiert wurde die Stellungnahme von Professor Schneider (Münster), einer der

Autoren des Werkes, Privatdozent Mueck (Tübingen) und Professor Birkhäuser (Bern). Hier wird der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wieder das Wort geredet und jede Zeitbegrenzung eines Einsatzes von Hormonen wird als unnötig bezeichnet. Die WHI-Studien werden am Ende als nicht zielführend eingestuft. Schneider misst demgegenüber den genannten Guidelines die Bedeutung eines Meilensteins bei, „um Millionen von Frauen den Weg zu ebnen, die sich jetzt oder in Zukunft auf die Reise in ein verlängertes Leben begeben“.

4 Informations- und Bewertungsstand in der gynäkologischen Arztpraxis

Das Wissenschaftliche Institut der AOK führte Anfang 2005 eine repräsentative Befragung niedergelassener Gynäkologen durch. Dabei interessierte, wie die Hormontherapie nach dem Abbruch beider WHI-Arme, der Publikation der One Million Women Study und den Reaktionen der Fachwelt in der therapeutischen Praxis in Deutschland bewertet wird. In den Blick genommen wurden in dieser Befragung

- die Informationssituation und das Informationsverhalten der Gynäkologen,
- die Einschätzung der Studien- und Empfehlungslage aus Sicht der therapeutischen Praxis,
- die Therapieorientierungen, die die gegenwärtige Versorgungspraxis prägen sowie
- die Erwartung an die Entwicklung dieses gynäkologischen Versorgungsmarktes.

4.1 Untersuchungsdesign, Durchführung der Erhebung und Charakterisierung der Stichprobe

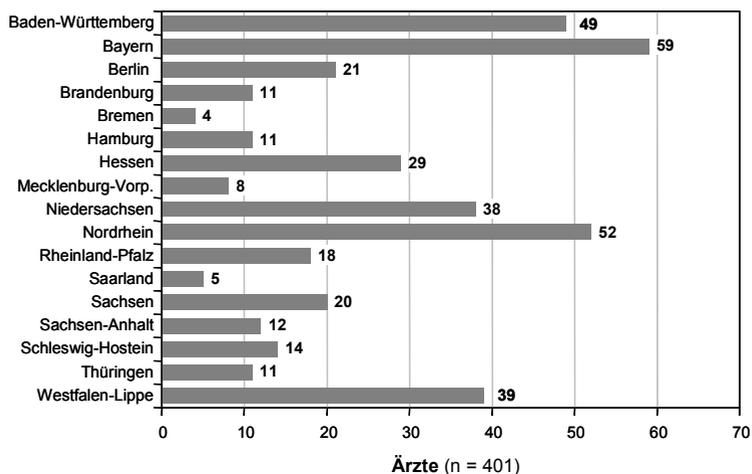
Methodik und Durchführung der Erhebung

Ende Januar bis Mitte Februar 2005 (Feldzeit drei Wochen) wurden 401 niedergelassene Gynäkologen telefonisch (CATI) durch das Befragungsinstitut Ipsos Loyalty interviewt. Dies entspricht 3,7 % der laut Bundesarztregister an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Gynäkologen. Jeder der befragten Ärzten behandelte laut Auskunft pro Quartal im Jahr 2004 durchschnittlich knapp 1200 Patientinnen. Die Ärzte der Stichprobe stellen damit die gynäkologische Versorgung von rd. einer halben Million Frauen sicher.

Zur Sicherung der regionalen Repräsentativität erfolgte eine Quotierung nach Kassenärztlichen Vereinigungen (KV), d. h. in jeder KV wurde der gleiche Prozentsatz der Gynäkologen befragt; die interviewten Ärzte wurden über eine Zufallsstichprobe gezogen. Die absolute Zahl der in den Regionen befragten Ärzte ist *Abbildung 4.1.1* zu entnehmen.

Abbildung 4.1.1

Anzahl der befragten Gynäkologen nach Kassenärztlichen Vereinigungen



© WIdO 2005

Die Interviews führte ein kleiner, mit Ärztebefragungen erfahrener Interviewerstab durch, der vom WIdO geschult wurde. Die Interviews dauerten durchschnittlich 20 Minuten. Bezogen auf alle Interviewanfragen wurde eine Ausschöpfungsquote von 19,4 % erreicht, etwa jede fünfte Anfrage führte zu einem Interview. Bezogen auf die Kontakte mit ärztlichen Zielpersonen lag die Ausschöpfung bei 29,7 %; zwei von drei Ärzten sahen sich demnach nicht in der Lage,

auf den Wunsch nach einem Interview einzugehen. Damit entsprechen die Ausschöpfungsquoten dem für telefonische Arztbefragungen ohne Incentivierung üblichen Rahmen.

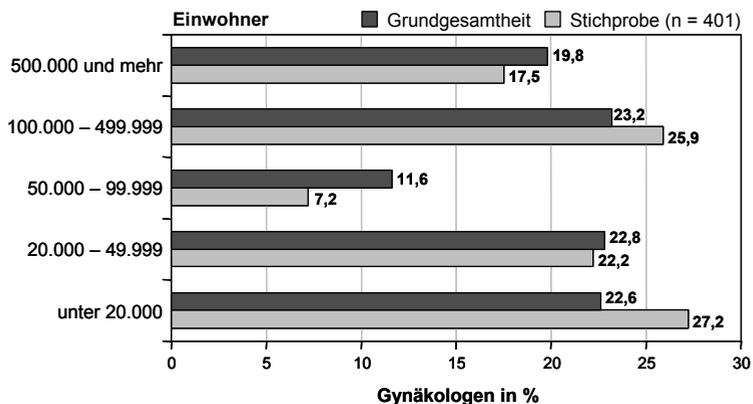
Strukturmerkmale der Stichprobe

Im Folgenden werden eine Reihe von Strukturparametern der Stichprobe dargestellt. Die Strukturmerkmale wurden mit den Merkmalsverteilungen der deutschen Gynäkologenschaft, soweit diese aus vorliegenden Statistiken bekannt sind, abgeglichen.

Abbildung 4.1.2 zeigt die Verteilung der befragten Ärzte nach Ortsgrößenklassen. Sie entspricht weitgehend der Verteilung in der Grundgesamtheit.

Abbildung 4.1.2

Gynäkologen nach Ortsgrößenklassen



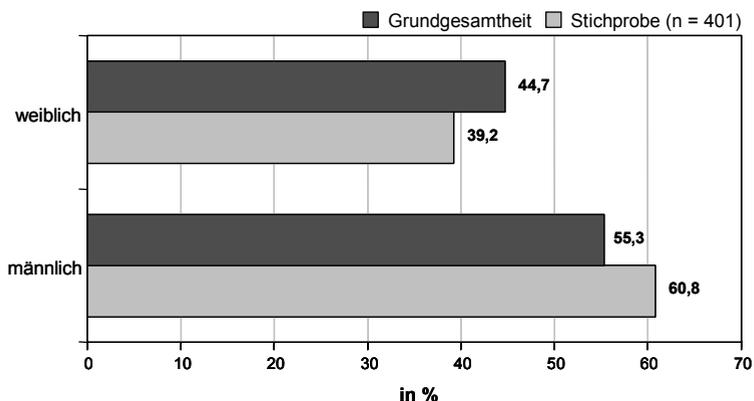
Quelle: Bundesarztregister und WiDO

© WiDO 2005

Die Analyse der Geschlechts- und Altersstruktur der Stichprobe im Vergleich zu den laut Bundesarztregister an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Gynäkologen zeigt, dass Medizinerinnen in der Stichprobe leicht unterrepräsentiert und ältere Gynäkologen überrepräsentiert sind: Während das Bundesarztregister einen Frauenanteil von 44,7 % ausweist, beläuft sich dieser Anteil in der Stichprobe auf 39,2 %. Betrachtet man die Altersstruktur, so ist in der Stichprobe die Altersklasse der 40-49-jährigen Gynäkologen unter- und die der über 60-jährigen Gynäkologen überbesetzt. (s. Abbildungen 4.1.3 und 4.1.4).

Abbildung 4.1.3

Geschlechtsstruktur der Gynäkologen

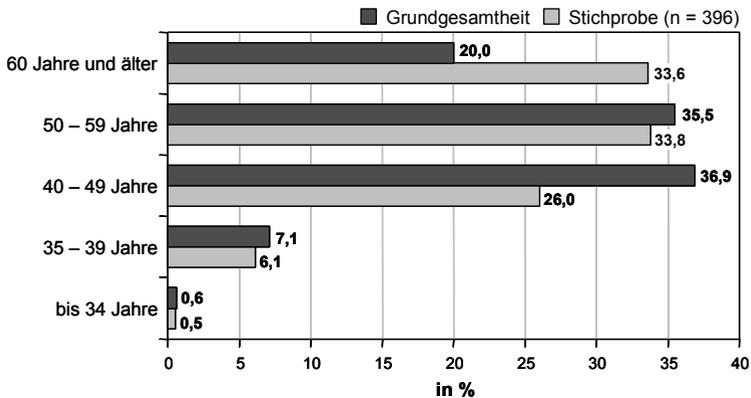


Quelle: Bundesarztregister und WIdO

© WIdO 2005

Abbildung 4.1.4

Altersstruktur der Gynäkologen



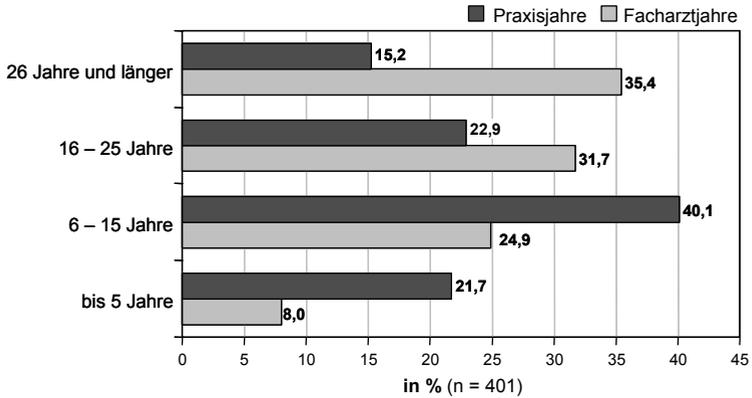
Quelle: Bundesarztregister und WIdO

© WIdO 2005

Ferner weist die vorliegende Stichprobe von Gynäkologinnen und Gynäkologen die folgenden Merkmale auf: Die Befragten sind im Mittel seit 20,3 Jahren Facharzt für Gynäkologie und arbeiten seit 14,1 Jahren in ihrer jetzigen Praxis (vgl. zur Struktur Abbildung 4.1.5). Da die Zeitspannen der fachärztlichen Tätigkeit und der Tätigkeit in der Praxis erwartungsgemäß mit dem Alter der Ärzte hoch korrelieren, ist zu vermuten, dass diese Werte aufgrund des zu hohen Durchschnittsalters in der Stichprobe etwas zu hoch liegen.

Abbildung 4.1.5

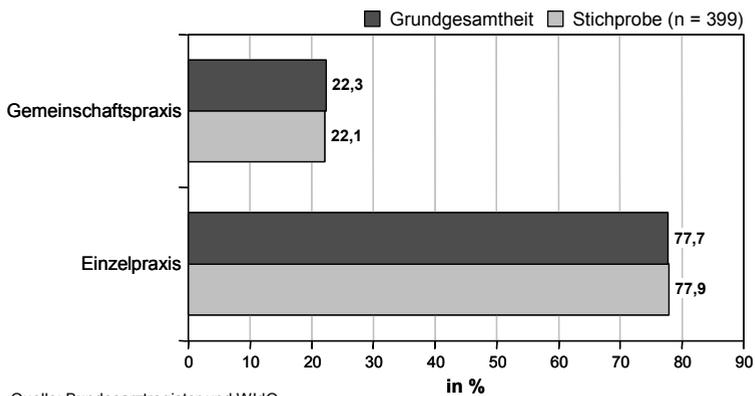
Fachärztliche Tätigkeit und Praxistätigkeit der Gynäkologen in der Stichprobe



© WidO 2005

Abbildung 4.1.6

Praxisarten des Gynäkologen



Quelle: Bundesarztregister und WidO

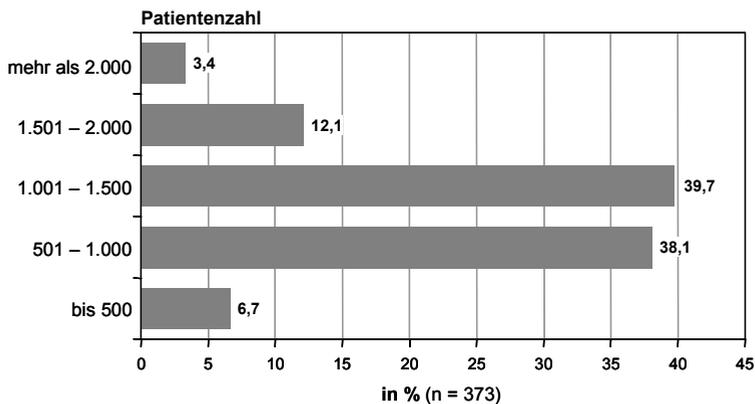
© WidO 2005

77,9 % der befragten Gynäkologen sind in einer Einzelpraxis tätig, während 22,1 % in einer Gemeinschaftspraxis arbeiten. Damit entsprechend die Angaben der Struktur gemäß Bundesarztregister (s. *Abbildung 4.1.6*). Von den Gemeinschaftspraxen in der Stichprobe entfallen 13,6 % auf Gemeinschaftspraxen mit verschiedenen Fachrichtungen. Die meisten Gemeinschaftspraxen sind also rein gynäkologisch.

