



ROBERT KOCH INSTITUT
Statistisches Bundesamt

Beiträge zur
Gesundheitsberichterstattung
des Bundes

Hormontherapie bei (post-)menopausalen Frauen in Deutschland 2007

*Studienergebnisse zu Nutzen,
Risiken und Versorgungsrealität*



Gesundheitsberichterstattung des Bundes

Beiträge zur
Gesundheitsberichterstattung
des Bundes

**Hormontherapie bei
(post-)menopausalen Frauen
in Deutschland 2007**

*Studienergebnisse zu Nutzen,
Risiken und Versorgungsrealität*

Inhaltsverzeichnis

1	Editorial	5
1.1	Was wissen wir wirklich?	5
1.2	Welche wichtigen Fragen sind offen?	9
2	Benefits and Risks of Estrogen/Estrogen-Progestin Therapies for Postmenopausal Women – Implications for Clinical Practice	13
2.1	Introduction	14
2.2	Trial Results and Consequences	14
2.3	Explanations for Trial Findings	15
2.4	Previous Subgroup Analyses of Clinical Trials	16
2.5	Recent Subgroup Analyses of Clinical Trials	16
2.6	Reconciling Clinical Trial Data with Other Data	19
2.7	Implications of Findings	20
2.8	Conclusions	20
3	Anwendungsprävalenz und Anwenderinnenprofile in Deutschland vor und nach WHI	23
3.1	Einleitung	23
3.2	Datenbasis und Methodik	23
3.3	Erhebungsinstrumente	24
3.4	Charakteristika der Studienpopulation	25
3.5	Ergebnisse	26
3.6	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	29
4	Gesundheitliche Lebensqualität und psychisches Befinden nach Absetzen der Hormontherapie in der Menopause	31
4.1	Hintergrund der Studie	31
4.2	Studienziel und Methoden	32
4.3	Primäre und sekundäre Outcomes der Studie	32
4.4	Studienpopulation	33
4.5	Untersuchungsmethoden	33
4.6	Stand der Rekrutierung und vorläufige Ergebnisse des Basis-Interviews	34
4.6.1	Stand der Rekrutierung	34
4.6.2	Vorläufige Ergebnisse des Erstinterviews vor Einnahme des Studienmedikaments	34
4.7	Schluss	35
5	Veränderungen in der Verordnung von Präparaten zur menopausalen Hormontherapie	37
5.1	Hintergrund und Fragestellung	37
5.2	Methode	37
5.3	Ergebnisse	38
5.4	bei Frauen mit oraler Hormontherapie	41
5.5	Inanspruchnahme	42
5.5.1	Anzahl von Verordnungen	42
5.5.2	Therapiedauer	43
5.5.3	Dosierung der Hormontherapie	44
5.6	Diskussion	44
5.7	Fazit	45

6	Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause	47
7	Risikokommunikation und Ergebnistransfer in der Praxis	49
7.1	Zusammenfassung	49
7.2	Methoden	49
7.3	Ergebnisse	49
7.4	Rahmenbedingungen in Deutschland	50
7.5	Beratungsangebote	53
7.6	Beratungskonzept	53
7.7	Ausblick	56
8	Sozio-kulturelle Aspekte der Menopause und der menopausalen Hormontherapie	57
8.1	Kultur und Menopause	57
8.2	Zur Studie	58
8.3	Information und Kenntnisstand zur Hormontherapie	59
8.4	Bedeutung der Publikation der WHI-Studie für den Umgang mit den Wechseljahren	60
8.5	Einflussfaktoren auf den Umgang mit Wechseljahressymptomen und Behandlung	61
8.6	Ernährung und Wechseljahressymptome	62
8.7	Zusammenfassung	63

1 Editorial

Dr. Christa Scheidt-Nave¹, Prof. Dr. Martina Dören²

¹ Robert Koch-Institut, Abt. Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung

² Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin
Klinisches Forschungszentrum Frauengesundheit

Was wissen wir wirklich?

