

Tritt auf die Verordnungs

*Forscher haben den Nachweis erbracht: Die Hormontherapie in und nach den Wechseljahren birgt erhebliche Gesundheitsrisiken in sich. Doch noch immer verschreiben viele Ärzte im Kampf gegen das Klimakterium Östrogene und Gestagene – das Umdenken muss schneller gehen, fordern **Anette Zawinell** und **Martina Dören**.*

Lange Zeit war die Hormontherapie für Frauen in den Wechseljahren medizinischer Standard. Ärzte versprachen sich davon zum einen eine Linderung „klassischer“ Wechseljahrsbeschwerden, wie Hitzewallungen oder Schweißausbrüche. Zum anderen setzten sie viele Jahre darauf, mit der Gabe von Hormonen nach der Menopause (letzte Regelblutung) verschiedenen Erkrankungen, beispielsweise koronare Herzkrankheiten und altersbedingte Hirnleistungsstörungen, verhindern oder zumindest hinauszögern zu können. Günstige Wirkungen erhoffte man sich auch bei Depressionen, Schlafstörungen, Hautalterung und einer Abnahme der Libido. Viele Beobachtungsstudien hatten diese positiven Effekte einer Hormonsubstitution auch beschrieben, Langzeitstudien über Nutzen und Risiken der Hormontherapie lagen seinerzeit aber noch nicht vor.

Somit setzte sich bei den Ärzten die Lehrmeinung durch, alle Frauen würden von einer langjährigen Östrogensubstitution profitieren. Die Folge: Die Östrogenverordnungen stiegen in den 90er Jahren stark an. Lag die Zahl der verordneten Tagesdosen an Östrogen-Mono- und Östrogen-Gestagen-Kombinations-Präparaten 1991 noch bei knapp 600 Millionen, erreichte sie 1999 mit 1.043 Millionen verordneten Tagesdosen ihren Höhepunkt. Binnen zehn Jahren verdoppelte sich nahezu die Zahl der Hormonanwenderinnen allein in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) von 1,6 Millionen auf rund 2,9 Millionen Frauen. Im Jahr 2002

verringerte sich diese Zahl auf 2,4 Millionen. Insgesamt hat aber auch in diesem Jahr immer noch jede vierte 50- bis 60-jährige Frau dauerhaft eine Hormontherapie erhalten.

Zugleich mahnten Experten aber bereits seit Jahren, die breite Anwendung der Östrogenpräparate kritisch zu betrachten. Zunehmend wurde bemängelt, dass die natürliche Lebensphase der Frau, die Postmenopause, zu einer behandlungsbedürftigen Hormonmangel-Krankheit erhoben und ein möglicherweise erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krebserkrankungen nicht ausreichend beachtet würde.

Gesundheitsrisiken nachgewiesen: 1998 schließlich dämpfte die erste Langzeitstudie zur Hormonsubstitution, die HERS-Studie, die Begeisterung für die propagierte Hormontherapie. Sie war zu dem Ergebnis gekommen, dass Sexualhormone nach den Wechseljahren zur Sekundärprophylaxe koronarer Herzkrankungen im Vergleich zu Placebos keinen Effekt haben. Im Gegenteil: Zu Beginn der Therapie war eine Zunahme der Herzkrankungen zu beobachten, die ja eigentlich verhindert wer-

bremse

den sollten. Auswirkungen dieser in der Fachwelt anerkannten Studie auf das Verordnungsverhalten in Deutschland lassen sich jedoch erst zwei Jahre später erkennen: Nachdem die Hormonverordnungen im Jahr 1999 einen neuen Höchstwert erreichten, nahm die Zahl der verordneten Tagesdosen erstmals im Jahr 2000 geringfügig ab (siehe Abbildung „Verordnung von Hormonen geht zurück“ auf dieser Seite).

Und dann kam der Sommer 2002: Zu diesem Zeitpunkt wurde ein Teil der weltweit umfangreichsten Studie zur postmenopausalen Östrogen-Gestagen-Therapie, der WHI-

