

Arzneimittel- analysen

Judith Günther
Anette Zawinell

Hormontherapie in der Postmenopause

Analyse der Arzneimittelverordnungen und Empfehlungen für die Patientin

Wido Wissenschaftliches
Institut der AOK

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung..... | 3 |
| 2 | Verordnungsentwicklung..... | 4 |
| 2.1 | Deutschland..... | 4 |
| 2.2 | Die Regionen Deutschlands im Vergleich..... | 8 |
| 2.3 | Trend zu niedriger Dosierung?..... | 10 |
| 3 | Bewertung der Hormonpräparate..... | 11 |
| 4 | „Hormonersatztherapie“: Medikamentöse Alternativen | 14 |
| 5 | Fazit..... | 17 |
| 6 | Kernaussagen | 18 |
| 7 | Empfehlung für Patientinnen | 19 |
| 7.1 | Tipps bei medikamentöser Therapie..... | 19 |
| 7.2 | Tipps für nicht medikamentöse Maßnahmen | 20 |
| 7.2.1 | Kurzfassung..... | 20 |
| 7.2.2 | Empfehlung des Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung..... | 21 |
| 8 | Wandel der Gebrauchsinformationen | 22 |
| 8.1 | Indikationstexte aus der Gebrauchsinformation..... | 22 |
| 8.2 | Indikationstexte aus der Fachinformation | 23 |
| 9 | Glossar | 24 |
| 10 | Autorinnen..... | 27 |

1 Einleitung

Lange Zeit war die Hormontherapie für Frauen in den Wechseljahren medizinischer Standard. Betroffene Frauen und ihre behandelnden Ärzte nutzten zum einen die lindernde Wirkung der Hormone auf die „klassischen“ Wechseljahrsbeschwerden, wie Hitzewallungen oder Schweißausbrüche. Zum anderen glaubten sie viele Jahre, mit der Gabe von Hormonen nach der Menopause (letzte Regelblutung) verschiedene Erkrankungen des fortgeschrittenen Alters, wie beispielsweise koronare Herzkrankheiten und altersbedingte Hirnleistungsstörungen, verhindern oder zumindest hinauszögern zu können. Günstige Wirkungen erhoffte man sich zudem auch bei Depressionen, Schlafstörungen, Harninkontinenz, Hautalterung und bei altersbedingter Abnahme der Libido. Vor allem in Beobachtungsstudien wurden diese positiven Effekte einer Hormonsubstitution auch beschrieben. Daten aus randomisierten Langzeitstudien, die deutlich weniger fehleranfällig sind als Daten aus Beobachtungsstudien und daher überhaupt erst eine glaubwürdige Abschätzung von Nutzen und Risiken der Hormontherapie ermöglichen können, lagen aber nicht vor.

Somit setzte sich bei den Ärzten – geprägt durch die in sich konsistenten Ergebnisse der Beobachtungsstudien und neuer Grundlagenerkenntnisse aus der Hormonforschung – die Lehrmeinung durch, alle Frauen würden von einer langjährigen Östrogensubstitution profitieren. In dieser Zeit prägte sich auch der Begriff der postmenopausalen Hormonersatztherapie, der die allgemeine Ansicht eines pathologischen (krankhaften) Abfalls der Hormonspiegel bei der Frau in den Wechseljahren verdeutlichen sollte: Ein eigentlich natürlicher Lebensabschnitt einer Frau, nämlich das Ausbleiben der Regel und die damit verbundene hormonelle Umstellung des weiblichen Körpers, wurde in einen Krankheitszustand einer „Hormonmangel-Erkrankung“ umgedeutet. Die Folge: Die hormonellen Veränderungen sollten durch die Gabe von Hormonhaltigen Präparaten abgefangen werden und mit ihnen die mit dem Klimakterium und dem steigenden Alter einer Frau verbundenen Erkrankungen.

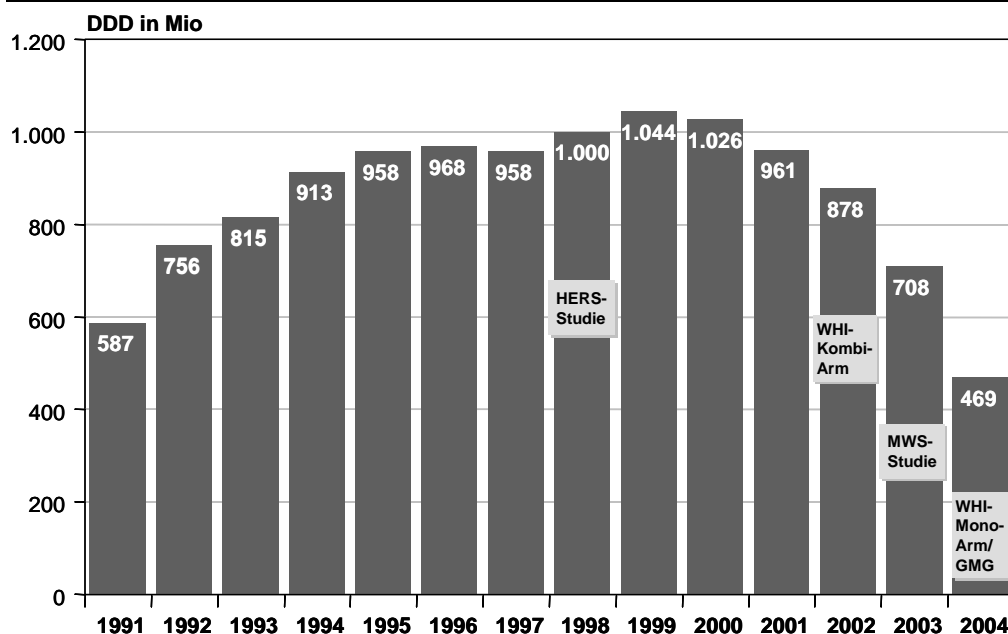
2 Verordnungsentwicklung

2.1 Deutschland

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 1.044 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.