Das vorliegende Heft ist einem wichtigen Thema der Präventivmedizin gewidmet. Millionen von Frauen in und nach den Wechseljahren nahmen seit den 1980er-Jahren des letzten Jahrhunderts Östrogen- oder Östrogen-Gestagen-Präparate ein, weil Daten aus der Grundlagenforschung und epidemiologischen Beobachtungsstudien ganz überwiegend einen Schutz vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen nahelegten [1]. Unter experimentellen Bedingungen (randomisiert, plazebo-kontrolliert, doppelte Verblindung) durchgeführte Interventionsstudien zeigten jedoch übereinstimmend ein ganz anderes Ergebnis. Die Heart and Estrogen/progestin Replacement (HERS)-Studie untersuchte die Wirksamkeit eines bestimmten Östrogen-Gestagen-Präparats bei Frauen im Alter von 44 bis 79 Jahren mit intaktem Uterus und bereits bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Eine Hormonbehandlung erwies sich im Hinblick auf den Schutz vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht günstiger als Plazebo. Im Gegenteil wurden unter der Hormontherapie, zumindest im ersten Jahr der Studie, mehr Herzinfarkte und tödliche koronare Ereignisse und über den gesamten Studienzeitraum von 5 Jahren insgesamt mehr tiefe Venenthrombosen beobachtet [2]. Wenige Jahre später zeigte auch die Women's Health Initiative (WHI)-Studie (WHI 2002), dass eine Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie (gleiches Medikament wie bei der HERS-Studie) bei 50- bis 79-jährigen Frauen ohne vorbestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht den erwünschten Erfolg brachte. Die auf 8,5 Jahre angelegte Studie wurde nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 5,2 Jahren vorzeitig abgebrochen, weil sich unter Hormontherapie im Vergleich zu Plazebo nicht nur ein signifikant höheres Risiko für Herzinfarkt und Koronartod, sondern auch für Brustkrebs abzeichnete. Darüber hinaus wurde in

der WHI-Studie der Effekt einer Hormontherapie auf zahlreiche weitere Krankheitsereignisse betrachtet. Bei Frauen unter Hormontherapie war im Vergleich zu Frauen, die Plazebo einnahmen, auch das Risiko für andere kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfälle, Lungenembolien) signifikant erhöht. Kein Unterschied zwischen den Gruppen wurde im Hinblick auf Gebärmutterkrebs und Gesamtmortalität beobachtet, und ein signifikant geringeres Risiko war bei Frauen unter Hormontherapie für hüftgelenksnahe Frakturen und Kolon-Karzinome zu beobachten. Eine zusammenfassende Risikoanalyse der gesundheitlichen Folgen belegte, dass die Hormontherapie insgesamt keinen Nutzen, sondern ein höheres Risiko für die betrachtete Gruppe von Frauen mit sich bringt und daher zur Prävention chronischer Erkrankungen nicht zu empfehlen ist [3]. Auch der zweite Arm der WHI-Studie zur Prüfung einer Östrogen-Monotherapie gegen Plazebo bei hysterektomierten Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren wurde wenig später nach einer Laufzeit von fast 7 Jahren vorzeitig abgebrochen [4]. In der Gruppe der Frauen unter Hormontherapie zeigten sich zwar für Herzinfarkt, Koronartod und Brustkrebs weniger Ereignisse als in der Plazebogruppe, jedoch waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Signifikant höher war unter Hormontherapie auch hier das Risiko für Schlaganfälle, während sich ein schützender Effekt auf den Knochen (hüftgelenksnahe Frakturen) bestätigte und kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Hinblick auf Lungenembolien und Kolon-Karzinome bestand. Die Gesamtbilanz der gesundheitlichen Auswirkungen ließ im Hinblick auf die genannten Krankheitsereignisse keinen Nutzen der Östrogen-Monotherapie erkennen [4]. Die Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM) war als große Interventionsstudie bei 50- bis 69-jährigen Frauen über eine Dauer von 10

Jahren angelegt, um die Langzeitwirkung einer Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie und einer Östrogen-Monotherapie (gleiche Medikamente wie bei den WHI-Studien) gegen Placebo auf kardiovaskuläre Ereignisse, osteoporotische Frakturen und Brustkrebs vergleichend zu prüfen. In Anbetracht der WHI-Studienergebnisse wurde WISDOM noch in der Rekrutierungsphase mit nur 11,9 Monaten durchschnittlicher Beobachtungszeit abgebrochen. Die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse weisen auch hier auf signifikant erhöhte Risiken für akute koronare Ereignisse und tiefe Venenthrombosen unter Behandlung mit sowohl Östrogen-Gestagen- als auch Östrogen-Therapie hin. Für osteoporotische Knochenbrüche, Schlaganfälle, Mamma-Karzinome und Gesamt-Mortalität bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen [5].