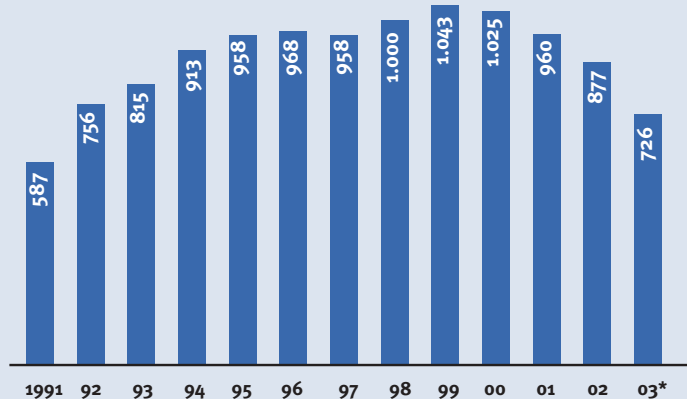
Studie (Women's Health Initiative), vorzeitig beendet. Grund: Es stellte sich heraus, dass die Gesundheitsrisiken einer kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapie deutlich höher waren als ihr präventiver Nutzen. Die Hormone erhöhten bei gesunden Frauen das Thrombose-, Herzinfarkt-, Schlaganfall- und Brustkrebsrisiko. Neueste Publikationen, wie die im August dieses Jahres publizierte britische „Million Women“-Studie – sie wertete mehr als 9.000 Brustkrebsdiagnosen aus – haben die in der WHI-Studie beschriebenen Gesundheitsrisiken bestätigt.

Diesen evidenzbasierten Erkenntnissen kommt aufgrund der breiten Anwendung der Hormontherapie auch an gesunden Frauen eine besondere Bedeutung zu. Es ist an der Zeit, dass die verordnenden Ärzte rasch und radikal umdenken und die Hormonverordnungen deutlich senken. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) haben in diesem Jahr reagiert: Das BfArM sowie die erste evidenzbasierte deutschsprachige Leitlinie der AkdÄ schränken die Hormontherapie auf eine im Einzelfall zu prüfende kurze und niedrig dosierte Anwendung bei ausgeprägten Wechseljahrsbeschwerden ein – wichtige versorgungspolitische Schritte angesichts von rund 2,4 Millionen GKV-versicherten Frauen, die noch im Jahr 2002 mit Hormonen behandelt wurden.

Weniger Verordnungen: Die Ärzte haben aber angefangen umzudenken. Dies zeigen die Verordnungszahlen: Sie sind im Jahr 2002 und 2003 rückläufig. So lag die Menge der verordneten Tagesdosen im Jahr 2002 knapp neun Prozent unter dem Vorjahreswert. Betrachtet man nur den Zeitraum nach Erscheinen der WHI-Studie, fällt der Rückgang mit 17 Prozent noch deutlicher aus. Allerdings ist an dieser Stelle kritisch anzumerken, dass die Verordnungszahlen nicht in dem Maße zurückgegangen sind, wie es angesichts der wissenschaftlich nachgewiesenen Gesundheitsrisiken der Hormontherapie zu erwarten wäre.

Die nach Altersgruppen differenzierte Analyse der Hormonverordnungen im Jahr 2002 zeigt, dass zirka 45 Prozent der Tagesdosen Frauen erhalten, die zwischen 50 und 59

VERORDNUNG VON HORMONEN GEHT ZURÜCK



Entwicklung der verschriebenen Tagesdosen von 1991 bis 2003 (in Millionen)

Die Zahl der verordneten Tagesdosen von Hormonpräparaten geht zurück. Waren es im Jahr 1999 noch 1.043 Millionen Tagesdosen, so sank der Wert auf 877 Millionen im Jahr 2002 – Tendenz weiter fallend.