Durchschnittlich behandelten die Gynäkologen 2004 knapp 1.200 Patientinnen pro Quartal; die entsprechende Frage beantworteten 93 % der Ärzte. *Abbildung 4.1.7* stellt die Verteilung der Ärzte auf Patientenzahlklassen dar.

Abbildung 4.1.7

Patientenzahl der Gynäkologen in der Stichprobe

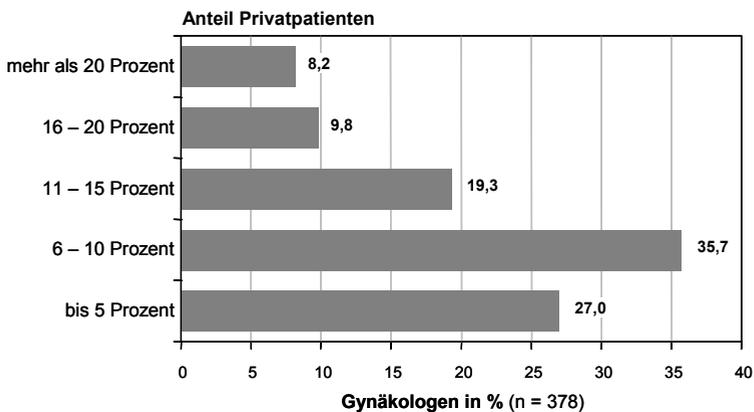


© WIdO 2005

Der durchschnittliche Anteil der Privatpatientinnen in der Stichprobe wird mit 12,5 % angegeben (Aussagen in 94,3 % der Fälle; n = 378). Die betreffende Struktur ist *Abbildung 4.1.8* zu entnehmen.

Abbildung 4.1.8

Anteil der Privatpatienten der Gynäkologen in der Stichprobe



© WIdO 2005

Auswertungsseitige Kontrolle von Strukturmerkmalen der Stichprobe

Bei allen in *Kapitel 4* dargestellten Analysen wurde kontrolliert, inwieweit sich die Antworten auf die Fragen zur Hormontherapie nach den Strukturmerkmalen der befragten Ärzte in der Stichprobe unterscheiden. Die Analyse bezog sich auf die Merkmale Alter, Geschlecht, Region, Ortsgröße, Praxisart und Patientenzahl.

Hierzu wurde für Klassen dieser Variablen mit ausreichender Zellenbesetzung geprüft, ob sich hinsichtlich der Fragen zur Hormontherapie signifikante Unterschiede zeigen. Dazu wurde ein Chiquadrat-Test eingesetzt und dabei eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5 % verlangt.

Folgende Klassen dieser Variablen wurden herangezogen:

- Alter: bis 45 Jahre, 46 – 60 Jahre, 61 Jahre und älter
- Geschlecht: männlich, weiblich
- Region: Nord (SH, HH, HB, NS); Ost (B, BB, MV, S, SA, TH); Mitte (NRW, HE, RPF, SL); Süd (BY, BW)
- Ortsgröße: bis 19.999, 20.000 – 99.999, 100.000 – 499.000, 499.000 und mehr Einwohner
- Praxisart: Einzelpraxis, Gemeinschaftspraxis
- Patientenzahl: bis 1.000, 1.001 – 1.500, 1.500 und mehr Patienten im Quartalsmittel 2004

Das Ergebnis zeigt, dass für die Variablen Region, Ortsgröße, Praxisart und Patientenzahl keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Aussagen zur Hormontherapie bestehen. Mit anderen Worten: Es wirkt sich nicht substantiell auf das Meinungsbild zur Hormontherapie aus, ob gemäß den berücksichtigten Merkmalskategorien in unterschiedlichen Regionen Deutschlands gefragt wird, Ärzte in dünnbesiedelten Regionen oder Großstädten befragt werden, die Ärzte in Gemeinschaftspraxen oder Einzelpraxen arbeiten bzw. die Gynäkologen kleine oder große Patientenzahlen haben. Das Meinungsbild der Gynäkologen scheint also hinsichtlich der herangezogenen Strukturmerkmale weitgehend homogen zu sein.

Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Einstellung zur Hormontherapie ergaben sich an einigen wenigen Stellen hinsichtlich der Differenzierung nach Altersklassen und Geschlecht. Diese Unterschiede sind in den folgenden Auswertungen dargestellt. Die aufgezeigten Unterschiede nach Alter und Geschlecht der Gynäkologen sind dabei einerseits inhaltlich interessant, andererseits muss berücksichtigt werden, dass – wie bereits dargelegt – die befragten Ärzte überdurchschnittlich alt und männliche Ärzte überrepräsentiert sind. Da an den betreffenden Stellen der Alters- und/oder Ge-

schlechtseffekt benannt ist, kann dies bei der Interpretation der Ergebnisse entsprechend berücksichtigt werden.

Zusammenfassung

Insgesamt ist davon auszugehen, dass das in der Befragung ermittelte und nachfolgend – mit den benannten Alters- und Geschlechtseffekten – dargestellte Einstellungsbild repräsentativ für die deutsche Gynäkologenschaft ist. Befragt wurden 401 Gynäkologen, was 3,7 % der Gynäkologen entspricht, die pro Quartal rd. eine halbe Million Frauen versorgen.

Die Ärzte wurden nach dem Zufallsprinzip nach kassenärztlichen Vereinigungen repräsentativ ausgewählt. Eine Quotenvorgabe stellte dabei sicher, dass jede Kassenärztliche Vereinigung entsprechend ihrem Anteil an der gynäkologischen vertragsärztlichen Versorgung in der Stichprobe vertreten ist. Die Ausschöpfungsquoten von 19,4 % auf die Praxen bezogen bzw. 29,7 % bezogen auf die Arztansprache liegen für telefonische Befragungen ohne Incentivierung im üblichen Rahmen.

Beim Abgleich der Strukturparameter der Stichprobe mit vorliegenden Statistiken – soweit möglich – zeigten sich lediglich bei der Altersstruktur und der Geschlechtsverteilung Auffälligkeiten. Deren Effekte wurden bei den Auswertungen berücksichtigt. Insgesamt zeigt die Kontrolle der Strukturmerkmale, abgesehen von den wenigen dargestellten Alters- und Geschlechtseffekten, keine substantiellen Unterschiede hinsichtlich der ermittelten Einstellungsmuster. Dies unterstreicht die Feststellung, dass durch die Befragung ein repräsentatives Meinungsbild der niedergelassenen Gynäkologen ermittelt wurde.

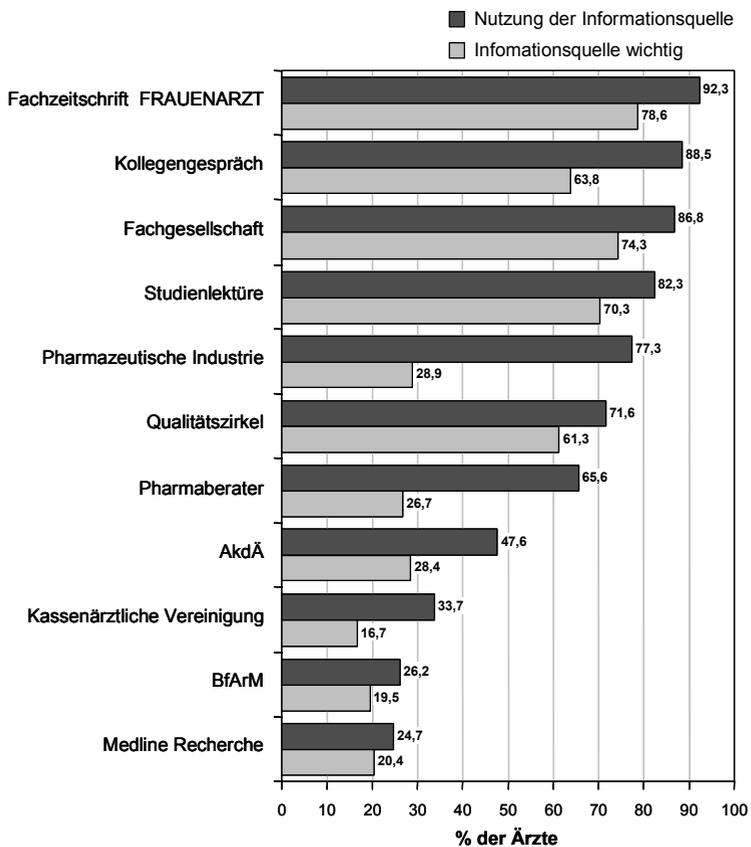
4.2 Informationsquellen und Informationsverhalten

Die Gynäkologen wurden danach befragt, welche Informationsquellen zum Thema Hormonbehandlung sie nutzen und welche Informationsquellen ihnen wichtig sind (*s. Abbildung 4.2.1*). Die Nutzung der einzelnen Informationsquellen wurde mit einer Ja/Nein-Abfrage

erfasst. Die Wichtigkeit der Informationsquellen wurde auf einer Skala von 1 bis 5 erhoben, wobei 1 „überhaupt nicht wichtig“ und 5 „sehr wichtig“ bedeutet. Für die vorliegende Auswertung wurden die Werte 4 und 5 zu „wichtig“ zusammengefasst.

Abbildung 4.2.1

Nutzung und Wichtigkeit von Informationsquellen



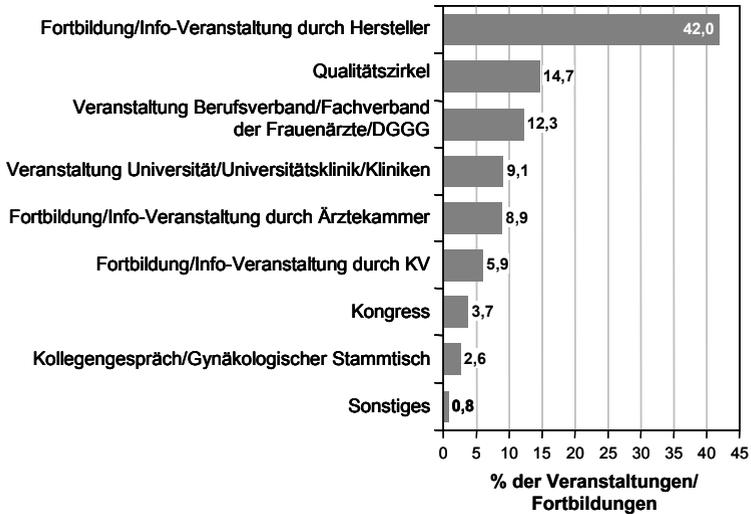
Zunächst ist festzustellen, dass die führenden Informationsquellen zur Hormontherapie mit einem Nutzungsgrad zwischen 92,3 % und 86,8 % die Fachzeitschrift FRAUENARZT, das Kollegengespräch und die Fachgesellschaft sind. Einen relativ hohen Stellenwert erlangen auch die Nutzung von Informationen der pharmazeutischen Industrie (77,3 %) bzw. des Pharmaberaters (65,6 %). Demgegenüber werden die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) oder das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vergleichsweise wenig als Informationsquelle zur Hormontherapie genutzt.

Mag dies die existierende Informationslandschaft widerspiegeln, so verändert sich das Bild, wenn die Gynäkologen nach der Wichtigkeit der Informationsquellen gefragt werden. Hier ist vor allem erkennbar, dass mit Werten von 28,9 % bzw. 26,7 % die Stellung der Informationsquellen pharmazeutische Industrie und Pharmaberater stark relativiert wird. Offensichtlich besteht bei den Informationsquellen pharmazeutische Industrie und Pharmaberater eine deutliche Diskrepanz zwischen Informationsinanspruchnahme und zugeordneter Wichtigkeit. Im Ranking nach eingeschätzter Wichtigkeit setzen sich die Informationsquellen Fachzeitschrift FRAUENARZT, Fachgesellschaft, Studienlektüre, Kollegengespräch und Qualitätszirkel (78,6 % bis 61,3 %) deutlich von den weiteren Informationsquellen ab, während alle anderen Informationsquellen unter 30 % liegen. Dennoch wird aber auch deutlich, dass die Ärzte die Wichtigkeit der pharmazeutischen Industrie höher als die von AkdÄ, BfArM oder Kassenärztlicher Vereinigung einschätzen.

99,0 % der befragten Gynäkologen geben an, im Jahr 2004 Fortbildungs- oder Informationsveranstaltungen zur Hormonbehandlung besucht zu haben. Dabei liegt der Mittelwert bei 5,3 Veranstaltungen. Für 81,1 % der Veranstaltungen (n = 1701) erfolgte eine Angabe zum Veranstalter der Fortbildung bzw. zur Art der Veranstaltung (s. *Abbildung 4.2.2*).