Insbesondere die ersten Ergebnisse der WHI-Studie im Juli 2002 [3] lösten in den USA eine unmittelbare öffentliche Diskussion aus, in deren Folge die Zahl der Verschreibungen innerhalb eines Jahres um 66% für Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate und 33% für Premarin (Östrogen-Monotherapeutikum) zurückgingen [6]. Auch in Deutschland führten diese Ergebnisse innerhalb von 1 bis 2 Jahren zu einschneidenden Veränderungen in der Empfehlung zur Anwendung der postmenopausalen Hormontherapie durch die wissenschaftlichen Fachgesellschaften [7, 8, 9] und zur Einschränkung der Indikation einer postmenopausalen Hormontherapie bei der Osteoporose-Prophylaxe durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [10]. Um mehr über die Auswirkungen der WHI-Studienergebnisse auf die Versorgungspraxis und den Umgang der betroffenen Frauen mit dem Thema Menopause und Hormontherapie zu erfahren, förderte das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen seines Förderungsschwerpunktes zu Nutzen und Risiken der menopausalen Hormontherapie, auch ein Berliner Verbundprojekt mit drei epidemiologischen Untersuchungen, die unter Koordination des Robert Koch-Institutes von vier Arbeitsgruppen durchgeführt wurden (Institut für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH, Berlin (IGES), Alice Salomon Fachhochschule für Sozialpädagogik und Sozialarbeit, Charité – Universitätsmedizin Berlin; Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,

Campus Virchow-Klinikum, Robert Koch-Institut, Abteilung Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Berlin). Die Ergebnisse dieser drei Vorhaben werden im Folgenden dargestellt und durch vier weitere aktuelle Beiträge ergänzt, die Einblick in wichtige versorgungsrelevante Aspekte und neue wissenschaftliche Entwicklungen zur postmenopausalen Hormontherapie vermitteln sollen. Alle hier veröffentlichten Beiträge wurden im vergangenen Jahr in Berlin im Rahmen eines gemeinsamen Abschluss-Symposiums (Hormontherapie bei (post-)menopausalen Frauen in Deutschland 2007 – Studienergebnisse zu Nutzen, Risiken und Versorgungsrealität) vorgestellt, das auch als ärztliche Fortbildung von der Ärztekammer Berlin zertifiziert wurde.

Die Ergebnisse aus den drei Teilprojekten sollten folgende Fragen beantworten:

1. Hat die jüngste Diskussion um Nutzen und Risiken der Hormontherapie nach Publikationen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus bedeutenden epidemiologischen Beobachtungsstudien und klinischen Studien die Frauen in Deutschland erreicht?
2. Reflektieren die beobachteten Veränderungen hinsichtlich Anwendungshäufigkeit und -muster der Hormontherapie und alternativer Präparate die aktuellen Empfehlungen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften, welche Konsequenzen ergeben sich daraus?
3. Lassen sich Untergruppen von Frauen identifizieren, die einer besonderen Beratung bedürfen? Lässt sich erkennen wo spezielle Informationsdefizite bestehen, um den Frauen eine informierte Mitentscheidung zu ermöglichen?

Die Verordnungprävalenz von menopausaler Hormontherapie war Gegenstand des Projektes aus dem IGES Institut für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH, Berlin (vgl. Kap. 5). Datenbasis waren Details zu Verordnungen von 39.000 Frauen (gerundet) im Alter von mindestens 40 Jahren, die bei der Gmündener Ersatzkasse (GEK) in den Jahren 2000 bis 2005 versichert waren. Die Auswertungen zeigen, dass Verordnungen insgesamt rückläufig sind, wie in anderen Ländern auch. Orale Östrogene bzw. Östrogen-Gelbkörperhormonpräparate machen etwa 70% aller

Verordnungen aus. Bei Frauen im Alter von über 45 Jahren ist ein Rückgang aller Verordnungen um etwa ein Drittel zu verzeichnen, Kombinationspräparate sind davon mehr betroffen als Östrogen-Monopräparate. Die Zahl an Neuverordnungen, im Kontext der medialen Aufmerksamkeit der WHI-Studie betrachtet, ging um etwa zwei Drittel zurück. Kaum Veränderungen sind hinsichtlich individueller Therapiedauer und Dosierung zu verzeichnen.