Abbildung 1

Die Anzahl der verordneten Tagesdosen von Hormonpräparaten an GKV-Versicherte Frauen geht zurück



Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO)

Inzwischen hat sich die Zahl der verordneten Tagesdosen im Jahr 2004 auf rund 469 Millionen verringert. Und zwar aus folgendem Grund: Der Nutzen einer Hormontherapie zur Prävention von koronaren Herzerkrankungen konnte in großen randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studien nicht belegt werden, stattdessen zeigten sich zahlreiche Risiken. Seither mahnen Experten die immer noch breite Anwendung von Hormonpräparaten an und fordern eine kritische Betrachtung von Nutzen und zu erwartenden Risiken

einer Hormontherapie für die einzelne Patientin. Darüber hinaus wird nun zunehmend auch der „therapeutische Ansatz“ gegenüber der postmenopausalen Frau bemängelt. Dies macht sich auch in der Abkehr vom ursprünglichen Begriff einer „postmenopausalen Hormonersatztherapie“ bemerkbar. Es wurde vorgeschlagen in Zukunft von der „Hormontherapie in der Postmenopause“ zu sprechen.

1998 dämpfte die erste Langzeitstudie zur Hormonsubstitution, die so genannte HERS Studie, die Begeisterung für die bis dahin propagierte Hormontherapie. Diese Studie wurde an Frauen, die bereits einen Herzinfarkt erlitten hatten oder bereits andere Schäden an den Herzkranzgefäßen aufwiesen, mit der Hoffnung durchgeführt, dass ein Fortschreiten der Erkrankung (Sekundärprävention) durch die Hormongabe vermieden werden können. Die Auswertung von HERS zeigte aber, dass Sexualhormone nach den Wechseljahren zur Sekundärprävention koronarer Herzerkrankungen im Vergleich zu einem Scheinmedikament (Placebo) keinen Effekt haben. Im Gegenteil: Zu Beginn der Therapie war eine Zunahme der Herzerkrankungen zu beobachten, die ja eigentlich verhindert werden sollten. Zudem wurden die unter Hormonbehandlung typischen unerwünschten Wirkungen beobachtet: So erhöhte sich die Rate an thromboembolischen Ereignissen (z.B. tiefe Beinvenenthrombose) und die Rate an Gallenwegserkrankungen deutlich.

Auswirkungen dieser in der Fachwelt anerkannten Studie auf das Verordnungsverhalten in Deutschland ließen sich jedoch erst zwei Jahre später erkennen: Nachdem die Hormonverordnungen im Jahr 1999 einen Höchstwert erreichten, nahm die Zahl der verordneten Tagesdosen erstmals im Jahr 2000 geringfügig ab.

Und dann kam der Sommer 2002: Zu diesem Zeitpunkt wurde der erste Arm der weltweit umfangreichsten Studie zur postmenopausalen Hormontherapie, der WHI-Studie (Women's Health Initiative Study), der sich mit der Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie beschäftigte, nach durchschnittlich 5 Jahren Laufzeit vorzeitig beendet. Der 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.

Auch die im August 2003 publizierte britische „One Million Women“-Studie – eine Beobachtungsstudie an über 1 Million Frauen zwischen 50 und 64 Jahren, die nach einer Nachbeobachtungszeit von 2,6 Jahren mehr als 9.000 Brustkrebsdiagnosen auswertete – bestätigte ein erhöhtes Brustkrebsrisiko für die Östrogen-Gestagen-Kombinationsbehandlung und ergab auch für Östrogenmonotherapien ein erhöhtes Brustkrebsrisiko.

Im Februar 2004 wurde der zweite Arm der WHI-Studie, der sich mit der Östrogenmonotherapie befasste, wegen eines deutlich erhöhten Schlaganfallri-

sikos der Hormonanwenderinnen vorzeitig abgebrochen. Anders als unter der Kombinationsbehandlung wurde zwar kein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte festgestellt. Es konnte aber auch kein Schutz vor Herzinfarkten nachgewiesen werden, so dass die Risiko-Nutzen-Bilanz auch in dieser Studie negativ ausfiel.

Diesen Erkenntnissen kommt aufgrund der breiten Anwendung der Hormontherapie eine besondere Bedeutung zu, insbesondere da eine postmenopausale Hormontherapie in erster Linie ansonsten gesunden Frauen verabreicht wird. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) reagierten deutlich auf die neuen Studienergebnisse: Das BfArM sowie die erste evidenzbasierte deutschsprachige Leitlinie zur Hormonbehandlung im Klimakterium der AkdÄ schränkten die Hormontherapie auf eine im Einzelfall zu prüfende kurze und niedrig dosierte Anwendung bei ausgeprägten Wechseljahrsbeschwerden ein. Zusätzlich wurden die Hersteller dazu verpflichtet, die Fachinformationen den neuen Erkenntnissen anzupassen. Als Indikation für eine Hormontherapie gilt seither: Die Behandlung von Wechseljahrsbeschwerden, wenn sie die Lebensqualität beeinflussen und der Nutzen die Risiken übersteigt, sowie die Prävention (Vorbeugung) einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko (Risiko für Knochenbrüche), die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen, zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.

Auch Ärzte und Patientinnen reagieren auf die neuen Erkenntnisse zur Hormontherapie nach den Wechseljahren: Inzwischen gehen die Verordnungszahlen zurück. Die Menge der verordneten Tagesdosen lag im Jahr 2004 knapp vierunddreißig Prozent unter dem Vorjahreswert. Betrachtet man den gesamten Zeitraum nach Erscheinen der WHI-Studie, fällt der Rückgang von nahezu 50 % sogar noch stärker aus. Doch es fallen auch Ungereimtheiten auf:

Die nach Altersgruppen differenzierte Analyse der Östrogen-Gestagen-, der Tibolon- und der Östrogen-Monopräparate in den Jahren 2003 und 2004 zeigt, dass zirka 56 bzw. 55 Prozent der Tagesdosen an Frauen verordnet werden, die zwischen 40 und 59 Jahre alt sind. Rund 3 Prozent der Tagesdosen werden in den beiden Jahren Frauen verschrieben, die unter 40 Jahre alt sind. Auffällig ist aber, dass im Jahr 2004 ungefähr 42 Prozent der Hormonpräparate über 60-jährige Frauen erhalten. In diesem Alter kann nicht mehr von akuten Hitzewallungen und Schweißausbrüchen ausgegangen werden, die eine kurzzeitige Anwendung von Hormonpräparaten rechtfertigen würde. Bedenkt man, dass das mittlere Menopausenalter in Europa zwischen 50 und 52 Jahren liegt, dass Hormone nur noch bei belastenden Wechseljahrsbeschwerden eingesetzt werden sollen, und dass auch das Nutzen-Risiko-Profil bei der Osteoporoseprophylaxe (Vorsorge gegen Knochenschwund) in der Regel negativ ausfällt, kann man über die Berechtigung für eine Verordnung von nahezu 200 Millionen Tagesdosen an über 60-

von nahezu 200 Millionen Tagesdosen an über 60-jährige Patientinnen nur mutmaßen. Gerade in dieser Altersgruppe wäre eigentlich ein stärkerer Rückgang der Hormonverordnungen zu erwarten. Die Analyse der Veränderungsraten bei GKV-versicherten Frauen zeigt jedoch keinen nennenswert höheren Rückgang bei älteren Patientinnen.