Abbildung 4.2.2

Veranstaltungen/Fortbildungen zur Hormontherapie 2004 nach Veranstalter bzw. Art der Veranstaltung



© WiDo 2005

Erkennbar wird hier das Informationsgeschehen durch die pharmazeutische Industrie dominiert. Neben den direkt von Herstellern ausgerichteten Veranstaltungen (42,0 %) dürfte auch ein beachtlicher Teil der hier im Weiteren kategorisierten Veranstaltungen mehr oder weniger starke Industriebindungen aufweisen.

4.3 Nutzen- und Risikobewertung in der Arztpraxis versus Studienlage

Die Befragung sollte unter anderem Aufschluss darüber geben, inwieweit die praktizierenden Gynäkologen in ihrer Bewertung zu Nutzen und Risiken einer Hormonanwendung in den Wechseljahren mit der aktuellen evidenzbasierten Studienlage übereinstimmen.

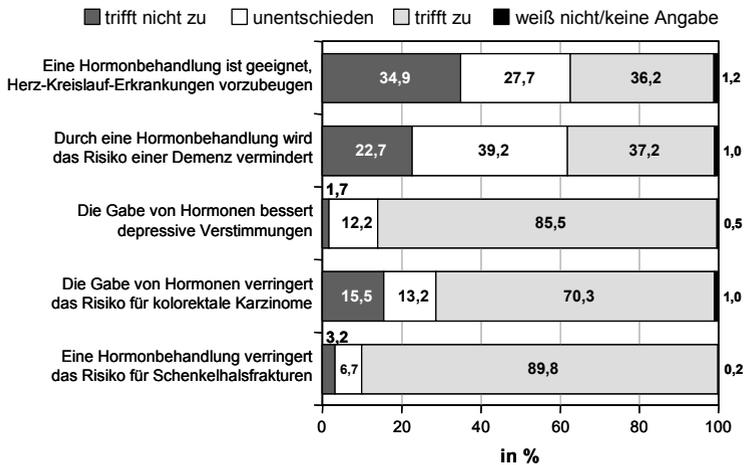
Hierzu wurden in einem Fragekomplex die Ergebnisse aus dem WHI-Projekt und der One Million Women Study als allgemeine Aussagen formuliert. Die Ärzte wurden aufgefordert, diese anhand einer Skala von 1 (trifft überhaupt nicht zu) bis 5 (trifft voll und ganz zu) zu bewerten. Für die vorliegende Auswertung wurden die Werte 1 und 2 zu „trifft nicht zu“ und 4 und 5 zu „trifft zu“ zusammengefasst.

Die WHI-Forschungsgruppe hatte das vorrangige Ziel abzuwägen, inwieweit eine prophylaktische Hormontherapie den Gesamtgesundheitszustand postmenopausaler Frauen beeinflusst. Hierzu wurde als primärer Endpunkt das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse definiert. Oberschenkelhalsfrakturen und Kolonkarzinome gehörten zu weiteren Krankheiten, die in der Planung der Studie berücksichtigt wurden, um Nutzen und Risiken einer dauerhaften Hormongabe beurteilen zu können (*Writing Group for the Woman's Health Initiative Investigators 2002, The Women's Health Initiative Steering Committee 2004*). Detailanalysen untersuchten das Auftreten von Demenzen und den Einfluss einer Hormontherapie auf die Lebensqualität der Frau (*Hays et al. 2003, Shumaker et al. 2003, Shumaker et al. 2004*). In der Befragung fällt auf, dass die Einstellungen der Ärzte zu den WHI-Ergebnissen stark divergieren. Insbesondere die zentrale Erkenntnis aus dem WHI-Projekt, dass eine dauerhafte Hormongabe nicht das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen senkt, wird nur von ungefähr einem Drittel der Ärzte geteilt. Demgegenüber stimmen mehr als zwei Drittel der Ärzte der Aussage zu, dass das Risiko von Kolonkarzinomen sich durch eine Hormontherapie senken lässt, obwohl auch hier der Mechanismus der Hormonwirkung unklar ist.

Im Detail betrachtet ergibt sich aus den Befragungsergebnissen zum WHI-Projekt folgendes Bild: Ungefähr ein Drittel der Ärzte (34,9 %) stimmen in ihrer Meinung mit dem Zentralergebnis der Studie überein, dass eine Hormontherapie nicht geeignet ist, Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorzubeugen, 27,7 % sind unentschieden und 36,2 % der Gynäkologen sind unverändert der Meinung, dass Hormone zur Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse geeignet sind.

Abbildung 4.3.1

WHI-Aussagen zu Nutzen und Risiken der Hormontherapie



© WiDo 2005

Vergleichsweise eindeutig ist die Meinung der niedergelassenen Gynäkologen gegenüber dem Ergebnis aus dem WHI-Projekt, dass das Risiko für Karzinome des Kolons durch eine Hormonbehandlung abnimmt. 70 % der niedergelassenen Gynäkologen stimmen dieser Erkenntnis zu und nur 15,5 % sind gegensätzlicher Meinung. Am stärksten ist die Übereinstimmung mit der Studienlage bezüglich einer Hormontherapie zur Verringerung von Oberschenkelhalsfrakturen. Nahezu 90 % der Ärzte geben an, dass eine Hormonbehandlung das Risiko für Schenkelhalsfrakturen vermindert. Demgegenüber findet das WHI-Ergebnis, wonach eine Hormontherapie nicht geeignet ist, das Risiko einer Demenz zu vermindern, lediglich bei 22,7 % Zustimmung, 37,2 % der Gynäkologen bejahen das Gegenteil. Die Erkenntnis aus einer weiteren gezielten WHI-Auswertung, wonach die Gabe von Hormonen depressive Verstimmungen nicht bessert, wird sogar von 85,5 % der Gynäkologen abgelehnt. (s. Abbildung 4.3.1).

Bei den vorliegenden Aussagen zur Nutzen- und Risikobewertung wurde immer auch überprüft, inwieweit mit der Präferenz von Informationsquellen, d. h. welche Informationsquellen als wichtig bzw. nicht wichtig betrachtet werden (vgl. Abschnitt 4.2), eine signifikante Differenzierung in der Bewertung der Aussagen einhergeht. Bei zwei der oben betrachteten Statements waren solche Bewertungsunterschiede hinsichtlich des Stellenwerts der Informationsquelle pharmazeutische Industrie feststellbar (s. Abbildungen 4.3.2 und 4.3.3). Wird die pharmazeutische Industrie als wichtige Informationsquelle angesehen, stimmen die Gynäkologen signifikant häufiger der Aussage zu, eine Hormonbehandlung sei geeignet, Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorzubeugen. Auch die Einschätzung, dass das Risiko einer Demenz durch eine Hormontherapie in den Wechseljahren vermindert wird, wird von dieser Gruppe signifikant stärker geteilt.

Abbildung 4.3.2

Wichtigkeit der Informationsquelle „Pharmazeutische Industrie“ und Bewertung der Hormontherapie zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Eine Hormonbehandlung ist geeignet, Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorzubeugen

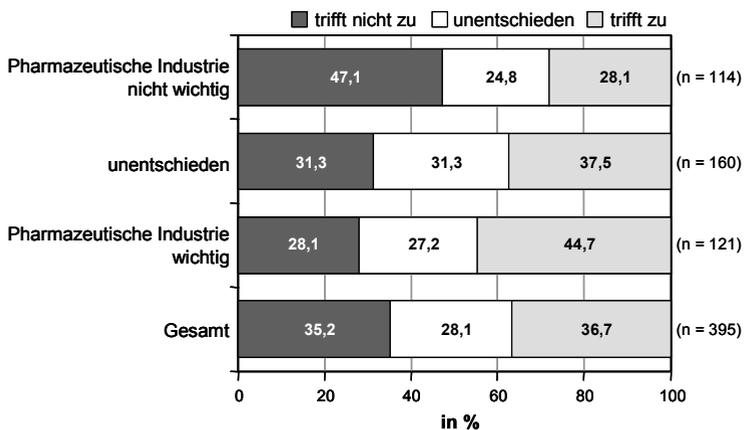
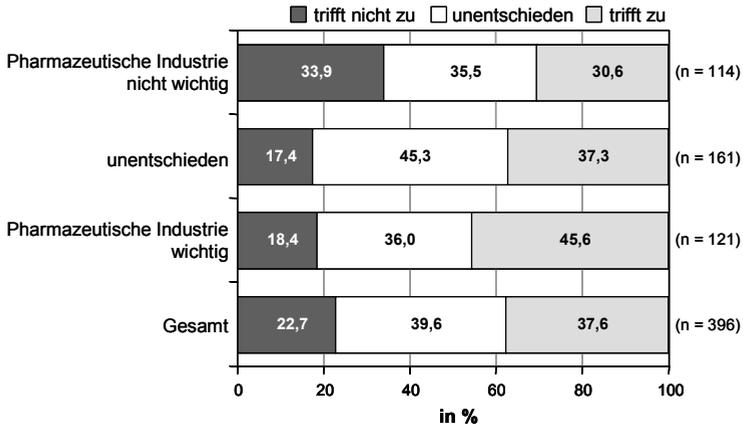


Abbildung 4.3.3

Wichtigkeit der Informationsquelle „Pharmazeutische Industrie“ und Bewertung der Hormontherapie zur Vermeidung von Demenz

Durch eine Hormonbehandlung wird das Risiko einer Demenz vermindert



© WiDO 2005

Auch wenn diese statistischen Zusammenhänge keine Kausalität formulieren, deutet dies doch darauf hin, dass die sinkende Evidenzbasierung der Einstellungen zur Hormontherapie nicht losgelöst von der industriellen Informationsaufbereitung zu sehen ist (vgl. Kapitel 3.1).

Ein zweiter Fragenkomplex beinhaltete Aussagen zur Bewertung des Brustkrebsrisikos durch die Hormonbehandlung. Den Aussagen liegen Erkenntnisse aus der One Million Women Study zugrunde, die im Sommer 2003 veröffentlicht wurde (*Million Women Study Collaborators 2003*). In der Studie wurde der Einfluss verschiedener Formen der Hormontherapie auf Inzidenz und Letalität von Brustkrebs erfasst. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft informierte am 5. September 2003 in einem Newsletter über die Ergeb-

nisse dieser Kohortenstudie, in die ein Viertel aller britischen Frauen in der Altersgruppe von 50 – 64 Jahre aufgenommen wurde. Nach Einschätzung der AkdÄ ist das verwendete Präparate- und Anwendungsspektrum in Großbritannien und Deutschland vergleichbar und eine Übertragung der Ergebnisse auf Deutschland daher gut möglich. In der Befragung wurden die Gynäkologen aufgefordert, folgende Aussagen des AkdÄ-Newsletter zu bewerten (*AkdÄ 2003 b*):

- Das Brustkrebsrisiko ist bei konjugierten equinen Östrogenen wie bei estradiolhaltigen Präparaten zu bewerten.
- Das Brustkrebsrisiko ist bei sequentiellen und kontinuierlichen Anwendungsschemata gleich.
- Der Einfluss verschiedener Gestagenkomponenten auf das Brustkrebsrisiko ist vergleichbar.
- Das Brustkrebsrisiko ist bei Hormonpflastern und bei oraler Gabe gleich.

Die veröffentlichte Interpretation der One Million Women Study durch die AkdÄ entspricht zugleich auch der Interpretation der britischen Studie durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). In dem Stufenplanbescheid vom 06.05.2004 an die pharmazeutischen Unternehmer ordnet das BfArM an, die Erkenntnisse der One Million Women Study in den Warnhinweisen der Fachinformationen und Gebrauchsinformationen aller Östrogen- und Östrogen-Gestagen-haltigen Arzneimittel zur Hormonsubstitution ausdrücklich zu benennen. So muss seit dem 04.07.2004 in der an Arzt, Apotheker bzw. Patientinnen gerichteten Information über das Arzneimittel folgende Formulierung als Warnhinweis aufgeführt werden:

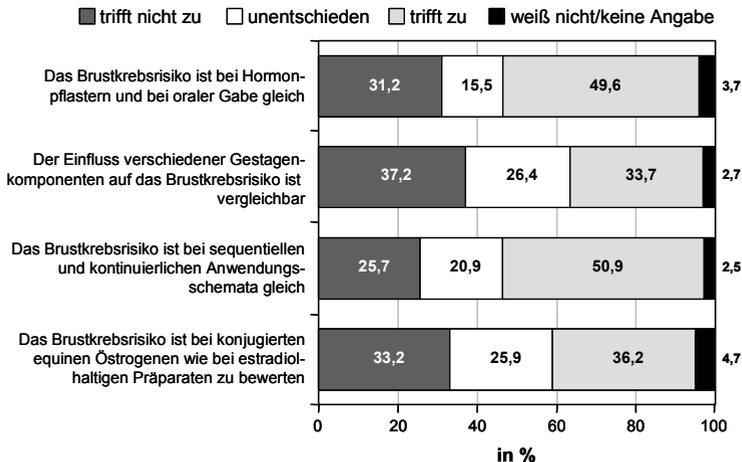
„Das Risiko einer Brustkrebserkrankung ist größer, wenn Frauen ein Kombinationspräparat, bestehend aus einem Östrogen und einem Gestagen, zur Hormonersatztherapie anwenden, und zwar unabhängig von der Art des Gestagens und der Weise, wie es mit dem Östrogen kombiniert wird (kontinuierlich oder sequenziell). Es gibt keinen Unterschied im Risiko hinsichtlich der verschiedenen Anwendungsarten (z. B. als Tablette oder Pflaster).“ (*BfArM 2004*)

Die Befragung der Gynäkologen zeigt, dass AkdÄ und BfArM mit ihrer veröffentlichten Interpretation der One Million Women Study bzw. den betreffenden Vorgaben zum Warnhinweis bei den therapierenden Gynäkologen keineswegs auf überwiegende Zustimmung stoßen. Vielmehr zeigt sich bei der Bewertung dieser vier Aussagen zum Brustkrebsrisiko ein gespaltenes Meinungsbild, die Bejahung der Aussagen reicht von 33,7 % bis 50,9 %.