Die Analyse bundesweiter Gesundheitssurveys des Robert Koch-Institutes (vgl. Kap. 3) zeigt, dass nicht nur die Häufigkeit einer (post)menopausalen Hormontherapie bei Frauen im Alter von 40 bis 79 Jahren im Zeitraum von 1998 zu 2004 zurückgegangen ist, sondern sich auch die Charakteristika der anwendenden Frauen verändert haben. Datenbasis waren voneinander unabhängige Stichprobenuntersuchungen 40- bis 79-jähriger Frauen, die im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (n=2248) und des telefonischen Gesundheitssurveys 2004 (n=2215) vor bzw. nach der Veröffentlichung der WHI-Studie durchgeführt wurden. Innerhalb von 6 Jahren verminderte sich die Prävalenz von Hormontherapie um 40,2% von 16,9% im Jahre 1998 auf 10,1% im Jahre 2004. Der Rückgang der Hormontherapie war insbesondere in den Untergruppen von Frauen deutlich, die 1998 besonders häufig Hormonpräparate einnahmen: Frauen in den alten Bundesländern, Frauen mit hohem Sozialstatus und Frauen mit insgesamt günstigerem kardiovaskulären Risikoprofil. Insbesondere ein höherer Sozialstatus war 1998 signifikant und positiv mit einer menopausalen Hormonanwendung korreliert, wohingegen im 2. Survey kein signifikanter Zusammenhang mehr nachzuweisen war. Die Daten legen nahe, dass soziodemografische Variablen die Indikationsstellungen zur Hormonbehandlung und Motivationen zur Anwendung beeinflussen. Inwieweit dies auf unterschiedliche Information der betroffenen Frauen oder unterschiedliche Gründe für die Anwendung einer menopausalen Hormontherapie zurückgeht (z. B. aufgrund höherer Hysterektomieprävalenz bei Frauen mit niedrigerem sozioökonomischen Status im Vergleich zu denen mit höherem Status) konnte in dieser Studie nicht geklärt werden, da entsprechende Daten in bisherigen Gesundheitssurveys nicht erhoben wurden. Die Ergebnisse aus

Deutschland sind kürzlich in einer internationalen Arbeit vorgestellt worden [11].

Der gemeinsame Beitrag der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Charité und der Alice Salomon Fachhochschule, Berlin (vgl. Kap. 8) stellt eine Pilotstudie zu sozio-kulturellen Aspekten der Wechseljahre und der Hormontherapie vor. In diesem Projekt wird verdeutlicht, dass jedes Behandlungskonzept in einem gesellschaftlichen Rahmen stattfindet; dies ist eigentlich keine neue Erkenntnis einer culture based medicine, wird aber selten explizit bei Forschungsvorhaben in der meistens naturwissenschaftlich ausgerichteten Humanmedizin bedacht. Die Gruppe zeigt, welche Unterschiede im Kenntnisstand zu Hormontherapie bestehen, wenn in der Bundeshauptstadt lebende Migrantinnen aus der Türkei (n=121), Japan, Korea und China (n=414) sowie 535 deutsche Frauen vergleichend befragt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass die angegebenen menopausalen Beschwerden je nach kultureller Zugehörigkeit unterschiedlich ausgeprägt sind. Türkischstämmige Frauen geben die meisten Beschwerden an. Soziodemografische Faktoren scheinen dagegen kaum Einfluss auf die Symptomwahrnehmung zu haben. Zudem wurde deutlich, dass die unterschiedlich ausgeprägte Beherrschung der deutschen Sprache in den einzelnen Gruppen eng mit dem Wissen um Wechseljahre und Hormontherapie und die Ergebnisse der WHI-Studie sowie mit der Art der relevanten Informationsquellen korreliert. So ist die WHI-Studie in der Gruppe der türkischstämmigen Frauen vergleichsweise am wenigsten bekannt. Diese Gruppe schätzte auch ihre deutschen Sprachkenntnisse am schlechtesten ein. Wie in etlichen internationalen Untersuchungen gezeigt, sind Medien wichtige Informationsträger, jedoch war die ärztliche Beratung offenbar bei den türkischstämmigen Frauen von größerer Bedeutung als bei anderen Gruppen.

Wie verändert sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Absetzen einer Hormontherapie? Dieser Fragestellung geht eine Arbeitsgruppe am Humanwissenschaftlichen Zentrum der Ludwig-Maximilians-Universität in München (vgl. Kap. 4) nach. Im Rahmen einer randomisierten, plazebo-kontrollierten und doppelt verblindeten Studie soll geprüft werden, ob sich nach Absetzen einer sechsmonatigen Hormontherapie definierte Domänen der psychischen und physischen

Lebensqualität verändern. Rekrutiert wurden und werden Frauen, die dieses Präparat bereits einnehmen und bereit sind, sich an einer Randomisation mit doppelter Verblindung von Verum und Placebo für 6 Monate zu beteiligen. Der Verlauf dieser primär in München angesiedelten Studie zeigt, wie schwierig es ist, aus dem hinreichend großen Pool von Frauen, die bereits mit den Studienpräparaten (Presomen comp® 0,6 mg/5 mg oder Presomen comp® 0,3 mg/5 mg) in einer Großstadttregion behandelt werden, in Kooperation mit niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen Patientinnen für die Teilnahme an einer Studie zu gewinnen. Aufgrund der mühsamen Rekrutierung liegen derzeit zwar soziodemografische Daten zu 61 Frauen im Zentrum München vor; zum Studienziel können noch keine Aussagen gemacht werden. Über die Einbindung gesetzlicher Krankenkassen in das Anschreiben von potentiellen Studienteilnehmerinnen wird versucht, die aufgrund der Fallzahlberechnung eigentlich erforderliche Zahl von 450 Frauen zu erreichen. Es bleibt zu hoffen, dass es in vertretbarer Zeit gelingt, die Studie protokollgemäß durchführen zu können, um derzeit fehlende, aber dringend benötigte Informationen zur Veränderungen der Lebensqualität nach Absetzen einer Hormontherapie bei deutschen Patientinnen machen zu können.