Tabelle 1

Rückgang der Hormonverordnungen bei den unter/über 60jährigen Frauen 2003/2004

| Alter der Frau | Tagesdosen in Mio. 2003 | Tagesdosen in Mio. 2004 | Anteil in % 2003 | Anteil in % 2004 | Rückgang 2004/2003 |
|----------------|-------------------------|-------------------------|------------------|------------------|--------------------|
| bis 39 | 17.2 | 13.4 | 2,4% | 2,9% | -22,4% |
| 40 bis 59 | 397.3 | 257.1 | 56,1% | 54,9% | -35,3% |
| 60 und älter | 293.2 | 198.0 | 41,4% | 42,3% | -32,5% |
| Alle Frauen | 707.7 | 468.5 | 100,0% | 100,0% | -33,8% |

Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)

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

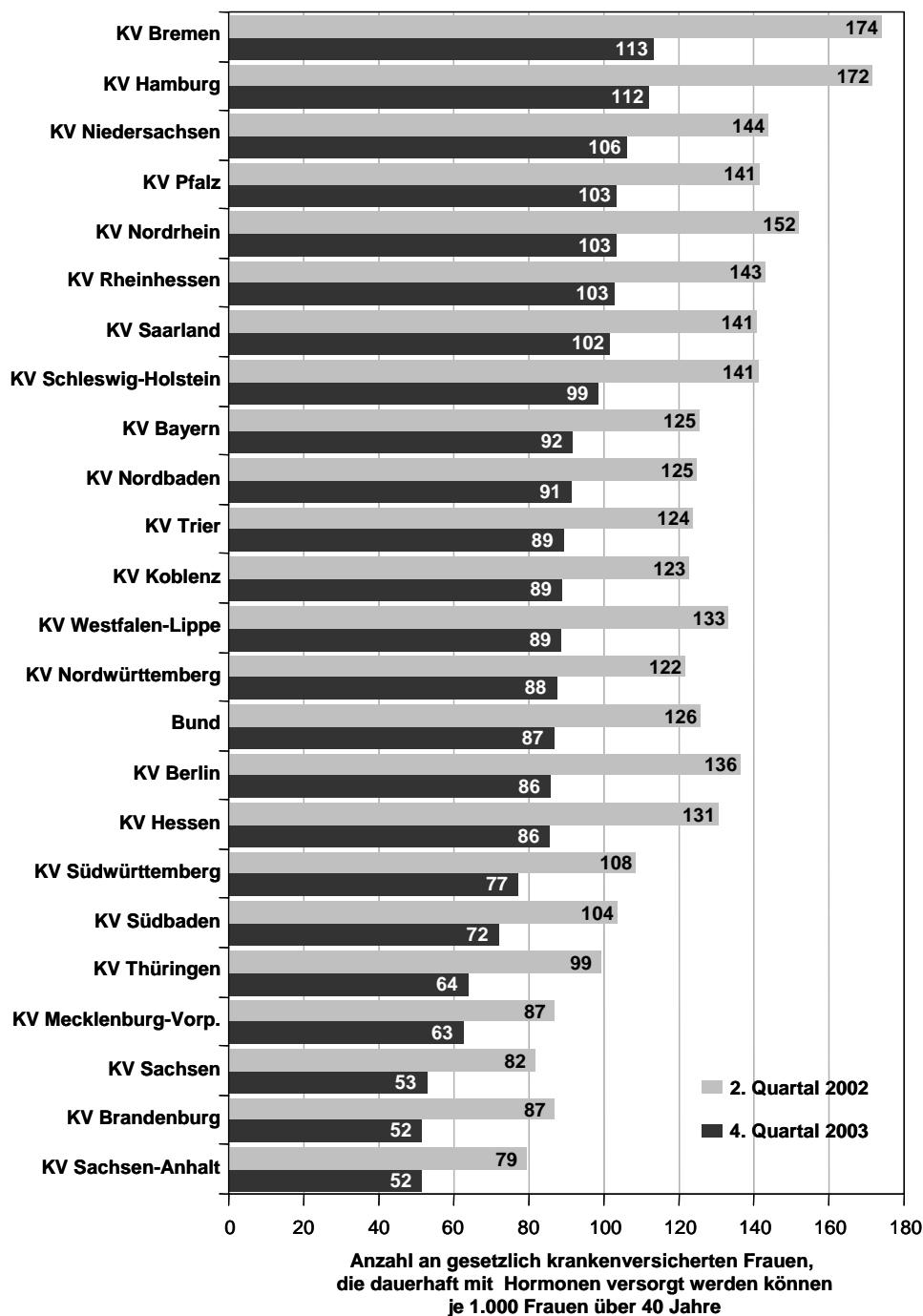
Und was würde dies bei einer Übertragung der Ergebnisse der „One Million Women“ Study auf deutsche Verhältnisse bedeuten? Im Jahr 2002 erhielten hier zu Lande 1,3 Millionen Frauen, die älter als 50 Jahre waren und eine dauerhafte Östrogen-Gestagen-Therapie. Würde man davon ausgehen, dass diese Patientinnen 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 Hormonkombinationen einnehmen.