Das differenzierte Meinungsbild der Ärzte zu den benannten Aussagen zum Brustkrebsrisiko mag vor dem Hintergrund der klaren studienbasierten öffentlichen Empfehlungs- und Vorgabesituation durch AkdÄ und BfArM erstaunen, zumal heute jede Frau, die ein Hormonpräparat verordnet bekommt, zusammen mit dem Arzneimittel auch einen deutlichen Warnhinweis erhält. erinnert man jedoch an den Nutzungs- und Wichtigkeitsgrad, der den Informationsquellen BfArM und AkdÄ zugewiesen wird (*vgl. Abschnitt 4.2*), scheint es nicht mehr so verwunderlich, dass diese Studienergebnisse nicht so klar den Bewertungsstand der Gynäkologen prägen.

Abbildung 4.3.4

Aussagen zur Bewertung des Brustkrebsrisikos durch die Hormonbehandlung



© WiDo 2005

4.4 Zustimmung zu Empfehlungen öffentlicher Institutionen

Neben der Bewertung von Nutzen und Risiken der Hormontherapie wurden die teilnehmenden Ärzte nochmals gezielt daraufhin befragt, wie sie die zentralen Verordnungshinweise zur Hormontherapie bewerten, die nach dem Abbruch der WHI-Studie und der One Million Women Study von den internationalen und nationalen Institutionen der Arzneimittelsicherheit vorgegeben wurden. Auch hier erfolgte die Bewertung der Aussagen durch die Gynäkologen anhand einer Skala von 1 (stimme überhaupt nicht zu) bis 5 (stimme voll und ganz zu). Für die vorliegende Auswertung wurden die Werte 1 und 2 zu „stimme nicht zu“ und 4 und 5 zu „stimme zu“ zusammengefasst.

Das Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) veröffentlichte am 3. Dezember 2003 ein „Public Statement“, in dem es zu folgenden Aussagen gelangt (EMA 2003):

“The benefit/risk balance of HRT in the treatment of climacteric symptoms that adversely affect quality of life is favourable; the minimum effective dose and shortest duration of HRT treatment should be used.

For the prevention of osteoporosis or osteoporotic fractures in women with risk factors or established osteoporosis, the benefit/risk balance of HRT is not favourable as first line treatment for this indication.

The benefit/risk of HRT in healthy women without climacteric symptoms is generally unfavourable.”

Im Rahmen des Stufenplanverfahrens zur Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, dass das BfArM aufgrund der geänderten Studienlage für Östrogen- und Östrogen-Gestagen-haltige Arzneimittel zur Hormonsubstitution eröffnet hatte, wurde am 06.05.2004 per Bescheid angeordnet, diese Therapieempfehlungen inhaltlich in die Fachinformationen und Gebrauchsinformationen der Hormonpräparate aufzunehmen (BfArM 2004).

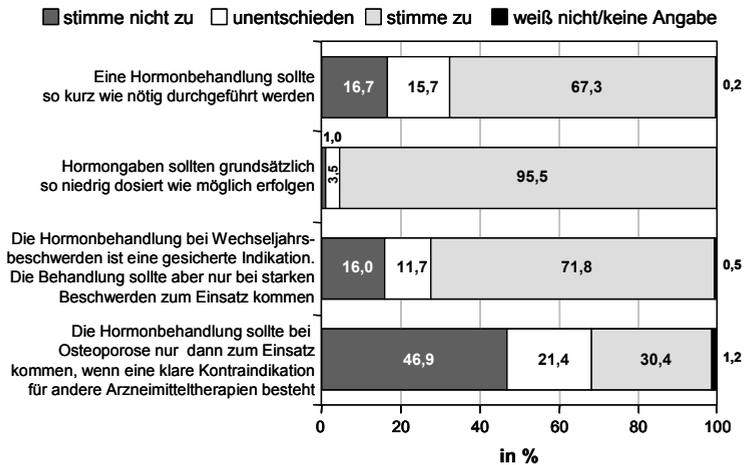
Während nahezu alle therapierenden Ärzte (95,5 %) der Auffassung zustimmen, eine Hormontherapie grundsätzlich so niedrig dosiert wie möglich durchzuführen, sind nur zwei Drittel (67,3 %) der Ansicht, dass die Therapie auch so kurz wie nötig durchzuführen ist. Die Aussage, dass die Hormonbehandlung bei Wechseljahrsbeschwerden eine gesicherte Indikation ist, aber nur bei starken Beschwerden eingesetzt werden sollte, erfährt Zustimmung durch 71,8 % der Ärzte.

Besonders auffällig ist, dass nur knapp ein Drittel der Ärzte (30,4 %) der Indikationseinschränkung für das Anwendungsgebiet Osteoporosetherapie oder Osteoporoseprophylaxe zustimmt, während fast die Hälfte der Gynäkologen (46,9 %) diese ablehnen. Die mangelnde Akzeptanz dieser Vorgabe ist besonders kritisch zu bewerten, steigen doch nach der bestehenden Studienlage gerade mit der hier erforderlichen Langzeitbehandlung die Risiken der Hormonbehandlung, insbesondere das Brustkrebsrisiko, stark an. Das BfArM hatte daher bereits im Februar 2003 (*BfArM 2003*) das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Gabe von Östrogen- und Östrogen-Gestagen-haltigen Arzneimittel bei dieser Indikation für alle Patientinnengruppen als ungünstig bewertet. Die Arzneimittel sind nur noch zur Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen, wenn eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln besteht.

Die Differenzierung nach Alter und Geschlecht der Gynäkologen zeigt signifikante Effekte bei der Bewertung der Therapiedauer. Gynäkologinnen und jüngere Gynäkologen stimmen stärker der Aussage zu, dass „eine Hormonbehandlung so kurz wie nötig durchgeführt werden sollte“. Während männliche Ärzte der Aussage zu 60,2 % zustimmen, erreicht dieser Wert bei Frauen 78,8 %. Die Differenzierung nach Altersklassen zeigt 80,5 % Zustimmung bei den Ärzten bis 45 Jahre, während Ärzte über 60 Jahre die Aussage mit 61,6 % bejahen. Männliche Gynäkologen und ältere Gynäkologen scheinen einer längeren Verschreibungsdauer offener gegenüberzustehen.

Abbildung 4.4.1

Öffentlichen Empfehlungslage



© WiDo 2005

4.5 Allgemeine Einstellungen zur Hormontherapie

Eine Reihe weiterer Statements zielt auf generelle Grundhaltungen zur Hormonbehandlung von Frauen in den Wechseljahren, die entsprechend die therapeutische Praxis beeinflussen dürften. Abgefragt wurde die Zustimmung der befragten Ärzte mit der auch in *Abschnitt 4.4* benannten Skala von 1 (stimme überhaupt nicht zu) bis 5 (stimme voll und ganz zu). Für die vorliegende Auswertung wurden wieder die Werte 1 und 2 zu „stimme nicht zu“ und 4 und 5 zu „stimme zu“ zusammengefasst.

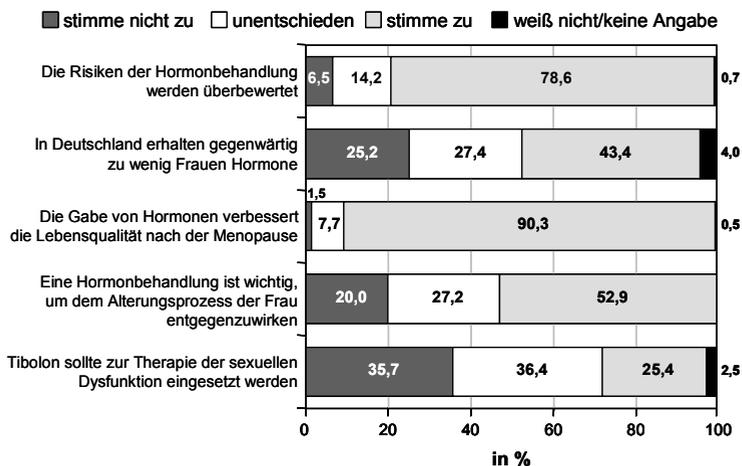
Die Antworten der Gynäkologen spiegeln weitgehend eine positive Grundhaltung zur Hormontherapie wider. Die Auffassung, dass die Risikobewertung überzeichnet ist und Hormone derzeit zu selten verordnet werden, ist weit verbreitet. Deutlich wird auch, dass nach wie vor ein traditionelles Therapiebild stark verankert ist, das den

Alterungsprozess als eine Behandlungsdomäne für Hormone begreift und dieser Lebensphase physiologisch sinkender Hormonkonzentrationen bei der Frau pauschal einen Krankheitswert zuordnet. Die Ärzte gehen davon aus, dass die Hormontherapie die Lebensqualität in dieser Lebensphase verbessert (*s. Abbildung 4.5.1*).

Mehr als drei Viertel der befragten Ärzte vertreten die Meinung, dass die Risiken der Hormontherapie überbewertet werden (78,6 %). 43,4 % sagen, dass gegenwärtig in Deutschland zu wenig Frauen Hormone erhalten, während nur ein Viertel der Gynäkologen diese Aussage ablehnt (25,2 %). Fast alle Ärzte (90,3 %) attestieren der Hormontherapie, dass sie die Lebensqualität nach der Menopause verbessern könne, obwohl eine gezielte Auswertung des WHI-Projekts zur Lebensqualität keine Wirkung einer Hormonbehandlung auf die allgemeine subjektive Gesundheit, Vitalität, seelische Gesundheit, depressive Symptome oder sexuelle Zufriedenheit zeigen konnte (*Hays et al. 2003*). Gut die Hälfte (52,9 %) nimmt die Position ein, dass die Hormontherapie gegen den Alterungsprozess wirkt, während nur jeder fünfte Gynäkologe diese Aussage ablehnt (20 %). Immerhin 25 % der Ärzte stimmen der Aussage zu, dass das künstliche Hormon Tibolon zur Therapie der sexuellen Dysfunktion eingesetzt werden sollte. Vor dem Hintergrund, dass Langzeitstudien zur Sicherheit fehlen und die Ergebnisse der One Million Women Study auch für Tibolon einen Anstieg des Brustkrebsrisikos zeigten, sollte dieser Wirkstoff jedoch nur nach kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden. Erst kürzlich zeigte eine weitere Auswertung der One Million Women Study, dass der Wirkstoff das Risiko eines Karzinoms der Gebärmutter Schleimhaut erhöht (*Million Women Study Collaborators 2005*).

Abbildung 4.5.1

Allgemeinen Einstellungen zur Hormontherapie



© WIdO 2005

War schon bei der Therapiedauer (vgl. Abschnitt 4.4) festzustellen, dass Männer bzw. ältere Gynäkologen offener für eine längere Verordnungsdauer sind, so zeigen sich gleichfalls Alters- und Geschlechtseffekte hinsichtlich der allgemeinen Positionen zur Hormontherapie. An diesen Stellen ist folglich bei der Interpretation des dargestellten Gesamtergebnisses für die Stichprobe zu berücksichtigen, dass Ärztinnen in der Stichprobe etwas unterrepräsentiert und Ärzte über 60 Jahre überrepräsentiert sind (vgl. Abschnitt 4.1).