Maria J. Beckermann (vgl. Kap. 7) schildert aus der Perspektive einer niedergelassenen Gynäkologin mit psychosomatischem Schwerpunkt ihre Erfahrungen und Konzepte zur Beratung von Frauen hinsichtlich einer Hormontherapie. Sie beleuchtet zunächst anhand einer schwedischen Studie zur Risikokommunikation, wie asymmetrisch Beratungsgespräche oft ablaufen. Die Überzeugung der Beratenden dominiert häufig das Beratungsgespräch. Die Bedürfnisse der ratsuchenden Frauen kommen dabei oft zu kurz. Entscheidungshilfen wie Broschüren finden, auch zur Darstellung von Nutzen und Risiken, eher keine Anwendung, Behandlungsalternativen bleiben in der Beratung unterrepräsentiert.

Ist das auch in deutschen Praxen so? Es gibt bislang keine versorgungsepidemiologischen Studien, die diese Frage beantworten könnten. Erfahrungsberichte, wie der Vorliegende weisen darauf hin, dass die verwaltungstechnischen Rahmenbedingungen in Deutschland eine frauenzentrierte

Beratung eher erschweren. Wie sollte idealerweise in der Praxis beraten werden, um Frauen in die Lage zu versetzen, selbst zu entscheiden, ob eine Hormontherapie, Behandlungsalternativen oder auch eine Nichtbehandlung für sie in Frage kommen? Viele Wege zu diesem Ziel sind denkbar. Frau Beckermann stellt eine Möglichkeit vor, mit der sie Erfahrungen gesammelt hat. Sie bietet Frauen, die sich zu den Wechseljahren außerhalb eines Sprechstundentermins informieren möchten, sogenannte Themenabende an, bei denen nicht nur Informationen zu Risiken und Nutzen einer Hormontherapie vermittelt werden, sondern auch Kenntnisse, die verschiedenen körperlichen und seelischen Umstellungsprozesse in der Lebensmitte besser kennen zu lernen und mit diesen Veränderungen zurecht zu kommen. So wird etwa auf die Bedeutung sportlicher Aktivität und die Inanspruchnahme eines psychotherapeutischen Beratungsgesprächs eingegangen.

Die derzeit gültigen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause werden von Prof. Günter Emons, Direktor der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Göttingen (vgl. Kap. 6) vorgestellt. Die Empfehlungen dieser sogenannten Stufe-1-Leitlinie wurden im Konsens einer vom Vorstand der DGGG delegierten Gruppe von Experten Ende 2002 formuliert und im Frühjahr 2003 veröffentlicht. Der Hormontherapie wird hierin ein hoher Stellenwert zur Behandlung von menopausalen Beschwerden wie Hitzewallungen und Trockenheit der Scheide beigemessen. Gleichzeitig wird ein langfristiger Nutzen der menopausalen Hormontherapie zur Prophylaxe von Frakturen zwar anerkannt, jedoch vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse aus Therapiestudien zum erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eher kritisch gesehen. Die Leitlinien werden zur Zeit fortgeschrieben mit dem Ziel der Erarbeitung einer sog. Stufe-3-Leitlinie, die sich sowohl auf den Experten-Konsens als auch vor allem auf die Aufarbeitung der internationalen biomedizinischen Literatur bis Anfang 2008 nach Kriterien der Evidenz-basierten Medizin stützen wird.

Jacques E. Rossouw, einer der Studienleiter der WHI-Studie aus dem National Institute of Health in den USA, vermittelt in seinem Beitrag

(vgl. Kap. 2) einen Überblick zu den aktuell vorliegenden Erkenntnissen aus Studien zur menopausalen Hormontherapie. Er bezieht sich dabei nicht nur auf die bekannten Haupt-Ergebnisse der beiden WHI-Studien [3, 4], sondern auch auf neuere Ergebnisse, die in nachträglichen Auswertungen von Daten der WHI-Studien und in zahlreichen weiteren Studien seit 2002 erhoben wurden.