2.2 Die Regionen Deutschlands im Vergleich

Im internationalen Vergleich reagiert Deutschland zögerlich auf die aktuellen Erkenntnisse: Während in Amerika die Hormonverordnungen im 4. Quartal des Jahres 2003 im Vergleich zum 2. Quartal 2002 – dem Quartal vor Veröffentlichung der WHI-Ergebnisse – um rund 43 Prozent zurückgingen, sank im gleichen Zeitraum die Zahl der Verschreibungen in Deutschland zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung lediglich um 30 Prozent. Außerdem fällt auf, dass sich die Hormonverordnungen regional sehr unterschiedlich verteilen: So wurden im 4. Quartal 2003 in Bremen mehr als doppelt so häufig Frauen mit Östrogenpräparaten versorgt wie in Sachsen-Anhalt. Insgesamt war die Wahrscheinlichkeit für gesetzlich versicherte Frauen, mit Hormonen behandelt zu werden, im Norden am höchsten, während im Osten die wenigsten gesetzlich versicherten Frauen eine Hormontherapie erhielten. Die Reaktionen auf die WHI-Studie reichen – vergleicht man das 2. Quartal 2002 mit dem 4. Quartal 2003 – von einem 26-prozentigen Verordnungsrückgang in Niedersachsen bis zu einer 40-prozentigen Abnahme in Brandenburg.

Abbildung 2

Regionaler Vergleich der Hormonverordnungen – Im Norden erhalten die Frauen mehr Tagesdosen an Hormonen als im Süden.



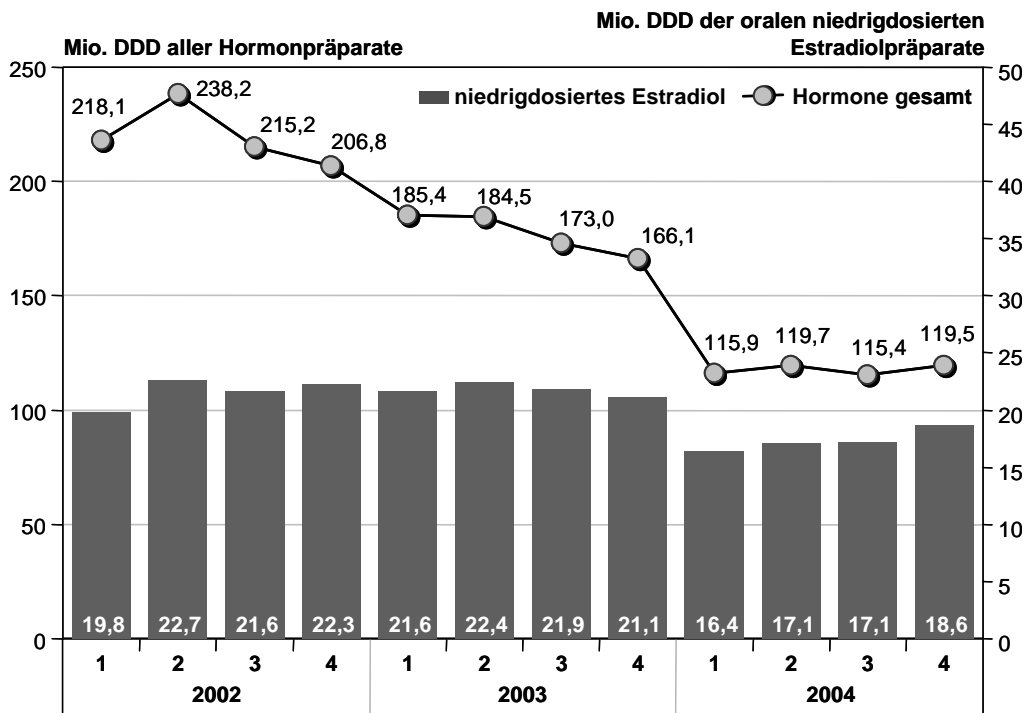
Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)

2.3 Trend zu niedriger Dosierung?

Eine tiefer gehende Verordnungsanalyse seit 2002 zeigt, dass in Deutschland ein Trend hin zur „Mehr“-Verordnung von niedrig dosierten Östrogenpräparaten zu beobachten ist. Während die Verordnungen aller Hormonpräparate nach Publikation der WHI-Studie kontinuierlich abnahmen und in den letzten Quartalen 2004 nahezu stagnierten, ist der Verordnungsrückgang bei den niedrig dosierten Estradiolpräparaten deutlich schwächer ausgeprägt. Im Verlauf des Jahres 2004 stieg die Anzahl der verordneten Tagesdosen niedrig dosierter Darreichungsformen sogar wieder an. Diese Entwicklung lässt sich durch die derzeitigen Empfehlungen erklären, Hormone – wenn sie denn bei belastenden Wechseljahrsbeschwerden indiziert sind - in möglichst niedriger Dosierung für möglichst kurze Zeit zu verordnen. Inwieweit jedoch auch die Empfehlung umgesetzt wird, Hormone nur kurzfristig einzusetzen, lässt sich durch diese Verordnungsanalyse nicht ermitteln. Noch ist nicht ausreichend untersucht, inwieweit durch eine einfache Dosisreduktion eine Hormontherapie sicherer wird.

Abbildung 3

Der Rückgang niedrig dosierter Estradiolpräparate ist deutlich schwächer ausgeprägt.



Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO)

3 Bewertung der Hormonpräparate

Die Haltung der Stiftung Warentest zur postmenopausalen Hormonbehandlung war bereits zu Beginn des Jahres 2000 geprägt von kritischer Zurückhaltung: Schon damals wurde darauf hingewiesen, dass für die in Regenbogenpresse oder anderweitigen Patientinneninformationen propagierte präventive Wirkung von Hormonpräparaten auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen keine belastbaren Belege verfügbar sind, dass eine Hormonbehandlung auch unerwünschte Wirkungen hat, zu denen neben den venösen Thrombosen auch Brustkrebs zählen kann, und dass eine Hormonbehandlung – so sie denn erforderlich ist – mit möglichst niedrigen Dosen erfolgen soll.