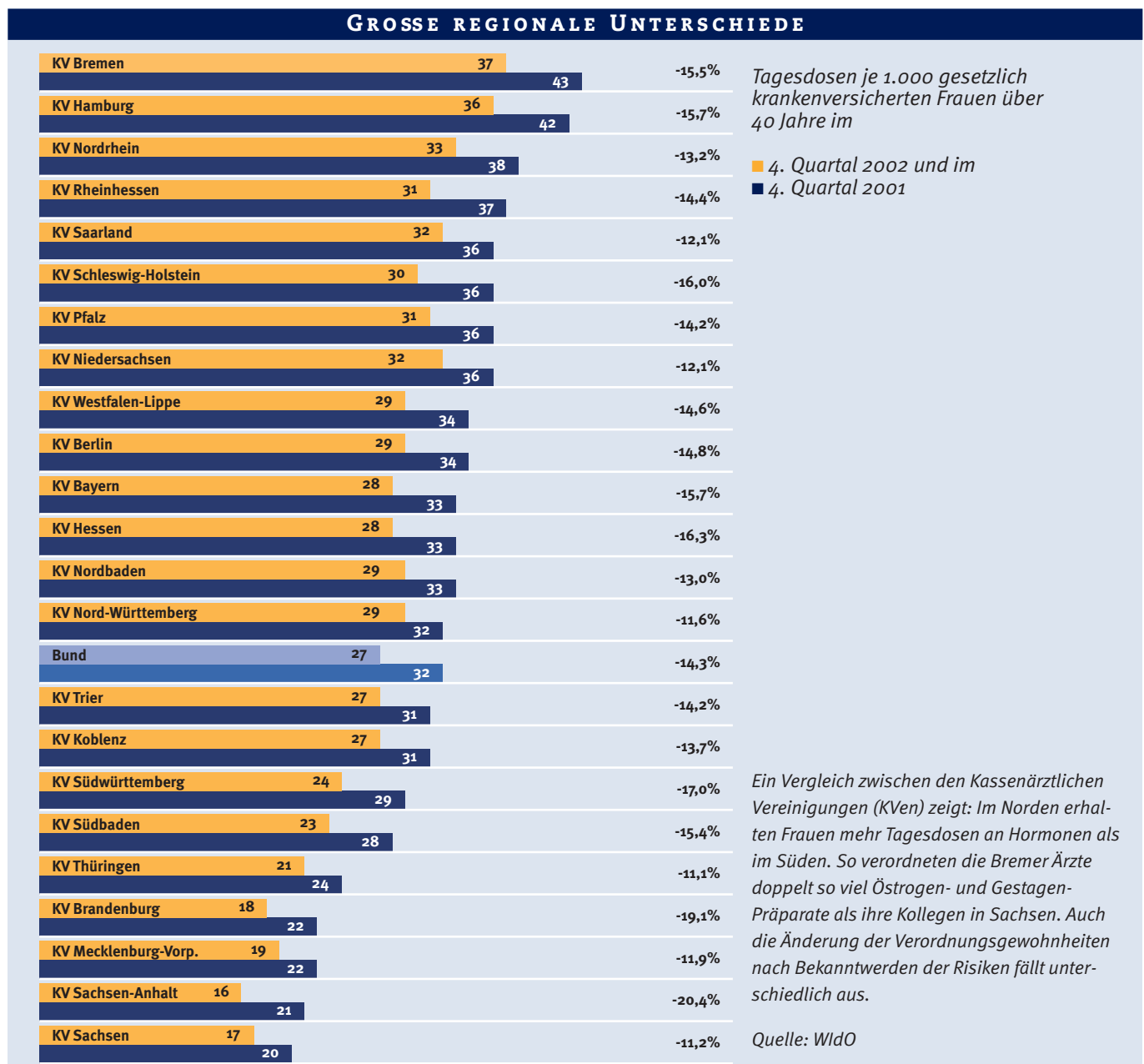
* Schätzung des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDo) basierend auf den Halbjahreswerten 2003

Quelle: WiDo

Jahre alt sind. Rund zwölf Prozent der Tagesdosen wird Frauen verschrieben, die zwischen 40 und 49 Jahre alt sind. Interessanterweise erhalten ungefähr 43 Prozent der Hormonpräparate über 60-jährige Frauen, die wohl eher selten noch an Hitzewallungen leiden. Bedenkt man, dass das mittlere Menopausenalter in Europa zwischen 50 und 52 Jahren liegt, dass Hormone nur noch bei starken Wechseljahrsbeschwerden eingesetzt werden sollen, und dass das Nutzen-Risiko-Profil bei der Osteoporoseprophylaxe (Vorsorge gegen Knochenschwund) negativ ausfällt, kann man über die Berechtigung für eine Verordnung von nahezu 400 Millionen Tagesdosen an über 60-jährige Patientinnen nur staunen. Gerade in dieser Altersgruppe wäre eigentlich der stärkste Rückgang der Hormonverordnungen zu erwarten. Die Analyse der Veränderungsraten bei AOK-versicherten Frauen zeigt jedoch keinen nennenswert höheren Rückgang bei älteren Patientinnen.

Eine Neubewertung der Hormontherapie scheint sich bei den verordnenden Ärzten also nur langsam durchzusetzen.

Die immer noch weit verbreitete Anwendung der Hormonpräparate bei möglicherweise nicht gesicherten Indikationen und über lange Zeiträume hinweg muss angesichts der nachgewiesenen gesundheitlichen Risiken nachdenklich stimmen. Die „Million Women“-Studie schätzt, dass in Industrieländern bei etwa 32 von 1.000 Frauen, die keine Hormontherapie machen, zwischen ihrem 50. und 65. Lebensjahr eine Brustkrebsdiagnose gestellt wird. Erhalten dagegen Patientinnen zehn Jahre lang eine Östrogen-Gestagen-Therapie, ist mit der Entwicklung von etwa 19 zusätzlichen Mammakarzinomen, bezogen auf je 1.000 Frauen, allein bei den 50- bis 65-jährigen Frauen zu rechnen; bei einer fünfjährigen Therapie sind dies sechs zusätzliche Erkrankungen.