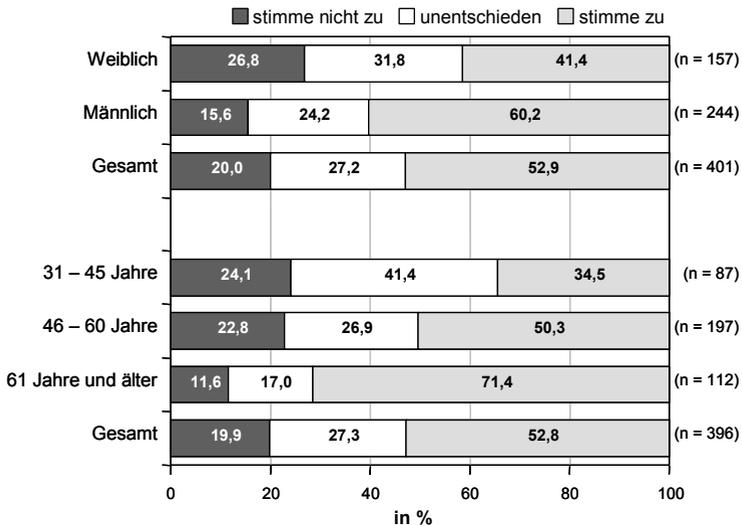
So zeigt sich, dass die Haltung einer Medikalisierung des Alters als Krankheit bei männlichen Gynäkologen signifikant stärker ausgeprägt ist und vor allem auch mit zunehmendem Alter des behandelnden Arztes deutlich an Gewicht gewinnt. 60,2 % der Ärzte halten eine Hormonbehandlung für wichtig, um dem Alterungsprozess der Frau entgegenzuwirken, während nur 41,4 % der Ärztinnen diese Aussage bejahen. Mit dem Alter der Mediziner steigt die Zu-

stimmung von einem Wert von 34,5 % bei allen Ärztinnen und Ärzten unter 45 Jahren bis auf einen Wert von 71,4 % in der Altersklasse ab 61 Jahre (s. *Abbildung 4.5.2*).

Abbildung 4.5.2

Einstellung zur „Hormonbehandlung gegen den Altersprozess“ nach Alter und Geschlecht des Arztes

Eine Hormonbehandlung ist wichtig, um dem Altersprozess der Frau entgegenzuwirken



© WiDo 2005

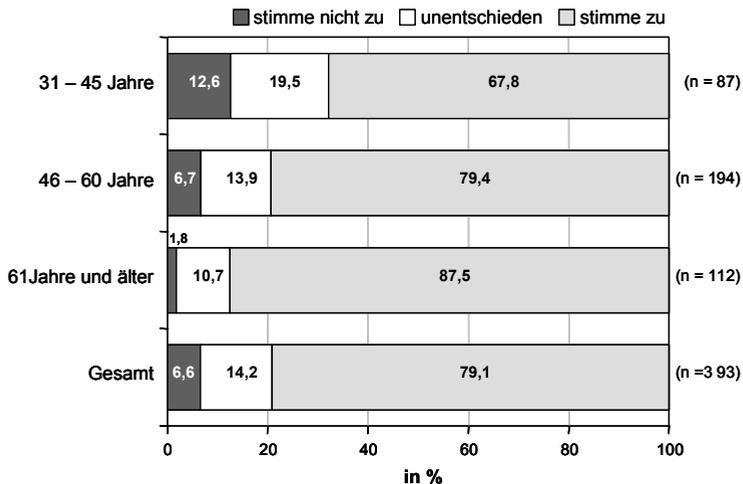
Auch im Bereich der Grundhaltungen zur Bewertung des Therapierisikos und der gegenwärtigen Versorgung der Frauen mit Hormonen zeigen sich signifikante Alterseffekte. Findet generell die Aussage hohe Zustimmung, dass die Risiken der Hormontherapie überbewertet werden, so steigt dieser Anteil der Befragten mit dem Alter nochmals an, von 67,8 % in der Altersklasse bis 45 Jahre auf 87,5 % bei den Ärzten über 60 Jahre. Die Auffassung, dass gegenwärtig in

Deutschland zu wenig Frauen Hormone erhalten, teilen nur rd. ein Fünftel der Ärzte bis 45 Jahre (22,4 %), während sie bei älteren und länger in der therapeutischen Praxis stehenden Ärzten deutlich stärker ausgeprägt ist. So erreicht der betreffende Anteil in der Altersklasse „46 – 60 Jahre“ 49,5 % und jenseits der 60 Jahre 56,9 % (s. Abbildungen 4.5.3 und 4.5.4).

Abbildung 4.5.3

Einstellung zum Behandlungsrisiko nach Alter des Arztes

Die Risiken der Hormonbehandlung werden überbewertet

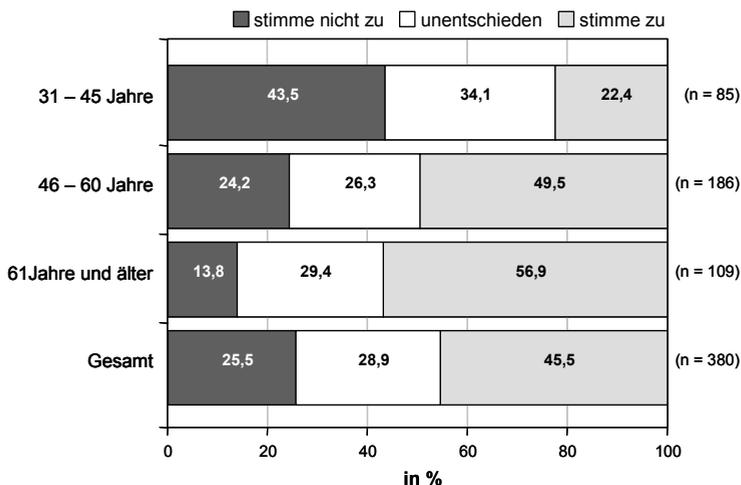


© WidO 2005

Abbildung 4.5.4

Einstellung zur gegenwärtigen Versorgungslage bei Hormonen nach Alter des Arztes

In Deutschland erhalten gegenwärtig zu wenig Frauen Hormone



© WiDO 2005

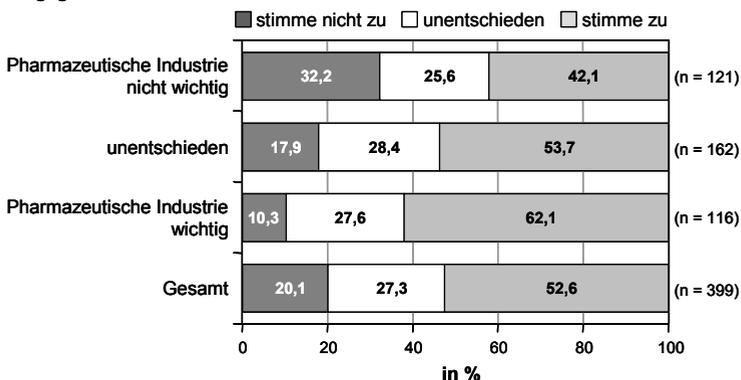
Neben den Differenzierungen nach Alter und Geschlecht zeigen sich bei den hier betrachteten allgemeinen Bewertungen der Hormontherapie auch nochmals signifikante Zusammenhänge mit der Informationsorientierung des Gynäkologen, je nach dem, ob dieser die Informationsquelle „Pharmazeutische Industrie“ als wichtig erachtet oder nicht (vgl. Abschnitt 4.3). Exemplarisch dargestellt sei an dieser Stelle die Aussage, die Behandlung mit Hormonen sei wichtig, um dem Alterungsprozess entgegenzuwirken. Sie wird signifikant stärker unterstützt, wenn die Informationen der pharmazeutischen Industrie für den Arzt einen hohen Stellenwert haben. Der Anteil der zustimmenden Ärzte beträgt in diesem Fall 62,1 %, während nur 42,1 % der Ärzte, für die die pharmazeutische Industrie als

Informationsquelle nicht wichtig ist, dies bejahen (s. Abbildung 4.5.5).

Abbildung 4.5.5

Wichtigkeit der Informationsquelle „Pharmazeutische Industrie“ und Bewertung der Hormontherapie im Einsatz gegen das Alter

Eine Hormonbehandlung ist wichtig, um dem Alterungsprozess der Frau entgegenzuwirken



© WIdO 2005

4.6 Therapiebedarf und Verordnungsentwicklung

Erhoben wurde schließlich auch, welchen Bedarf für eine Hormontherapie die Gynäkologen sehen, wie sich das Verordnungsgeschehen in ihrer Praxis entwickelt hat und wie sie die weitere Verordnungsentwicklung einschätzen. Entlang der beiden Indikationen gemäß der internationalen und nationalen Empfehlungen wurden die Ärzte zunächst gefragt, wie sie den Behandlungsbedarf in der Peri- und Post-Menopause bei Frauen einschätzen, die unter schweren Wechseljahrsbeschwerden leiden. 98,5 % der befragten Ärzte sahen sich in der Lage, hier eine Angabe zu machen. Im Mittel werden

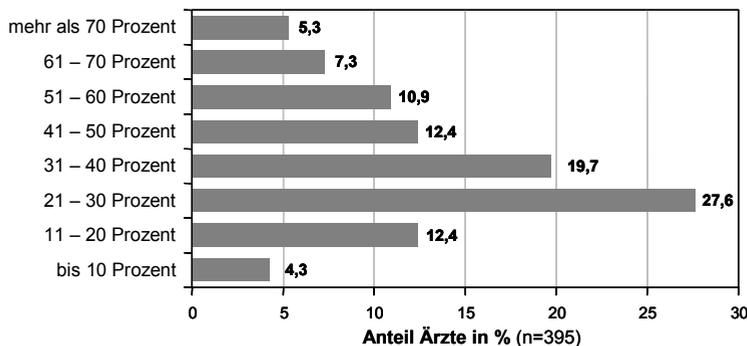
40,1 % (n = 395; Standardabweichung 18,42) der Frauen in der Peri- und Post-Menopause als behandlungsbedürftig aufgrund schwerer Wechseljahrsbeschwerden angesehen.

Bei den Angaben der Ärzte ist jedoch zugleich eine erhebliche Varianz festzustellen. Offensichtlich bestehen deutlich unterschiedliche Auffassungen, wie viele Frauen in dieser Lebensphase eine Hormontherapie benötigen, wie auch *Abbildung 4.6.1* verdeutlicht. So sehen 16,7 % der Gynäkologen nur maximal jede fünfte Frau in dieser Lebensphase als behandlungsbedürftig an, während nach Auffassung von einem knappen Viertel der Gynäkologen (23,5 %) mindestens jede zweite Frau einer Behandlung bedarf ist. Ein entsprechender Zusammenhang zwischen dieser Haltung und der Bereitschaft zur Hormonverordnung in der eigenen Praxis muss vermutet werden.

Abbildung 4.6.1

Angaben zum Anteil der Frauen in der Peri- und Post-Menopause, die aufgrund von Wechseljahrsbeschwerden mit Hormonen behandelt werden müssen

Was schätzen Sie, wieviel % der Frauen in der Peri- und Post-Menopause leiden in Deutschland unter schweren Wechseljahrsbeschwerden, die mit Hormonen behandelt werden müssen?



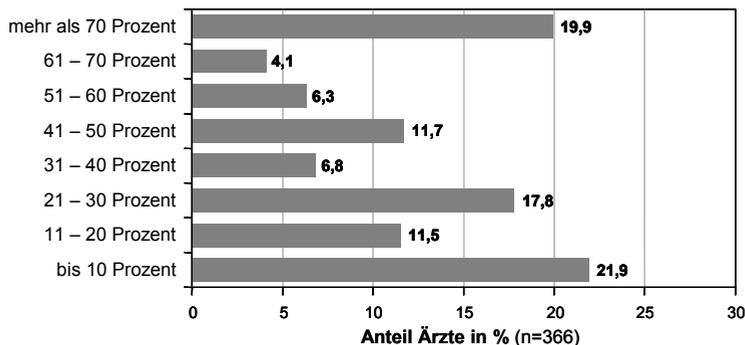
Nochmals größer ist die Varianz des geschätzten Therapiebedarfs, wenn man die zweite Indikation gemäß der nationalen und internationalen Empfehlungen – Behandlung der postmenopausalen Osteoporose – heranzieht, wobei sich hier mit 91,3 % der Gynäkologen etwas weniger Ärzte in der Lage sehen, den Therapiebedarf in Deutschland zu beurteilen.

Während die öffentliche Vorgabe klar dahin geht, eine Hormontherapie nur dann einzusetzen, wenn keine vorhandenen therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen, schätzen die praktizierenden Gynäkologen den Behandlungsbedarf sehr unterschiedlich ein. So vertritt ein Fünftel der therapierenden Gynäkologen (21,9 %) die Auffassung, dass maximal 10 % der Frauen mit Osteoporose Sexualhormone erhalten sollten, während am anderen Ende der Skala ein weiteres Fünftel der Befragten (19,9 %) die Meinung vertreten, dass mehr als 70 Prozent der Frauen mit Osteoporose Hormone benötigen. Die mittlere Schätzung liegt bei 41,5 % (n = 366; Standardabweichung 30,4). Betrachtet man diesen Befund in Verbindung mit der Feststellung, dass ein Großteil der Gynäkologen die öffentlichen Empfehlungen zur Behandlung der Osteoporose nicht akzeptiert (vgl. *Abschnitt 4.4*), verwundert es nicht, dass die Varianz bei der Schätzung des Therapiebedarfs gegenüber der Indikation Wechseljahrsbeschwerden nochmals größer ist. Durch die große Varianz in beiden Fällen wird jedoch vor allem deutlich, dass die Gynäkologen recht differente Therapievorstellungen haben. An diesem Beispiel zeigt sich, wie weit die Positionen der evidenzbasierten Medizin und persönliche Bewertungen auseinander liegen können.