Nach den neuesten Erkenntnissen aus dem umfassenden Studienmaterial der Women's Health Initiative Study und der One Million Women Study bestätigen sich die damaligen Einschätzungen. So werden Hormontherapeutika zur Behandlung von Wechseljahrsbeschwerden nur noch empfohlen, wenn Frauen in den Wechseljahren unter stark beeinträchtigenden Beschwerden leiden und zudem kein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufweisen. Selbst dann sollen die Mittel in möglichst niedriger Dosierung und nur für einen kurzen, überschaubaren Zeitraum von 1-2 Jahren eingesetzt werden. Frauen mit Gebärmutter müssen Kombinationspräparate aus Östrogen- und Gestagenkomponente einnehmen, um das Risiko für einen Gebärmutter-schleimhautkrebs zu minimieren. Frauen ohne Gebärmutter sollten nur Östrogenmonotherapeutika einnehmen, da die Kombinationspräparate das Risiko erhöhen, einen Brustkrebs zu entwickeln. Estriol ist das Östrogen mit der geringsten Wirkstärke. Bei leichten Wechseljahrsbeschwerden kann die Behandlung mit diesem Wirkstoff als Tablette ausreichend sein. Reicht dies nicht aus können Tabletten, Pflaster und Gelzubereitungen mit Estradiol, Estradiolvalerat bzw. konjugierten Östrogenen in niedriger oder mittlerer Dosierung zum Einsatz kommen. Die Anwendung hochdosierter Zubereitungen, z.B. mit 1,25 mg konjugierten Östrogenen pro Tablette bzw. 4 mg Estradiol pro Tablette, wird in der Regel nicht empfohlen. Stehen hormonell bedingte Veränderungen der Scheidenhaut im Vordergrund kann mit topischen Estriolpräparaten symptomatisch therapiert werden.

Bei der Verwendung von Kombinationspräparaten sollte die betroffene Frau zudem auf die Zusammensetzung achten: Gegen die Verwendung von konjugierten Hormonen aus Stutenharn (z.B. in Presomen comp, Climopax, Climopax cyclo, aber auch in Monopräparaten wie Presomen und Climopax mono) erheben Tierschützer bereits seit Jahren vehement Einspruch. Diesen Wirkstoff kann man in großen Mengen nur gewinnen, wenn Stuten gezielt geschwängert werden. Die daraus resultierende große Anzahl von Fohlen braucht jedoch niemand, sie werden kurz nach der Geburt „beseitigt“- und

das, obwohl Stutenharn nicht die einzige Östrogenquelle darstellt. Die Art der Gestagenkomponente variiert je nach Präparat. Üblicherweise werden gut erprobte Gestagene (Standardgestagene) beigemischt (z.B. Levonorgestrel, Medroxyprogesteron, Norethisteron). Neuere Kombinationen enthalten aber auch weniger gebräuchliche Wirkstoffe als Gestagenkomponente wie Cyproteronazetat (z. B. in Climen) oder Dienogest (z. B. in Lafamme, Climodien) und Drospirenon (z. B. Angeliq). Cyproteronazetat kann Haarausfall und unreine sowie fettige Haut positiv beeinflussen, steht aber auch im Verdacht, die Leber schwerwiegend zu schädigen. Dienogest soll ebenfalls Hautunreinheiten positiv beeinflussen, zählt aber zu den neueren Gestagenen, für die das Risiko für die Entwicklung von venösen Thromboembolien im Vergleich zu Standardgestagenen noch nicht ausreichend untersucht ist. Drospirenon wirkt auch wasserausschwemmend und kann damit zu einer vermehrten Elektrolytausscheidung führen. Bei der Bewerbung dieses Mittels werden aber insbesondere seine Auswirkungen auf das Körpergewicht thematisiert: So soll das Mittel sich dadurch auszeichnen, dass unter der Behandlung keine Gewichtszunahme zu beobachten ist. Langfristige Auswirkungen dieser „Zusatz-eigenschaften“ auf das Herz-Kreislaufsystem sind nicht ausreichend untersucht, Fälle von Thromboembolien bereits beschrieben. Da geeignete Gestagene zur Verfügung stehen, werden die genannten Gestagenkomponenten zur Behandlung belastender Wechseljahrsbeschwerden nur als mit Einschränkung (Dienogest, Drospirenon) oder wenig geeignet (Cyproteronazetat) betrachtet.

Tibolon ist ein synthetisches Hormon, welches im weiblichen Organismus östrogene, gestagene und androgene Wirkungen entfaltet. Aufgrund der östrogenen Komponente werden Wechseljahrsbeschwerden positiv beeinflusst, die gestagene Wirkkomponente soll das Wachstum der Gebärmutter-schleimhaut verhindern. Wird dieser Wirkstoff eingesetzt, ist bisher eine Beimischung von Gestagen daher nicht notwendig. Aber auch die Einnahme von Tibolon birgt Gefahren: Nach den Ergebnissen der One Million Women Study steigt auch unter Tibolon das Risiko an, Brustkrebs zu entwickeln. Darüber hinaus fehlen – im Gegensatz zu Östrogenmonopräparaten oder Kombinationsmitteln aus Östrogenen und Gestagenen – für Tibolon Langzeituntersuchungen, um auch für diesen Wirkstoff das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Thrombosen, Herzinfarkt und Schlaganfall sowie seine Auswirkungen auf die Gebärmutter-schleimhaut sicher abschätzen zu können. Neue Daten aus der „One Million Women Study“ zeigen aber, dass auch unter Tibolon – ähnlich wie unter Östrogenmonotherapie – bei Frauen mit Gebärmutter das Risiko für ein Endometriumkarzinom (Gebärmutterkrebs) im Vergleich zu Frauen, die niemals Hormone eingenommen haben, ansteigen kann. Diese Risikoerhöhung zeigte sich bei Frauen aller Gewichtsklassen, war aber besonders bei schlanken Frauen ausgeprägt. Ob zur Vermeidung eines erhöhten Endometriumkarzinomrisikos unter Tibolon zukünftig eine Gestagenbeimischung erforderlich ist, müssen klinische Studien zeigen. Aufgrund dieser Wissenslücken

cke gilt der Einsatz von Tibolon auch für kurze Zeit (1-2 Jahre) nur als mit Einschränkung geeignet zur Behandlung von Wechseljahrsbeschwerden bei Frauen, die mindestens ein Jahr keine Blutung mehr hatten.

4 „Hormonersatztherapie“: Medikamentöse Alternativen

Seit Veröffentlichung der Ergebnisse der WHI-Studie sind sowohl die Anwenderinnen von Hormonpräparaten wie auch die behandelnden Ärzte aufgrund der Risiken einer Hormontherapie verunsichert. Stehen sichere Alternative zu einer Hormonbehandlung zur Verfügung?