Und was bedeutet dies umgerechnet für Deutschland? Im Jahr 2002 haben hier zu Lande 1,3 Millionen Frauen, die älter als 50 Jahre sind, eine dauerhafte Östrogen-Gestagen-Therapie erhalten. Würde man davon ausgehen, dass diese Patientinnen fünf Jahre lang diese Präparate einnehmen, ist mit knapp 8.000 zusätzlichen Brustkrebs-Diagnosen zu rechnen. Diese Zahl würde sich schätzungsweise auf 25.000 erhöhen, wenn diese Frauen zehn Jahre lang diese Hormonkombination einnehmen. Aktuelle Schätzungen gehen davon aus, dass ein Viertel der Brustkrebserkrankungen auf die Östrogen-Gestagen-Behandlung zurückgeführt werden kann.

Regionale Unterschiede: Dass in der Bundesrepublik Deutschland nur langsam ein Umdenken einsetzt, zeigt sich auch im internationalen Vergleich: Während in Kanada die Hormonverordnungen im 4. Quartal des Jahres 2002 – dem Quartal nach Veröffentlichung der WHI-Ergebnisse – im Vergleich zum 4. Quartal 2001 um rund 32 Prozent zurückgingen, sank im gleichen Zeitraum die Zahl der Verschreibungen in Deutschland zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung lediglich um 14 Prozent.

Die Hormongaben verteilen sich zudem regional sehr unterschiedlich. So wurden im 4. Quartal 2001 in Bremen mehr als doppelt soviel Tagesdosen an Östrogenpräparaten verordnet wie in Sachsen. Insgesamt lag die Chance für Frauen, mit Hormonen behandelt zu werden, im Norden am höchsten, wogegen im Osten die wenigsten gesetzlich versicherten Frauen eine Hormontherapie erhielten. Die Reaktionen auf die WHI-Studie reichen – vergleicht man das 4. Quartal 2001 mit dem 4. Quartal 2002 – von einem elfprozentigen Verordnungsrückgang in Thüringen bis zu einer 20-prozentigen Abnahme in Sachsen-Anhalt (siehe Abbildung „Große regionale Unterschiede“ auf Seite 32). Doch selbst dort liegt der Rückgang wesentlich niedriger als in Kanada. Neuere AOK-Daten des 2. Quartals 2003 zeigen immerhin, dass inzwischen die Anzahl der verordneten Tagesdosen gegenüber dem gleichen Zeitraum des Vorjahres um zirka 24 Prozent gesunken sind.

Schnelleres Umdenken erforderlich: Angesichts der wissenschaftlichen Ergebnisse und der aktuellen Therapieempfehlungen liegt es nun an den niedergelassenen Ärzten, diese schnellstmöglich im therapeutischen Alltag umzusetzen, um möglichen Schaden von den Frauen abzuwenden. Östrogenpräparate werden heute in Deutschland aber immer noch in großem Umfang verordnet. Es bleibt zu hoffen, dass die deutlich geänderten Therapieempfehlungen von BfArM und AkdÄ zu einem bewussteren Einsatz der Hormone im Klimakterium führen. Frauen müssen von ihren Ärzten über die Ergebnisse der aktuellen Studien informiert und in die Therapieentscheidung einbezogen werden, auch wenn etliche Ärzte ihre einstigen Empfehlungen möglicherweise revidieren müssen. ♦

Dr. Anette Zawinell ist wissenschaftliche Mitarbeiterin im Wissenschaftlichen Institut der AOK. **Professor Dr. Martina Dören** arbeitet an der Charité Universitätsmedizin Berlin, einer gemeinsamen Einrichtung von Freier Universität und Humboldt-Universität zu Berlin.

HERS-Studie (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study): Die 1998 publizierte erste Langzeit-Interventionsstudie zur Hormonsubstitution nach den Wechseljahren an 2.763 Patientinnen, die durchschnittlich 67 Jahre alt waren, zeigte: Sexualhormone zur Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit sind ohne Nutzen. Im ersten Studienjahr erhöhte sich das Koronarrisiko durch die Hormone sogar um 50 Prozent. Die Nachfolgestudie HERS II wurde nach sieben Jahren vorzeitig gestoppt, da sich kein günstiger Effekt zeigte. Im Gegenteil: Thrombosen und Gallenblasenerkrankungen wurden bei der Hormontherapie häufiger festgestellt. (Quellen: Hulley, S. et al.: *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 1998; 280: 605-613; Grady, D. et al.: *JAMA* 2002, 288: 49-57; Hulley, S. et al.: *JAMA* 2002; 288: 58-66.)