Nach Roussoff können die Erfahrungen mit der WHI-Studie als »Lehrbeispiel« gelten, dass die Ergebnisse noch so gut kontrollierter längsschnittlicher Beobachtungsstudien aus methodischen Gründen letztendlich nicht geeignet sind, belastbare Aussage zu Vorteilen und Risiken von Arzneimitteln zu machen. Erst unter experimentellen Bedingungen (randomisiert, plazebo-kontrolliert, doppelte Verblindung) durchgeführte klinische Studien brachten die Erkenntnis, dass die Hormontherapie nicht zur langfristigen Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen geeignet ist, sondern im Gegenteil ein höheres Risiko für Schlaganfälle und tiefe Venenthrombosen mit sich bringt. Hinzu kommt das bei längerer kombinierter Hormonbehandlung signifikant ansteigende Brustkrebsrisiko.

Nachträgliche Auswertungen der WHI-Studien haben seitdem darauf hingewiesen, dass das Alter der Frauen bei Beginn einer Hormonbehandlung wichtig sein könnte. So hatten Teilnehmerinnen der WHI-Studie, die innerhalb einer Zeitspanne von 10 Jahren nach Eintritt der Menopause eine Hormonbehandlung (Östrogene allein oder die Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie) erhielten, offenbar kein erhöhtes Herzinfarktrisiko. Im Gegenteil ließ sich eine Tendenz zu einem verringerten Risiko erkennen, die allerdings nicht statistisch signifikant war. Frauen, die bei der Hormonbehandlung schon älter waren, insbesondere diejenigen, die noch stärkere Hitzewallungen hatten, wiesen dagegen das relativ höchste Risiko für Herzerkrankungen auf. Im Gegensatz zum Herzinfarktrisiko blieb das Risiko für Schlaganfälle signifikant erhöht, egal wie alt die Frauen bei der Hormonbehandlung waren bzw. wie lange die Menopause bei ihnen zurück lag. Diese Zusammenhänge lassen erkennen, dass es zu früh ist, auf der Basis der sog. »Timing-Hypothese« eine längerfristige und womöglich unbegrenzte Hormontherapie bei jüngeren Frauen zu begründen [12, 13, 14, 15, 16, 17]. Der Autor in-

terpretiert die neueren Ergebnisse des WHI-Projekts zusammenfassend dahingehend, dass eine zeitlich begrenzte Hormontherapie bei jüngeren Frauen mit vasomotorischen Beschwerden unter Beachtung von engmaschigen Therapiekontrollen (Blutdruck; Mammografie) zu vertreten ist, da keine Erhöhung des Herzinfarktrisikos erkennbar wurde.

Sind nun vielleicht Hormonpräparate besser, die anders zusammengesetzt sind (z. B. Östradiol anstelle der konjugierten Östrogene, geringere Östrogen-Dosis) oder anders angewendet werden (z. B. als Pflaster) als die in der WHI-Studie geprüften speziellen Substanzen? Hierzu liegen keine Ergebnisse aus der WHI-Studie vergleichbaren randomisierten klinischen Prüfungen vor.

Welche wichtigen Fragen sind offen?

Aus abgeschlossenen Forschungsvorhaben und Bestandsaufnahmen ergeben sich sinnvollerweise neue Fragen für die Grundlagen- und Versorgungsforschung. Einige sehr wichtige Fragen, die einer Antwort bedürfen, sind die folgenden:

- ▶ Welchen Bedarf gibt es für die menopausale Hormontherapie, d. h. wieviele und welche Frauen haben überhaupt schwere Wechseljahres-Beschwerden, die nur durch eine Hormontherapie gemildert werden können? Wie lange übersteigt der Nutzen einer solchen Therapie die Risiken?
- ▶ Wie viele Frauen erleben einen sehr frühen Eintritt der Menopause, vor dem etwa 40. Lebensjahr und sollten daher eine menopausale Hormontherapie erhalten und vor allem für wie lange?
- ▶ Gibt es überhaupt eine menopausale Hormontherapie, die für eine Verminderung des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen geeignet ist, unabhängig von gezeigten Risiken für Schlaganfall und Brustkrebs?
- ▶ Wann kann eine Östrogentherapie zur Frakturprophylaxe noch sinnvoll sein?
- ▶ Sinkt die Brustkrebsrate anhaltend und wie weit sind hier kausale Bezüge zur stark rückläufigen HT-Einnahme wahrscheinlich?