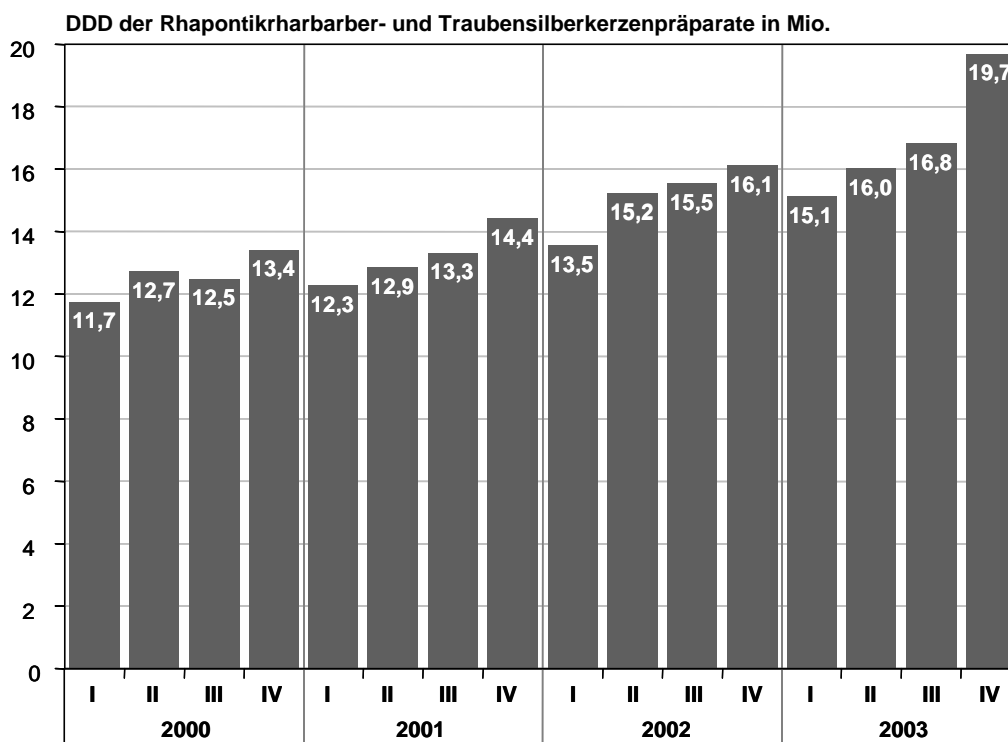
Mittel mit Pflanzenextrakten aus Rhapontikrharbarer wie auch Traubensilberkerze gelten als pflanzliche Alternative für die Behandlung von Beschwerden in den Wechseljahren. Rhapontikrharbarberwurzelextrakt enthält neben abführend wirkenden Verbindungen eine östrogenartig wirkende Substanz mit dem Namen Rhaponticin. Diese Substanz zählt zur Wirkstoffgruppe der Stilbene, welche als potentiell krebserregend und erbgutverändernd gelten. Studien, die die therapeutische Wirksamkeit von Rhapontikrharbarber bei Wechseljahrsbeschwerden belegen und seine Verträglichkeit insbesondere bzgl. Brust- und Gebärmuttergewebe nachweisen, fehlen. Traubensilberkerzeextrakt soll Verbindungen enthalten, die einen positiven Einfluss auf die hormonelle Regulation im Klimakterium entfalten. Diese hormonähnlichen Wirkungen sollen – zumindest nach der derzeitigen Datenlage – vor allem im Zentralnervensystem und in den Knochen stattfinden. Ob sich unter Daueranwendung auch Veränderungen in der Gebärmutterschleimhaut oder den Brustzellen einstellen, ist derzeit jedoch nicht geklärt, da Langzeituntersuchungen fehlen. Diese Wissenslücke wiegt schwer, da die Mittel über mehrere Monate oder Jahre eingenommen werden sollen, im Gegensatz zur Hormontherapie aber die damit verbundenen Risiken nicht ausreichend abgeschätzt werden können. Da für beide Pflanz Zubereitungen kein ausreichendes Datenmaterial vorliegt, welches die therapeutische Wirksamkeit bei der Behandlung von Wechseljahrsbeschwerden zeigt und die Verträglichkeit bei Dauermedikation sicher nachweist, gelten Extrakte aus Traubensilberkerze oder Rhapontikrharbarber als wenig geeignet.

Die Verordnungsrückgänge bei den Hormonpräparaten gehen zeitgleich mit einer Steigerung bei den pflanzlichen Mitteln einher. Obwohl die Mittel bisher nicht ausreichend getestet wurden und das Risiko einer Dauerbehandlung mit Extrakten aus Traubensilberkerze oder Rhapontikrharbarber nicht abschätzbar ist, wurden im Jahr 2001 fünf Prozent mehr Tagesdosen als im Vorjahr verordnet. Noch deutlicher ist der Anstieg der Präparate 2002 und 2003 mit Verordnungszuwächsen von 14 bzw. 12 Prozent. Seit dem Jahr 2004 dürfen rezeptfreie Mittel – bis auf wenige Ausnahmen - nicht mehr zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden. Bei der Behandlung von Wechseljahrsbeschwerden sind hiervon alle pflanzlichen Mittel betroffen. Daher geben die Verordnungszahlen nach 2003 nicht mehr den vollständigen Verbrauch von Mitteln gegen Wechseljahrsbeschwerden wieder. Aktuelle

Verkaufsdaten lassen jedoch nur leichte bis marginale Rückgänge bei Mitteln mit Traubensilberkerzeextrakt bzw. Rhapontikrharbarberextrakt erkennen, so dass davon ausgegangen werden muss, dass die Anzahl der Frauen, die diese Mittel einnehmen, in etwa gleich geblieben ist. Die Zahlen stimmen nachdenklich, wenn man sie mit den Verordnungszahlen anderer Arzneimittel vergleicht, deren Nutzen nicht ausreichend belegt ist. Arzneimittel ohne ausreichenden Nachweis für eine therapeutische Wirksamkeit wurden in den letzten Jahren deutlich weniger verordnet. 2002 lag der Rückgang bei diesen Mitteln durchschnittlich bei 8,1 Prozent und im Folgejahr sogar bei 11,4 Prozent.

Abbildung 4

Pflanzliche Präparate gegen Wechseljahrsbeschwerden zeigen einen deutlichen Verordnungszuwachs.