WIdO-/BIPS-Studie: Das Wissenschaftliche Institut der AOK (WIdO) und das Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS) haben im Jahr 2000 eine Studie zu Nutzen und Risiken einer Hormontherapie herausgegeben. Danach gibt es für die Vermeidung von Herzinfarkten und Schlaganfällen sowie zur Vorbeugung von Demenz und allgemeinen Alterungsprozessen keine wissenschaftlichen Belege. Auf der Basis einer Modellrechnung schätzen die Autoren zusätzliche 5.000 Brustkrebsfälle und 2.000 Gebärmutterkrebsfälle pro Jahr, die durch die Hormonanwendung entstehen. (Greiser, E./Günther, J./Niemeyer, M./Schmacke, N. (2000): *Weibliche Hormone – Ein Leben lang. Mehr Schaden als Nutzen?* Hrsg.: WIdO, Bonn.)

WHI-Studie (Women's Health Initiative): Ein Teil dieser bisher größten Primärpräventionsstudie wurde 2002 nach fünf Jahren vorzeitig abgebrochen. Grund: Die Gesundheitsrisiken einer kombinierten Östrogen-Gestagen-Substitution an 16.608 Frauen waren höher als der Nutzen. Im Einzelnen stieg das Risiko für eine koronare Herzkrankheit um 29 Prozent, für Brustkrebs um 26, für Schlaganfall um 41 und für Thrombosen sogar um 133 Prozent. Dagegen sank das Risiko für Darmkrebs um 37 Prozent, für Gebärmutterkarzinome um 17 und für Oberschenkelhalsfrakturen um 33 Prozent. Weitere Veröffentlichungen aus der WHI-Studie zeigen, dass die in der Östrogen-Gestagen-Gruppe diagnostizierten Mammakarzinome weiter fortgeschritten waren als in der Placebogruppe und dass die Hormontherapie keinen Einfluss auf die Lebensqualität der Frauen hatte, Demenzen aber vermehrt auftraten. (Quelle: *Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA* 2002, 288: 321-333; WHIMS, *Women's Health Initiative Memory Study, JAMA* 2003; 289: 2651-2662; Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al.: *Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women, JAMA* 2003, 289: 3243-3253.)

„Million-Women“-Studie: Diese Studie wurde im August 2003 veröffentlicht. Sie erfasst 53 Prozent der Frauen in Großbritannien im Alter zwischen 50 und 64 Jahren. Ziel war es, den Einfluss der verschiedenen Formen der menopausalen Hormontherapie auf das Brustkrebsrisiko und das Verhältnis der Todesfälle zur Zahl der Brustkrebserkrankungen zu erfassen. Die Studie bestätigt ein deutlich erhöhtes Brustkrebsrisiko durch eine Hormonbehandlung in den Wechseljahren und zeigt, dass eine Östrogen-Gestagen-Kombination das Brustkrebsrisiko stärker erhöht als Östrogen allein. Zugleich war kein großer Unterschied bezüglich des Brustkrebsrisikos durch unterschiedliche Östrogene, Gestagene oder ihre Darreichungsform feststellbar. (Quelle: *Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet* 2003; 362: 419-427.)

Reaktion des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Am 18. August 2003 ordnete das BfArM an, dass die Hersteller in ihren Produktinformationen Angaben zu den Risiken der Hormontherapie in den Wechseljahren aufnehmen müssen. Es empfiehlt weiter, die Hormontherapie nur noch bei ausgeprägten Wechseljahrsbeschwerden anzuwenden und die Behandlung so kurz und so niedrig wie möglich zu halten. Ärzte sollen ihren Patientinnen nur nach ausführlicher Aufklärung über die zu erwartenden schwerwiegenden Risiken die Hormone verordnen. Zur Vorbeugung vor Osteoporose (Knochenschwund) hält das BfArM das Nutzen-Risiko-Verhältnis für ungünstig und behält sich eine Indikationseinschränkung vor.

Reaktion der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Die AkdÄ veröffentlichte im September 2003 eine Empfehlung zur Hormontherapie in den Wechseljahren und bewertet die Indikationen vor allem aufgrund der Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien und den dabei nachgewiesenen Nutzen und Risiken neu. Die AkdÄ hält den Einsatz von Östrogen- beziehungsweise Östrogen-Gestagen-Präparaten nur noch im Individualfall bei gesicherter Indikation für vertretbar, etwa, wenn starke klimakterische Beschwerden auftreten, und nach einer ausführlichen Nutzen-Risikoabwägung, wobei die zu beratende Frau miteinbezogen werden muss.