Abbildung 4.6.2

Angaben zum Anteil der Frauen mit Osteoporose, die mit Hormonen behandelt werden müssen

Was schätzen Sie, wieviel % der Frauen mit Osteoporose müssen in Deutschland mit Hormonen behandelt werden?



© WiDO 2005

75,1 % der Gynäkologen geben an, dass sich ihr Verordnungsumfang bei der Hormonbehandlung in den letzten zwei Jahren (seit Januar 2003) reduziert hat. Demgegenüber hat sich in diesem Zeitraum bei 22,2 % der Ärzte der Verordnungsumfang nicht verändert, bei 2,7 % ist er gestiegen. Es fällt auf, dass ein Viertel der Ärzte trotz der grundlegend veränderten Studien- und Empfehlungslage in diesem Zweijahreszeitraum keinen Verordnungsrückgang verzeichnet. Die Gründe hierfür können jedoch vielfältig sein. So können Veränderungen in der Praxis- und Patientenstruktur eine Rolle spielen, der Arzt kann schon immer zurückhaltend und damit kompatibel zur aktuellen Empfehlungslage therapiert haben oder aber die veränderte Erkenntnis- und Empfehlungslage ist nicht in die Praxis übernommen worden.

Interessant ist weiter die Perspektive der Ärzte zur Entwicklung der Hormonbehandlung. So denken mehr als 90 % der Ärzte, dass die Anzahl der Verordnungen 2005 stagnieren oder steigen wird:

58,1 % der Gynäkologen gehen von einem gleichbleibenden Volumen aus und 33,7 % erwarten einen Anstieg. Lediglich 7,7 % der Mediziner sind der Auffassung, dass das Verordnungsvolumen 2005 im Vergleich zum Vorjahr zurückgehen wird.

Schließlich wurde auch gefragt, wie die Ärzte ihre Erwartung zur Verordnungsentwicklung begründen. Die hier abgegebenen Kommentare bestätigen und verdeutlichen insgesamt die zuvor dargestellten Befragungsergebnisse. Nachfolgend werden zentrale Aussagen der befragten Gynäkologen nochmals aufgeführt und mit jeweils fünf charakteristischen Statements beispielhaft belegt.

1. Die derzeitige Mediendiskussion lässt nach und damit geht auch die Verunsicherung/Angst der Frauen zurück:

„Der Markt wird sich beruhigen und die Hysterie durch die negative Kritik über Hormone auch. Viele Frauen, die von selbst die Hormone abgesetzt haben, kommen und wollen sie wieder nehmen, weil die Lebensqualität deutlich leidet. Die positive Seite der Diskussion ist die individuelle Verordnung unter Risikoberücksichtigung.“

„Das Thema spielt in den Medien keine große Rolle mehr, was zur Folge hat, dass Frauen weniger verunsichert sind. Die Phobie der Frauen wird weniger sein, weil es nicht mehr so viele Presseberichte in den Zeitungen zu lesen gibt. Das Thema ist durch. Und natürlich weil der Erfolg der Hormone für sich spricht. Die Presse redet jetzt mehr positiv darüber als früher und es gibt immer Patientinnen, die Hormone brauchen gegen die Beschwerden.“

„Weil die "Laien-Presse" weniger aktiv ist, somit verringert sich auch die Angst der Frauen. Das Thema ist nicht mehr so im Gespräch, verläuft sozusagen im Sand.“

„Die Presse war euphorisch negativ eingestellt und hat uns als Karzinommacher eingestuft. Den Frauen, die Beschwerden haben, muss geholfen werden.“

„Wegen weniger negativer Presseberichte wird das Volumen in etwa gleich bleiben. Ohne die negativen Presseberichte würde das Volumen ansteigen.“

2. Die Studienlage wurde falsch bewertet bzw. wird sich wieder pro Hormontherapie ändern:

„Weil die Frauen in meiner Praxis die Hormone wollen. Die waren ja sehr verunsichert gewesen wegen dieser amerikanischen Studien, aber ich habe ihnen einiges an Infomaterial gegeben, das dann alles widerlegt hat.“

„Weil es wieder Studien geben wird, die den Nutzen von Hormonen erneut beweisen werden. Die WHI-Studie aus Amerika entsprach nicht den Studienbedingungen.“

„Die genauen Auswertungen der Studien, die zum Herabsetzen der Zahlen geführt haben, die Zahlen haben ja einfach nicht gestimmt.“

„Momentan erfolgt die Relativierung der Studien aus den vergangenen Jahren. Die Argumentation der Ärzte sowie der Medien ist viel positiver geworden. So langsam kehrt wieder der Stand von vorher zurück.“

„Die Datenlage wird immer besser zugunsten der Hormone und das steht im Widerspruch zur öffentlichen Diskussion.“

3. Das Brustkrebsrisiko wird überschätzt:

„Die Diskussion um das angebliche Brustkrebsrisiko halte ich für falsch. Vermehrt sind amerikanische Studien falsch interpretiert worden.“

„Die neueren Studien, die belegen, dass das Brustkrebsrisiko gering ist und dass der Herz-Kreislaufschutz besser ist durch die Hormone.“

„Die neuesten Untersuchungen ergeben, dass es kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei einer Hormonersatz-Therapie geben wird.“

„Die bessere Datenlage, d. h., die Aussage, dass die Vorteile die Nachteile überwiegen. Die Hauptaussage ist, dass 2003 das Brustkrebsrisiko überschätzt wurde und die Patientinnen mehr Angst vor Brustkrebs hatten. Die allgemeine Unsicherheit flacht ab und die Patientinnen haben wieder mehr Vertrauen in Bezug auf die Hormontherapie.“

„Nach anfänglicher Panik zeigen die sorgfältig ausgewerteten Studien, dass Brustkrebs verursacht durch Hormone stark übertrieben ist.“

4. Nicht evidenzbasierte Indikationen werden als Gründe für eine Hormontherapie genannt:

„Die genannten Vorteile der Hormonbehandlung werden mich weiterhin dazu bringen, meinen Verordnungsumfang nicht zu verändern. Gerade im Hinblick auf die Prävention, in Bezug auf Herz-Kreislaufkrankungen, Demenz und Osteoporose ist eine Behandlung mit Hormonen unumgänglich.“

„Weil die Hormone dazu dienen, die Demenz zu vermeiden, und Diabetes wird dadurch vermieden und die Lebensqualität wird verbessert.“

„Die Wechseljahrsbeschwerden sind nicht weniger geworden. Die Lebensqualität wird durch die Hormontherapie verbessert und das Osteoporoserisiko wird vermindert. Das kardiovaskuläre Risiko wird auch vermindert. Das Risiko für eine Altersdemenz ist niedriger. Hormontherapie ist eine gute Behandlung gegen Depressionen.“

„Besserung der generellen Lebensqualität und wenn eine Patientin Hormone benötigt, verschreibe ich sie ihr auch ohne Probleme.“

„Die erstaunlich gute Rückmeldung der Frauen, die Hormone nehmen. Insbesondere nach teilweise selbst verordnetem Auslassversuch. Hatten den Vergleich, wie geht es mir mit und wie geht es mir ohne Hormone: Besserer Schlaf, bessere Libido, bessere Leistungsfähigkeit, weniger Alterserkrankungen.“

5. Eine dauerhafte Hormonsubstitution ist angemessen:

„Erstens mal durch mein persönliches Engagement. Ich bin hormonpositiv eingestellt. Frauen ohne Hormone haben mehr Beschwerden. Die Lebensqualität mit Hormonen wird besser und das Selbstwertgefühl steigt. Außerdem werden die Frauen statistisch gesehen immer älter, deswegen müssen sie fit gehalten werden.“

„Stammpatientinnen, die die Anti-Babypille genommen haben, kommen jetzt in die Wechseljahre und werden mit Hormonen umgestellt.“

„Die Lebensqualität und Lebenserwartung der Frau ist höher.“

„Die Bevölkerung altert zunehmend, d. h. es gibt auch immer mehr ältere Frauen, dadurch steigt der Bedarf an Hormonen.“

„Die Patienten haben sich verrückt machen lassen, sind zu der Einsicht gekommen, dass das Leben lebenswert bleiben soll. Sie wollen aktiv bleiben, der Nutzen überwiegt das Risiko. Lieber 20 Jahre glücklich leben als 30 Jahre unglücklich.“

Mit den Begründungen der Ärzte zur erwarteten Verordnungsentwicklung werden die in *Kapitel 4* dargestellten Befragungsergebnisse nochmals sehr plastisch verdeutlicht. Insgesamt stehen große Teile der Ärzteschaft der Hormontherapie generell sehr positiv gegenüber. Die Hormontherapie wird immer noch als wichtiger Faktor zur Erhaltung der weiblichen Gesundheit angesehen. Entgegen allen internationalen Empfehlungen befürworten die Gynäkologen vielfach weiter eine Langzeittherapie. Bei vielen Ärzten herrscht die Ansicht, dass die Diskussion der letzten Jahre in den Medien einseitig negativ geführt worden ist, aber inzwischen ihr Ende erreicht sei. Die Pressemeldungen hätten hier in der Vergangenheit zu einer Verunsicherung der Patientinnen geführt. Aufgrund der Vorteile der Sexualhormone und weil die Diskussionen in der Öffentlichkeit wieder abgeflaut seien, wollten die Frauen jedoch wieder vermehrt Hormone einnehmen. Die oben zitierten offenen Aussagen machen besonders deutlich, dass die Ärzte entgegen der Studienlage und den nationalen und internationalen Empfehlungen nicht-evidenz-

basierte Positionen zur Hormontherapie einnehmen. Die Hormontherapie wird bei nicht evidenzbasierten Indikationen wie Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, Demenz und Alterungsprozessen verordnet. Das in den Studien aufgezeigte Brustkrebsrisiko wird dagegen als überschätzt bewertet. Viele Ärzte sind zudem der Ansicht, dass sich die Nutzen-Risiko-Relation aufgrund neuerer/zukünftiger Studien zugunsten der Hormontherapie entwickelt hat/entwickeln wird.

4.7 Zusammenfassung

Bundesweit wurden 401 an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Gynäkologen Anfang 2005 zur Hormontherapie befragt, um Erkenntnisse zur Forschungsfrage zu liefern, wie evidenzbasiert sich die therapeutische Praxis im Bereich der Hormonverordnungen heute darstellt, nachdem sich in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel in der wissenschaftlichen Diskussion vollzogen hat, der seinen Niederschlag in den veränderten internationalen und nationalen Empfehlungen zur Hormontherapie fand (*vgl. Kapitel 1 und 2*).

Auch wenn es in den Jahren 2003 und 2004 rückläufige Verordnungszahlen bei den Hormonpräparaten gab, ist generell festzustellen, dass die bestehende Erkenntnis- und Empfehlungslage keineswegs in der therapeutischen Praxis verankert ist.

So halten es große Teile der Gynäkologenschaft für sinnvoll, eine Hormontherapie für Indikationen einzusetzen, für die für eine solche Therapie keine belastbare Evidenz besteht. Die Erkenntnis aus dem WHI-Projekt, dass eine dauerhafte Hormongabe nicht das Risiko von Herz-Kreislaufkrankungen senkt, teilt nur rd. ein Drittel der Ärzte (34,9 %), während 36,2 % der Gynäkologen von einer präventiven Wirkung ausgehen. Das WHI-Ergebnis, wonach eine Hormonbehandlung zur Prävention von Demenz nicht geeignet ist, erfährt lediglich 22,7 % Zustimmung, 37,2 % der befragten Ärzte vertreten die gegenteilige Position. Die Erkenntnis aus einer weiteren gezielten WHI-Auswertung, wonach die Gabe von Hormonen depressive

Verstimmungen nicht bessert, lehnen sogar 85,5 % der Gynäkologen ab.

Die nach dem Paradigmenwechsel in der wissenschaftlichen Diskussion für Deutschland durch das BfArM und die AkdÄ formulierten Empfehlungen sind nicht durchgängig in der therapeutischen Praxis angekommen. Während immerhin noch gut zwei Drittel der Ärzte (71,8 %) der Aussage zustimmen, dass eine Hormonbehandlung nur bei starken Wechseljahrsbeschwerden zum Einsatz kommen sollte, teilt lediglich ein knappes Drittel der Ärzte (30,4 %) die Empfehlung zur zurückhaltenden Hormonbehandlung bei Osteoporose (Ablehnung: 46,9 %).

Auch die Erkenntnisse der One Million Women Study, die laut AkdÄ und BfArM auf deutsche Verhältnisse übertragen werden können und Eingang in die Fach- und Gebrauchsinformation gefunden haben, stoßen bei den deutschen Gynäkologen keineswegs auf überwiegende Zustimmung. Hinsichtlich der Aussagen zum Brustkrebsrisiko findet sich ein differentes Meinungsbild (Zustimmung zwischen 33,7 % und 50,9 %).