Quelle: Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO)

Als weitere Alternative für die Behandlung von klimakterischen Beschwerden werden Nahrungsergänzungsmittel angeboten, etwa mit Bezeichnungen wie „Für die Wechseljahre“ oder „zur Unterstützung der Knochengesundheit“. Diese Mittel enthalten in der Regel neben Mineralstoffen und Vitaminen so genannte Phytoöstrogene, an erster Stelle Sojaextrakt. Für Sojaextrakt liegen zwar klinische Studien vor, jedoch beschreiben diese in der Regel nur kurze Behandlungszeiträume und kommen zu divergierenden Ergebnissen bzgl. der

therapeutischen Wirksamkeit bei Wechseljahrsbeschwerden. Für ihre Wirkung auf den Knochen liegen lediglich Studien vor, die eine Verdichtung des Knochens nachweisen, nicht aber einer Verminderung von Knochenbrüchen, dem eigentlichen Behandlungsziel. Auch für Soja fehlen bisher ausreichende Langzeituntersuchungen, die die Sicherheit einer Dauereinnahme in Hinblick auf Gebärmutter und Brust nachweisen. Erstmals beschreibt nun eine klinische Studie eine Risikoerhöhung für die Verdickung der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumhyperplasie) bei Frauen, deren letzte Periode zu Beginn der Studie 12 Monate zurücklag. Die Frauen wurden über 5 Jahre täglich mit Sojatabletten (150 mg Isoflavone) versorgt. Eine Endometriumhyperplasie gilt als Vorstufe für ein Endometriumkarzinom. In weiteren Studien muss daher geklärt werden, ob die Langzeiteinnahme von Phytoöstrogenen bei Frauen mit Gebärmutter das Risiko für einen Gebärmutter Schleimhautkrebs ansteigen lässt und daher – ähnlich wie bei natürlichen Östrogenen – zur Reduktion dieses Risikos generell die Beimischung eines Gestagens notwendig wird.

5 Fazit

Bei der Entscheidung „pro oder contra“ Hormontherapie muss neben der therapeutischen Wirksamkeit immer auch die Frage der Langzeitverträglichkeit diskutiert werden. Empfehlungen können nur dann ausgesprochen werden, wenn für beide Gebiete ausreichende Erkenntnisse vorhanden sind. Belastbare Daten liegen derzeit aber (leider) nur für die klassische Hormontherapie vor, nach denen lediglich eine Kurzzeitbehandlung belastender Wechseljahrsbeschwerden für 1-2 Jahre empfohlen werden kann. Phytotherapeutika können erst dann empfohlen werden, wenn die entscheidenden Fragen zur Verträglichkeit an Brust, Gebärmutter und bezüglich Herz-Kreislauf-Erkrankungen geklärt sind.

6 Kernaussagen

- Hormonanwendung nach den Wechseljahren geht mit Risiken einher: Das Risiko für thromboembolische Ereignisse wie Herzinfarkt, Schlaganfall und Venenthrombose sowie für Brustkrebs steigt an.
- Eine Hormontherapie ist bei belastenden Wechseljahrsbeschwerden angezeigt. Die Anwendung soll möglichst kurz erfolgen. Zur Vorbeugung des Knochenschwundes sind Hormone nur als Reservemedikament anzusehen.
- Obwohl auch in Deutschland die Verordnungszahlen der postmenopausalen Hormonpräparate zurückgehen, wird die Behandlung häufig trotzdem nicht nach dem neuesten Erkenntnisstand durchgeführt. So gehen noch 2 von 5 verschriebenen Tagesdosen an Frauen über 60 Jahre, bei denen nicht mehr von akuten Hitzewallungen ausgegangen werden kann.
- In Deutschland herrschen große regionale Unterschiede, die therapeutisch nicht erklärbar sind.
- Bei den Kombinationspräparaten gibt es Qualitätsunterschiede. Zur Kurzzeitbehandlung sind Kombinationen mit gut erprobten Gestagenen vorzuziehen. Mit Einschränkung geeignet sind neuere Gestagene mit zweifelhaftem Zusatznutzen und unklaren Risiken bei Daueranwendung.
- Auch pflanzliche Präparate gegen Wechseljahrsbeschwerden sind im Hinblick auf ihre Verträglichkeit bei Daueranwendung nicht ausreichend untersucht.

7 Empfehlung für Patientinnen

7.1 Tipps bei medikamentöser Therapie

- Die in der Packungsbeilage genannten Anwendungsgebiete sollten mit Ihren Beschwerden übereinstimmen. Sprechen Sie Ihren Arzt darauf an, wenn dies nicht der Fall ist.
- Finden Sie zusammen mit Ihrem Arzt die niedrigste noch wirksame Dosierung gegen Ihre Beschwerden heraus.
- Eine Hormontherapie sollte so kurz wie möglich durchgeführt werden. Rechnen Sie eher in Monaten als in Jahren.
- Mindestens einmal im Jahr sollten Sie mit Ihrem Arzt prüfen ob die Hormonbehandlung noch eine geeignete Therapie für Sie ist.
- Bei der Einnahme von Östrogen-Gestagen Präparaten sollten Sie gut erprobte Gestagene (Standardgestagene, z.B. Levonorgestrel, Medroxyprogesteron, Norethisteron) bevorzugen.
- Auch pflanzliche Präparate gegen Wechseljahrsbeschwerden sind nicht ausreichend untersucht und sollten daher nicht als Dauerbehandlung eingenommen werden.
- Informieren Sie Ihren Arzt über Vorerkrankungen wie Leberschäden, Thrombosen und Tumore in der Brust oder Gebärmutter.

7.2 Tipps für nicht medikamentöse Maßnahmen

7.2.1 Kurzfassung

- Ausdauersport kann die Wechseljahrsbeschwerden mildern. Dazu gehört Walking, Jogging, Schwimmen, und Skilanglauf.
- Entspannungsmethoden wie Yoga oder autogenes Training helfen, Stresssituationen besser zu meistern.
- Sie sollten auf eine gesunde und ausgewogene Ernährung achten. Alkohol und Kaffee aber auch Nikotin und Zucker können Hitzewallungen verstärken.
- Regelmäßige Kaltwasseranwendungen oder Saunagänge können unterstützen.
- Ein regelmäßiges Beckenbodentraining strafft die Muskulatur im Unterleib und kann das Risiko für Inkontinenz und Gebärmuttersenkung verringern.

7.2.2 Empfehlung des Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

Hitzewallungen und Schwitzen

- Kleiden Sie sich entsprechend – tragen Sie lieber zwei dünne Kleidungsstücke (aus Naturfasern) übereinander, um jederzeit eines ausziehen zu können.
- Essen Sie leicht verdauliche Speisen (viel Obst, Salate, Gemüse).
- Meiden Sie stark gewürztes Essen.
- Schränken Sie den Genuss von Kaffee, schwarzem Tee und Alkohol ein, besonders am Abend.
- Versuchen Sie, Ihr Normalgewicht zu halten oder zu erreichen.
- Schlafen Sie in kühlen Räumen, am besten unter Baumwoll-Bettwäsche.

Veränderungen der Stimmungslage/ Schlafstörungen

- Halten Sie sich körperlich fit. Spaziergänge und Bewegung im Freien können die Stimmung heben.
- Nehmen Sie sich Auszeiten zum Entspannen; planen Sie diese fest in Ihren Tagesablauf ein.
- Lernen Sie Entspannungsübungen (z.B. Autogenes Training, Progressive Muskelentspannung, Tai Chi, Yoga) und führen Sie diese regelmäßig durch.

Trockene Scheide

- Informieren Sie sich über hormonfreie oder lokal anzuwendende östrogenhaltige Gels oder Cremes.

Osteoporose

- Bewegen Sie sich möglichst viel, wenn möglich täglich. Auch gezieltes Training zum Muskelaufbau hilft.
- Achten Sie auf eine ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D in Ihrer normalen Ernährung.
- Besprechen Sie mit Ihren behandelnden Ärztinnen und Ärzten, ob eine Arzneimitteltherapie notwendig ist.

(http://www.bmgs.bund.de/deu/gra/publikationen/p_8.cfm)

8 Wandel der Gebrauchsinformationen

8.1 Indikationstexte aus der Gebrauchsinformation

| Alt: Gebrauchsinformation Stand 1993, ein Beispiel | Neu: Gebrauchsinformation Stand 2005, ein Beispiel |
|---|---|
| <p>Substitutionstherapie im Klimakterium (Wechseljahre) sowie nach Ovariectomie (operative Entfernung der Eierstöcke):</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Psychische und vegetative Symptome (Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schwindel, Schlafstörungen, nervöse Reizbarkeit, Kopfschmerzen) ➤ Somatisch-trophische Symptome (Rückbildungserscheinungen der Haut und der Schleimhäute (besonders im Bereich der Geschlechtsorgane) des unteren Harntraktes (Schrumpfung des Blasenschließmuskels- Harninkontinenz) ➤ Verstärkter Knochenabbau (Osteoporose) | <ul style="list-style-type: none"> ➤ „Zur Hormonersatzbehandlung (HRT) bei Beschwerden durch einen Mangel an dem weiblichen Geschlechtshormon Östrogen bei Frauen während und nach den Wechseljahren, d. h. nach der letzten Periodenblutung (Menopause). Eine HRT sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinflussen. Mindestens einmal im Jahr sollte der Arzt den Nutzen gegen die Risiken abschätzen.“ ➤ „Zur Vorbeugung einer Osteoporose (Knochenschwund) bei Frauen nach der letzten Periodenblutung, bei denen ein hohes Risiko für zukünftige Knochenbrüche besteht und die andere zu diesem Zweck angewendete Arzneimittel nicht vertragen haben oder nicht anwenden dürfen. Ihr Arzt sollte verfügbare Behandlungsmöglichkeiten mit Ihnen besprechen.“ |

8.2 Indikationstexte aus der Fachinformation

| Alt: Fachinformation Stand April 2002, ein Beispiel | Neu: Fachinformation Stand Juni 2004, ein Beispiel |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hormonersatztherapie (HRT) zur Behandlung von Symptomen aufgrund eines Östrogendefizits (klimakterisches Syndrom) bei Frauen während und nach der Menopause. ➤ Rückbildungserscheinungen der Harn- und Geschlechtsorgane. ➤ Prophylaxe eines durch Östrogenmangel bedingten Knochenmasseverlustes (Osteoporose) bei Frauen in und nach den Wechseljahren und/oder einem erhöhten Risiko für Östrogenmangel bedingte Knochenbrüche. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hormonsubstitutionstherapie bei Östrogenmangelsymptomen nach der Menopause. Eine HRT sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinflussen. Mindestens einmal im Jahr sollte eine sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abschätzung vorgenommen werden. ➤ Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimittel ausweisen. |

9 Glossar

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 Koronarisiko 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): Der erste 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.

Im Februar 2004 wurde auch der Östrogen-Monotherapiearm der Studie wegen eines erhöhten Schlaganfallrisikos vorzeitig beendet. In dem zweiten Studienarm beteiligten sich 10 793 Frauen ohne Gebärmutter. Bezogen auf 10 000 Frauen traten pro Jahr 6 Hüftbrüche weniger aber 12 Schlaganfälle mehr auf als unter Plazebo. Ein Schutz vor Herzinfarkten konnte auch hier nicht nachgewiesen werden. Im Widerspruch zum Östrogen-Gestagenteil wurde unter der Östrogentherapie eine geringere Anzahl an Brustkrebsfällen beobachtet. Dieses nicht signifikante Ergebnis ist jedoch am ehesten als zufällig zu interpretieren.

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. In der neuesten Auswertung berichtet die Women's Health Initiative über ein erhöhtes Risiko von Harnkontinenz sowohl unter der Östrogen-Gestagen- als auch unter der Östrogenmonotherapie der Studie. (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. JAMA 2005; 293: 935-948; Hendrix SL, Cochrane BB et al.: Effects of Estrogen with and Without Progestin)

„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 13. 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 die Dosierung so niedrig wie möglich zu halten. In seinem Bescheid an die Pharmazeutischen Unternehmer vom 06.05.2004 teilte das BfArM unter anderem mit, dass diese Einschränkungen in den Fachinformationen aufgenommen werden müssen und das Östrogen- und Östrogen-Gestagen-haltige Arzneimittel zur Prävention einer Osteoporose nur noch bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen verordnet werden dürfen.

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.

10 Autorinnen

- Dr. Judith Günther pharmafacts GmbH
Ludwigstr. 37
D - 79104 Freiburg
Telefon: +49 761-3836957
Fax: +49 761-3836958
Mail: jg@phacts.de
- Dr. Anette Zawinell Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO)
Kortrijker Straße 1
D - 53177 Bonn
Telefon: +49 228 843-563
Fax: +49 228 843-144
Mail: Anette.Zawinell@wido.bv.aok.de
web: www.wido.de