Die mangelnde Evidenzbasierung der therapeutischen Praxis kommt schließlich auch in der erheblichen Varianz der Therapiebedarfschätzungen zum Ausdruck. Dies gilt für die Indikation „schwere Wechseljahrsbeschwerden“, für die zwar 16,7 % der Ärzte maximal jede fünfte Frau in der Peri- und Post-Menopause in Deutschland als behandlungsbedürftig ansehen, 23,5 % wollen jedoch mindestens jede zweite Frau therapieren. Noch ausgeprägter ist die Varianz des geschätzten Therapiebedarfs bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Während ein Fünftel der Gynäkologen die Auffassung vertritt, dass maximal 10 % der Frauen mit Osteoporose Hormone bekommen sollten, will ein weiteres Fünftel der Ärzte im Gegensatz dazu mindestens 70 % der Frauen therapieren.

Die Aussagen spiegeln generell eine positive Grundhaltung der Ärzte zur Hormontherapie wider, während die Bewertung der Risiken als überzeichnet gilt. Dabei ist diese Wahrnehmung der Nutzen-Risiko-Relation häufig getragen von einer Therapiehaltung, die den Alterungsprozess als mit Hormonen behandlungsbedürftig begreift und dieser Lebensphase mit physiologisch sinkenden Hormonkonzentrationen bei der Frau quasi Krankheitswert zuordnet. So sind drei Viertel der Gynäkologen (78,6 %) der Auffassung, dass die Risiken der Hormontherapie überbewertet sind und 43,4 % vertreten die Meinung, dass gegenwärtig zu wenig Frauen in Deutschland Hormone erhalten. 52,9 % der Gynäkologen halten eine Hormonbehandlung für wichtig, um dem Alterungsprozess der Frau entgegenzuwirken, eine Aussage, die nur jeder fünfte Gynäkologe (20,0 %) ablehnt. Mit dieser Haltung widersprechen große Teile der Gynäkologen einer zentralen Botschaft der WHI-Studie, wonach gesunden Frauen mit der Langzeittherapie mit Hormonen Schaden zugefügt wird.

Vor diesem Hintergrund ist es nicht verwunderlich, dass fast alle Gynäkologen von einem gleichbleibenden bzw. ansteigenden Verordnungsvolumen ausgehen und keine weiteren Rückgänge erwarten. In den Begründungen ihrer Erwartungen hinsichtlich der Verordnungsentwicklung treten die genannten Ergebnisse nochmals sehr plastisch hervor: Große Teile der Ärzteschaft stehen danach der Hormontherapie generell sehr positiv gegenüber, bewerten die Situation der peri- und postmenopausalen Frau im Sinne eines Mangelzustandes von Krankheitswert, der dauerhaft mit Hormonen behandelt werden muss; sie wollen den Frauen, nachdem sich die Angst gelegt hat, wieder Hormone verordnen, vertreten entgegen der Studienlage nicht-evidenzbasierte Therapiepositionen, teilen nicht die nationalen und internationalen Empfehlungen zur Hormontherapie und halten die Risikobewertung der Hormontherapie für überzogen.

Als weiteres Ergebnis der Befragung ist festzuhalten, dass sich für einige Aussagen ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausprägung einer „hormonfreundlichen“ Grundhaltung und einer entsprechenden Therapiebereitschaft auf der einen Seite und dem Alter bzw. Geschlecht des Gynäkologen auf der anderen Seite zeigt. So sind Männer bzw. ältere Gynäkologen offener für eine Medikalisierung der Wechseljahre und für Hormonverordnungen über einen prinzipiell unbefristeten Zeitraum. Die Haltung einer Medikalisierung des Alters – die Hormongabe wird als wichtig angesehen, um dem Alterungsprozess entgegenzuwirken – ist ebenfalls bei Männern stärker verankert und steigt mit dem Alter des Gynäkologen deutlich an (34,5 % Zustimmung bei Gynäkologen bis 45 Jahre, 71,4 % Zustimmung bei Ärzten über 60 Jahren). Je älter der Arzt ist, um so eher werden die Positionen vertreten, dass „die Risiken der Hormonbehandlung überbewertet“ sind und dass „gegenwärtig zu wenig Frauen Hormone erhalten“.

Der Evidenzgrad der Therapievorstellungen zur Hormonverordnung in der gynäkologischen Arztpraxis in Deutschland dürfte wesentlich mit dem Informationsumfeld zusammenhängen, in dem sich die Gynäkologin und der Gynäkologe bewegen. Hier zeigt die Befragung, dass die am häufigsten genutzten Informationsquellen die Fachzeitschrift FRAUENARZT, das Kollegengespräch und die Fachgesellschaft sind. Aber auch die pharmazeutische Industrie und Pharmaberater haben einen hohen Stellenwert, während Informationen der öffentlichen Institutionen AkdÄ, BfArM und Kassenärztliche Vereinigungen vergleichsweise wenig genutzt werden. Werden die Informationsquellen nach Wichtigkeit geordnet, fallen AkdÄ (28,4 %), BfArM (19,5 %) und Kassenärztliche Vereinigung (16,7 %) stark ab, während die fünf wichtigsten Informationsquellen zwischen 60 % und 80 % erreichen. Informationsveranstaltungen und Fortbildungen zur Hormontherapie waren im Jahr 2004 erkennbar industriedominiert – allein in 42 % der Fälle trat ein Hersteller direkt als Veranstalter auf.

5 Diskussion und Handlungsbedarf

In der Gesamtschau der Studienlage und der Positionen wie Einstellungen der zentralen Akteure des Versorgungsgeschehens wird am Beispiel der Hormontherapie in und nach der Menopause ein weiteres Mal deutlich, dass der Weg von der publizierten Evidenz zum Handeln unter Alltagsbedingungen sehr weit ist. Dieser generelle Befund gilt für die Hormontherapie etwa genau so wie für die Behandlung der arteriellen Hypertonie (*Schneider et al 2001*). Es hat allem Anschein nach auch keinen nachhaltigen Effekt, dass die für die Arzneimittelzulassung und -bewertung zuständigen nationalen wie internationalen Institutionen in der Frage der Indikationen zur Hormontherapie zu fast identischen Empfehlungen und Beschlüssen gelangt sind. Dies verwundert auf den ersten Blick, denn im Gegensatz etwa zur Situation in der Bluthochdruckbehandlung geht es nicht allein um den mühsamen Prozess der Vermittlung der essentiellen basalen Informationen, sondern um eine völlige Neuausrichtung einer jahrzehntelang eingeübten Praxis: das gesamte vermeintlich hoch plausible Konzept der Hormon“ersatz“therapie ist durch die publizierten Studien der letzten Jahre zusammengebrochen. Vielleicht ist aber auch gerade hierin das Problem zu suchen: wer hatte erwartet, dass eine ganze Facharztgruppe öffentlich einräumt, dass die gültige Praxis auf einer unzureichenden Wissensbasis basierte? Dies würde nämlich bedeuten, Millionen von Frauen zu sagen, dass es für den präventiven Einsatz der Hormone keinen Nutznachweis gibt, und dass bei der Langzeiteinnahme gravierende Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen sind. Fakt bleibt, dass sich die Frauenärztinnen und Frauenärzte in Deutschland aus verschiedenen Gründen schwer tun, den dringend erforderlichen Paradigmenwechsel in der gynäkologischen Praxis zu vollziehen.

Ein in dieser Form erstaunliches Ergebnis brachte die Analyse der Haltungen führender deutscher Gynäkologen zu Tage. Schienen sie am Ende doch in den Konsensusempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe weitgehend auf die Studienlage eingeschwenkt zu sein, so veröffentlichen namhafte

Unterzeichner dieses Konsenses an anderem Orte fortwährend verharmlosende Interpretationen der Studienlage, bis hin zu der durch nichts belegten Hoffnung, am Ende werde doch die Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen durch eine möglichst frühzeitige und unbefristete Gabe von Hormonen zu beweisen sein.

Dass die pharmazeutische Industrie sich mit der Studienlage schwer tut, wie eine Analyse ausgewählter Internetseiten zeigt, verwundert vielleicht am wenigsten. Manchmal muss man freilich auch ganz genau hinschauen, um zu verstehen, wie sich korrekte Wiedergabe von WHI und MWS mit kaum verhüllter Werbung für Therapiehaltungen ohne jegliche Evidenz abwechseln.

Bislang gab es keine unmittelbare Befragung von Frauenärztinnen und Frauenärzten zur Situation der Hormontherapie. Die hier vorgelegte Telefonbefragung lässt erstmals erschreckende Therapiehaltungen deutlich werden. Dies betrifft sowohl die Überschätzung der Leistungsfähigkeit der Hormontherapie im Bereich der allgemeinen Lebensqualität von Frauen in den Wechseljahren als auch das Festhalten am Konstrukt der Hormon“ersatz“therapie.

Die Befragungsergebnisse lassen befürchten, dass ein großer Teil der deutschen Frauenärztinnen und Frauenärzte der geänderten Studienlage auch längerfristig nur verbal Rechnung trägt: Dass so niedrig dosiert wie möglich verschrieben werden soll, diesen Satz machen sich mittlerweile fast alle Ärzte zu eigen. Die Überzeugung, dass Frauen Hormone nach Eintritt der Wechseljahre benötigen, um ihre Lebensqualität zu erhalten und das Risiko von osteoporosebedingten Knochenbrüchen zu vermeiden, sitzt sehr tief – und es passt absolut in die Anti-Aging-Botschaften, die auf den Internetseiten von Frauenärzten Ausbreitung finden (*Kolip et al. 2003*).

Wenn man versucht, diese Kluft zwischen gesichertem Wissen und Therapiehaltung zu verstehen, so wird es nicht die eine, alles erklärende Antwort geben:

Nach wie vor scheint es so zu sein, dass es für viele Ärzte schwierig bleibt, die begrenzte Aussagekraft von Beobachtungsstudien zu verstehen – und umgekehrt zu akzeptieren, dass die Forderung nach randomisierten, kontrollierten Studien keine „Marotte“ praxisferner Vertreter der evidenzbasierten Medizin ist. Hier ist sehr zu hoffen, dass die nächsten Generationen von Medizinstudentinnen und -studenten von Beginn an systematisch in der Frage angemessener Studiendesigns unterrichtet werden.

Der Einfluss von Meinungsführern in Fach- und Berufsverbänden ist momentan offenbar noch so groß, dass es kaum gelingen will, die aktuelle Studienlage in praxisingerechte und evidenzbasierte Therapieempfehlungen umzumünzen.

Demgegenüber besteht offenbar ein Misstrauen und eine Nichtbeachtung vorhandener hochwertiger Behandlungsempfehlungen, wie sie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vorgelegt hat. Auch der eigenen kassenärztlichen Vereinigung vertrauen viele Gynäkologinnen und Gynäkologen deutlich weniger als den Medien der pharmazeutischen Industrie.

Der nach wie vor überragende Einfluss der Hersteller einschlägiger Produkte der Hormontherapie auf die Meinungsbildung in der Ärzteschaft steht mit den hier vorgelegten Interviews außer Frage.

Man dürfte aber auch mit der Annahme Recht haben, dass es vermutlich einer gewissen Größe bedarf, sich von einer jahrzehntelang eingeübten Grundhaltung zu trennen und damit zuzugeben, dass sich eine ganze Fachgruppe und die sie tragenden Forschungs- und Fortbildungsinstitutionen geirrt haben.

Welche Konsequenzen lassen sich aus der Gesamtstudie ziehen?

Die Anstrengungen zur Entwicklung und Verbreitung hochwertiger medizinischer Leitlinien und/ oder Handlungsempfehlungen müssen vergrößert werden. Dabei ist freilich zu beachten, dass es eben nicht mit der bloßen Produktion „korrekter“ Positionspapiere getan ist, wenn diese nicht von der Praxis wahrgenommen und akzeptiert werden. (*Grimshaw 2002, Grol 2001, Steinberg 2003*).

Allen voran sind die Ärztekammern mit ihren Fortbildungsakademien aufgerufen, neue Konzepte der Fortbildung zu entwickeln, welche sowohl die Methoden der evidenzbasierten Medizin wie der Erwachsenenbildung berücksichtigen. Solche Konzepte müssen evaluiert werden.

Es zeigt sich, dass der vom Gesetzgeber eingeforderte erste Schritt in Richtung Rezertifizierung der fachärztlichen Gebietsbezeichnung richtig war. Das Prinzip der Freiwilligkeit in Sachen Fortbildung hat sich in den letzten Jahrzehnten als nachhaltig insuffizient erwiesen.

In der von der pharmazeutischen Industrie gestalteten Informationslandschaft vermischt sich die Vermittlung wissenschaftlicher Evidenz mit Marktinteressen. Um diesem Einfluss entgegenzuwirken, müssen interessensfreie Informationen für Ärzte und Patienten gleichermaßen verfügbar sein. Dazu sind verschiedene Ansätze denkbar. Einerseits könnten Vorgaben entwickelt werden, die den pharmazeutischen Unternehmer zu einer klaren Trennung von werbeorientierten Informationen und Darstellung wissenschaftlicher Evidenz verpflichten. Auf der anderen Seite sollten institutionelle Strukturen, die evidenzorientiert und frei von Marktinteressen die Ärzte und Patienten informieren, gestärkt werden.

Weiterhin muss bei den Bemühungen um die Reform des Medizinstudiums im inhaltlichen und didaktischen Sinn der evidenzbasierten Medizin genügend Rechnung getragen wird. Damit könnten zumindest kommende Generation von Ärztinnen und Ärzten besser vor der Übernahme ungeprüfter Therapiekonzepte geschützt werden.

Vor allem eine Lehre sollte aus der bisherigen Geschichte der Hormontherapie gezogen werden: dass jedes Präventionsversprechen der Medizin eines besonders sorgfältigen und validen Nachweises einer günstigen Nutzen-Risiko-Bilanz bedarf, umso mehr, wenn es großen Bevölkerungsgruppen unterbreitet wird. Vielleicht wird eine der nächsten Generationen sich erstaunt fragen, wie es denn angehen konnte, dass Ende des 20. Jahrhunderts pauschal alle Frauen nach Einsetzen der Wechseljahre von der Medizin in substitutionsbedürftige Patientinnen verwandelt werden konnten.

Literatur

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2003a). Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Hormontherapie im Klimakterium. 1. Auflage 2003 www.akdae.de
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2003b). Neue Daten zu Hormontherapie in den Wechseljahren und Brustkrebs: Die Britische „Million Women study“ Newsletter vom 05.09.2003.
- Bakken K, Alsaker D, Eggen AE, Lund E (2004). Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer study. *Int J Cancer*; 112: 130-134.
- Berufsverband der Frauenärzte e. V. (BVF) in Konsensus mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (2004). Was Frauen über die Hormonersatztherapie wissen sollten. http://www.bvf.14v.de/pdf/aktion/HRTFragebogen_07_M.pdf.
- Birkhäuser M, Braendle W, Keller PJ, Kiesel L, Kuhl H, Neulen J (2004). 31. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ Oktober 2003. Empfehlungen zur Substitution mit Östrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundschau*; 44: 258-264
- Birkhäuser M, Braendle W, Keller PJ, Kiesel L, Kuhl H, Neulen J (2004). 33. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ Oktober 2004. Empfehlungen zur Substitution mit Östrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause. <http://www.menopause-gesellschaft.de/index.php?inc=seite&bereich=Startseite>.

- Braendle W, Kuhl H (2003). Stellungnahme zur Millionenfrauenstudie und Brustkrebs. *Journal für Menopause* 2003; 10 (3): 3-4.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2003). Stufenplanschreiben Stufe II vom 10.02. 2003.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2004). Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel. Stufe II. Brief an Pharmazeutische Unternehmer vom 6.5. 2004.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V (2004). Konsensusempfehlungen zur Hormontherapie (HAT) im Klimakterium und in der Postmenopause. Aktualisierte Version 05.05.2004. www.dggg.de.
- Dennerstein L. Conference Report. Quality of Life and Menopause (2002). Report From the 13th Annual Meeting of the North American Menopause Society, October 3-5, 2002. www.medscape.com/viewarticle/443407.
- Dennerstein L, Dudley E, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG (2000). A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*; 96: 351-358.
- Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, Hsia J, Margolis KL, Hogan PE, Wallace R, Dailey M, Freeman R, Hays J (2004). Conjugated Equine Östrogens and Global Cognitive Function in Postmenopausal Women. *JAMA*; 291: 2959-2968.
- Grimshaw JM, Eccles MP, Walker AE, Thomas RE (2002). Changing physician's behaviour: what works and thoughts on getting more things to work. *J Contin Educ Health Prof*; 22: 237-43.

- Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH (1996). Postmenopausal Östrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*; 335: 453-461. Erratum in: *N Engl J Med*; 335: 1406.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ (2000). A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med*; 133: 933-941.
- Grol R (2001). Success and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care*; 39 (8 Suppl 2): II: 46-54.
- Günther J, Zawinell A, 2005. www.wido.de/arz_hormontherapie.html.
- Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JAE, Patterson RE, Aragaki AAK, Shumaker SA, Brzyski RG, LaCroi AZ, Granek IA, Balanis G (2003). Effects of Östrogen plus Progestin on Health-Related Quality in Life. *N Eng J Med*; 348: 1839-1854.
- Hemminki E, McPherson K (1997). Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: poole data from clinical trials. *BMJ*; 315: 149-153.
- Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, Aragaki A, Naughton MJ, Wallace RB, McNeeley SG (2005). Effects of Östrogen With and Without Progestin on Urinary Incontinence. *JAMA*; 293: 935-948.

- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan B, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rodgers WJ, Givens DH, Waters D (2000). Effects of Östrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med*; 343: 522-529.
- Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Shart P, Whooley MA (2002). Quality-of-Life and Depressive Symptoms in Postmenopausal Women After Receiving Hormone Therapy. Results From the Heart and Östrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Trial. *JAMA*; 287: 591-597.
- Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F (2004). Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. The „Cochrane Library“ Issue 4.
- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Grodstein F, Colditz GA, Speizer FE, Willet WC (2000). Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med*; 343: 530-537.
- Hulley SB, Grady D (2004). The WHI Östrogen-Alone-Trial – Do Things Look Any Better? *JAMA*; 291: 1769-1771.
- Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, Weaver DL, Bsuist DS, Barlow WE, Cutter G, Geller BM, Yankaskas B, Taplin SH, Carney PA (2003). Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol*; 21: 4314-4321.
- Kolip P, Bucksch J. & Deitermann B (2003). Websites wider besseres Wissen. *Hormontherapie im Internet. Gesundheit und Gesellschaft*, 6 (12), 34-35.

- McLennan AH, Broadbent J, Lester S, Moore V (2004). Oral Östrogen and combined Östrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. The Cochrane Library, Issue 4.
- Lagro-Janssen T, Rosser WW, van Weel C (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy: up to general practice to pick up the pieces. *Lancet*; 362: 414-415.
- Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, Lidfeldt J, Agardh CD, Nerbrand C (2003). Menopause-related symptoms: What are the background factors? A prospective population-based cohort study of Swedish women. *Am J Obstet Gynecol*; 189: 1646-53.
- Merz WE (2004). Risiken der Hormonersatztherapie. Wie sind aktuelle Studien zu bewerten? *MMW Fortschr. Med* 146: 122-125.
- Million Women Study Collaborators (2003). Breast Cancer and hormone-therapy-replacement in the Million Women Study. *Lancet*; 362: 419-427.
- Million Women Study Collaborators (2005). Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*; 365: 1543-1551.
- Naftolin, F, Schneider HPG, Sturdee DW (2004). Guidelines zur Hormonbehandlung von Frauen während und jenseits der Wechseljahre. Stellungnahme des Exekutivkomitees der Internationalen Menopausegesellschaft. *Deutsche Übersetzung in Frauenarzt* 2005; 46: 96-101. Originalversion in *Climacteric* 2004; 7: 331-337.
- Naylor CD (1997). Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research. *BMJ*; 315: 617-619.

- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N (2000). C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J M*; 342: 836-843.
- Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE (1999). Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*; 100; 713-716.
- Sackett DL (2000). The Arrogance of preventive Medicine. *CMAJ*; 167: 363-364.
- Scheibler F, Pfaff H (Hrsg.) (2003) Shared Decision Making. Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess. Weinheim und München, Juventa.
- Schneider, CA et al. (2001). Leitlinienadäquate Kenntnisse von Internisten und Allgemeinmedizinern am Beispiel der arteriellen Hypertonie. *ZaefQ*, 95, 339 – 344.
- Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barret Connor E, Knopp RH, Levy RI, Hulley SB (2000). Estrogen and Progestin, Lipoprotein(a) and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA*;283:1845-1852.
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J (2003). Östrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. *JAMA*; 289: 2651-2662.

- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick M., Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH (2004). Conjugated equine Östrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*; 291: 2947-2958.
- Steinberg EP (2003). Improving the Quality of Care – Can We Practice What We Preach? *N Engl J Med*; 348: 2681-2683.
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (2003). EMEA Public Statement on recent Publications regarding hormone replacement therapy, London, 03.12.2003.
- The Women's Health Initiative Steering Committee (2004). Effects of Conjugated Equine Östrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. *JAMA*; 291: 1701-1710.
- The writing group for the PEPI Trial (1995). Effects of Östrogen or Östrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal Östrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA*; 273: 199-208. Erratum in: *JAMA* (1995) 274: 1676.
- Tjonneland A, Christiansen J, Thomsen BL, Olsen A, Overvad K, Ewertz M, Mellemkjaer L (2004). Hormone replacement therapy in relation to breast carcinoma incidence rate ratios: a prospective Danish cohort study. *Cancer*; 100: 2328-2337.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002). risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*; 288: 321-333.

Zawinell A, Dören M (2003). Tritt auf die Verordnungsbremse, Gesundheit und Gesellschaft, 12: 30-33.

Autoren

Jürgen Klauber

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)

Kortrijker Straße 1

53177 Bonn

Tel.: 0228 843 137

Fax: 0228 843 144

E-Mail: juergen.klauber@wido.bv.aok.de

Geboren 1961. Studium der Mathematik, Sozialwissenschaften und Psychologie in Aachen und Bonn. Seit 1990 im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO), zunächst als wissenschaftlicher Mitarbeiter mit Fragen der ambulanten Versorgung befasst. 1992 – 1996 Leitung des Projektes GKV-Arzneimittelindex, 1997 – 1998 Leitung des Referates Marktanalysen im AOK-Bundesverband, 1998 – 1999 stellvertretender Institutsleiter des WIdO, 2000 – 2001 kommissarischer Institutsleiter und seit 2002 Geschäftsführer des WIdO.

Bernd Mühlbauer

Institut für Klinische Pharmakologie, Klinikum Bremen-Mitte

Sankt-Jürgen-Straße 1

28205 Bremen

E-Mail: muehlbauer@klinpharm-bremen.de

Geb. 1958. Studium der Medizin in Heidelberg, Zürich und Freiburg. 1994 Habilitation für das Fach Pharmakologie und Toxikologie an der Universität in Tübingen. Von 1995 bis 1999 Hochschuldozent und Leiter der Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie am Institut für Pharmakologie der Universität Tübingen. Seit 2001 Ärztlicher Direktor des Instituts für Pharmakologie, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen.

Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat des Mayo-Clinic-Gesundheitsbriefes (seit 1998). 1999 Benennung als BfArM-Gegensachverständiger

diger (§ 25 und § 105). Sprecher der „Initiative Kinder in klinischen Prüfungen“ und Leitung (gemeinsam mit Prof. Dr. Dr. Timm, Universität Bremen) des Kompetenzzentrum für Klinische Studien Bremen. Forschungsschwerpunkte: Experimentelle und klinische Forschung auf dem Gebiet der Herz/Kreislauf- und Nierenpharmakologie, insbesondere der diabetischen Nephropathie der arteriellen Hypertonie und der Sepsis. Planung, Organisation und Durchführung qualitätsoptimierter klinischer Prüfungen. Bewertung diagnostischer und therapeutischer Strategien nach Maßstäben der evidenzbasierten Medizin.

Norbert Schmacke

Universität Bremen

Fachbereich Human- und Gesundheitswissenschaften

Leiter der Arbeits- und Koordinierungsstelle

Gesundheitsversorgungsforschung

Bibliothekstrasse 1

28359 Bremen

Tel.: 0421 218 8131

E-Mail: schmacke@uni-bremen.de

Geb. 1948. Arzt für Innere Medizin, Sozialmedizin und öffentliches Gesundheitswesen. Gesundheitswissenschaftler (Habilitation mit Schwerpunkt Sozialmedizin 1995). Langjährige Erfahrungen im öffentlichen Gesundheitsdienst (zuletzt Präsident der Akademie für öffentliches Gesundheitswesen Düsseldorf 1994-1999) und in der Sozialversicherung (Leitender Mitarbeiter des AOK-Bundesverbandes 1999 bis 2003). Hochschullehrer im Fachbereich Human- und Gesundheitswissenschaften der Universität Bremen, seit Oktober 2003 Leiter der Arbeits- und Koordinierungsstelle Gesundheitsversorgungsforschung in Bremen. Schwerpunkte in Forschung und Lehre: Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement in der Medizin, Arzt-Patient Kommunikation, Disease Management, Innovationsbewertungen in der Sozialversicherung (evidenzbasierte Medizin/ Health Technology Assessment).

Anette Zawinell

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)

Kortrijker Straße 1

53177 Bonn

Tel.: 0228 843 563

Fax: 0228 843 144

E-Mail: anette.zawinell@wido.bv.aok.de

Geb. 1972. Studium der Pharmazie in Düsseldorf. Approbation und Tätigkeit in verschiedenen öffentlichen Apotheken. Weiterbildung zur Fachapothekerin für Arzneimittelinformation. Dissertation zum Dr. rer. nat. an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Seit 2002 als wissenschaftliche Mitarbeiterin im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) im Forschungsprojekt GKV-Arzneimittelindex tätig. Seit 2005 Mitglied im Prüfungsausschuss für die Weiterbildung Arzneimittelinformation der Apothekerkammer Nordrhein.