Repräsentative bevölkerungsbasierte Untersuchungen zur Häufigkeit menopausaler Symptome existieren bislang nicht. Eine jüngste prospektive Studie bei französischen Frauen, die erstmals vor Eintreten der Wechseljahre untersucht und durch die Wechseljahre hindurch begleitet wurden, zeigt Folgendes: Rauchen, regelmäßiger Alkoholkonsum und häufige Zwischenmahlzeiten, insbesondere von Nahrungsmitteln mit schnell resorbierbaren Zuckern (hoher glykämischer Index) begünstigen das Auftreten von Wechseljahres-Beschwerden. Signifikant häufiger traten Beschwerden auch bei Frauen mit bestimmten vorbestehenden Erkrankungen auf: Depressionen, Migräne, Schilddrüsenerkrankungen, Allergien [18].

Derzeit in den USA laufende Studien werden weitere Daten liefern, ob mit Hormonpräparaten in anderer Zusammensetzung und Dosierung sowie anderer Darreichungsform (z. B. niedrig dosierte konjugierte equine Östrogene oder ein östradiolhaltiges Pflaster, beides in Kombination mit oralem Progesteron) kardiovaskuläre Schutzeffekte erzielbar sind, wenn Frauen mit Hitzewallungen in naher zeitlicher Beziehung zur Menopause mit einer Hormonbehandlung anfangen. Einschränkend muss dazu gesagt werden, dass diese Studien nicht akute kardiovaskuläre Krankheitsereignisse, sondern Hinweise auf arteriosklerotische Veränderungen (sonografisch bestimmte Dicke definierter Schichten der Innenauskleidung von Halsarterienabschnitten, sog. Intima-Media-Dicke), zum primären Zielkriterium haben [19].

In jedem Fall erhöht sich unter Einnahme einer Hormontherapie das Brustkrebsrisiko, auch wenn andere Präparate verwendet werden als die in den USA am meisten verbreiteten und in der WHI-Studie ausschließlich geprüften Varianten. Dies haben inzwischen mehrere große europäische Beobachtungsstudien belegt, darunter die Million Women's Kohortenstudie in Großbritannien [20] sowie eine Fall-Kontroll-Studie in Deutschland mit mehr als 3.000 Brustkrebspatientinnen und über 6.000 Frauen in einer Vergleichsgruppe [21].

Ob der in den USA [22] und regional in Deutschland [23] sowie in einigen aber nicht allen europäischen Ländern beobachtete Rückgang von Brustkrebserkrankungen ursächlich auf den Rückgang der menopausalen Hormontherapie seit 2003 zurückgeht, ist noch nicht klar, da auch

andere Einflussfaktoren, z. B. die Art, Dauer und Häufigkeit von nationalen Brustkrebs-Screeningprogrammen und die Vollständigkeit der Erfassung von Erkrankungsfällen durch die Krebsregister berücksichtigt werden müssen [24, 25, 26]. Bereits 1981 wurde aufgrund des nachgewiesenen Zusammenhangs zwischen zunehmender Östrogenmonotherapie und Anstieg von Endometriumkarzinomen in den USA ein – temporärer – Rückgang der Verschreibungen von Östrogenpräparaten beobachtet, in zeitlich enger Beziehung dazu ein vorübergehender Rückgang der Brustkrebshäufigkeit in manchen Studienregionen der USA [27, 28]. Diese offenbar damals nicht weiter verfolgten Zusammenhänge fanden jedoch erst im Rahmen einer jüngsten systematischen Literaturübersicht zum Thema Brustkrebs und Hormontherapie wieder Erwähnung [29]. Hier zeigte sich u.a. auch, dass nur sehr wenige der zwischen 1987 bis 2007 erschienenen Publikationen zur Entwicklung der Brustkrebs-Inzidenz in den USA die menopausale Hormontherapie als möglichen Risikofaktor überhaupt diskutierten [28, 29]. Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) wird dieser Frage auf der Grundlage der gemeldeten Erkrankungsfälle aus allen existierenden Krebsregistern in Deutschland nachgehen.

Literatur

1. Mendelsohn ME, Karas RH (1999) The protective effect of estrogen on the cardiovascular system. *New Engl J Med* 340: 1801–1811
2. Hulley S, Grady D, Bush T et al. for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group (1998) Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen / progestin replacement study (HERS). *JAMA* 280: 605–613
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 288: 321–333

4. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Women's Health Initiative Steering Committee (2004) Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 291: 1701–1712
5. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B et al. (2007) Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 335: 239. Epub 2007 Jul 11. doi: 10.1136/bmj.39266.425069.AD
6. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS (2004) National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 292: 1983–1988
7. DGGG Empfehlung, Konsensus-Empfehlung zur Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause.
<http://frauenarzt.de/1/2004PDF/04-07-pdf/2004-07-hrt-konsensus.pdf>
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (09.2003) Pressemitteilung des Vorsitzenden zum Erscheinen der Therapieempfehlung ‚Hormontherapie im Klimakterium‘. Berlin, 23
http://www.akdae.de/47/88_Hormonersatztherapie.pdf
9. Scheidt-Nave C, Baum E, Dören M et al. (2003) Leitlinienempfehlungen des Dachverbandes der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften (DVO) zur Prävention, Diagnose und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. *Osteologie* 12: 63–91
10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Mitteilung vom 12.05.2004 zur eingeschränkten Indikation der hormonellen Ersatztherapie zur Prophylaxe der Osteoporose.
http://www.bfarm.de/cln_029/nn_421158/sid_7339E0F2D840DA0EAF009F30F1E9485F/DE/BfArM/Presse/mitteil2004/pm10-2004.html_nnn=true
11. Du Y, Dören M, Melchert HU et al. (2007) Differences in menopausal hormone therapy use among women in Germany between 1998 and 2003. *BMC Womens Health*. 7:19. doi:10.1186/1472-6874-719.
12. Rossouw JE, Prentice RL, Manosn JE et al. (2007) Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 297: 1465–1477
13. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE et al. (2007) Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 356: 2591–2602
14. Barrett-Connor E (2007) Hormones and heart disease in women: the timing hypothesis. *Am J Epidemiol* 166: 506–510
15. Manson JE, Bassuk SS (2007) Hormone therapy and risk of coronary heart disease – why renew the focus on the early years of menopause? *Am J Epidemiol* 166: 511–517
16. Dören M, Greiser EM (2007) Hormone therapy and risk of coronary heart disease – why renew the focus on the early years of menopause? *Am J Epidemiol* 166: 1479–1480
17. Rosenberg L (2007) Hormone therapy and risk of coronary heart disease – why renew the focus on the early years of menopause? *Am J Epidemiol* 166: 1480–1481
18. Sabia S, Fournier A, Mesrine S et al. (2008) Risk factors for onset of menopausal symptoms. Results from a large cohort study. *Maturitas* 2008. May 28. [Epub ahead of print]
19. Manson JE, Bassuk SS, Harman SM et al. (2006) Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials. *Menopause* 13: 139–147
20. Million Women Study Collaborators (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362: 419–427
21. Flesch-Janys D, Slinger T, Mutschelknauss E et al (2008) Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int J Cancer DOI* 10.1002/ijc.23655
22. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N et al. (2007) The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 356: 1670–1674
23. Katalinic A, Rawal R (2008) Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* 107: 427–430
24. Berry DA, Ravdin PM (2007) Breast cancer trends: a marriage between clinical trial evidence and epidemiology. *J Natl Cancer Inst* 99: 1139–1141
25. Ponti A, Rosso S, Zanetti R et al. (2007) Breast cancer incidence, 1980–2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 99: 1817–1818
26. Clegg LX, Feuer EJ, Midthune DN et al. (2002) Impact of reporting delay and reporting error on cancer incidence rates and trends. *J Natl Cancer Inst* 94: 1537–1545
27. Lawson DH, Jick H, Hunter JR, Madsen S (1981) Exogenous estrogens and breast cancer. *Am J Epidemiol* 114: 710–713

28. Paul C (2008) Commentary: Hormone therapy and breast cancer incidence: Did epidemiologists miss an effect on national trends? *Int J Epidemiol* 37: 638–640
29. Krieger N (2008) Hormone therapy and the rise and perhaps fall of US breast cancer incidence rates: critical reflections. *Int J Epidemiol* 37:627–37

Korrespondenzanschrift:

Dr. med. Christa Scheidt-Nave, MPH
Epidemiologie nicht übertragbarer Krankheiten,
Umweltmedizin
Seestraße 10
13353 Berlin
E-Mail: scheidt-navec@rki.de
Tel.: 030-18754-3218
Fax: 030-18754-3211

2 Benefits and Risks of Estrogen/Estrogen-Progestin Therapies for Postmenopausal Women – Implications for Clinical Practice

Dr. Jacques E. Rossouw, MD

Chief, Women's Health Initiative Branch, Division of Prevention and Population Sciences, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services

Historically, the approved uses of postmenopausal hormone therapy were for the relief of vasomotor symptoms, vaginal atrophy, and prevention of osteoporosis. Based mainly on the findings from observational studies, during the 1990's there was increasing use of hormone therapy to prevent coronary heart disease, particularly in high-risk women. The hormone trials in the Women's Health Initiative (WHI) were designed to test hormone therapy for prevention of heart disease, and to provide information about overall risks and benefits when used for prevention in generally healthy postmenopausal women aged 50–79. Conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone were chosen because they were the drugs studied in US observational studies and were (and remain) the most commonly prescribed hormone therapy regimens. Designed to have an intervention period of 8 years, estrogen plus progestin was stopped early after 5.6 years due to increased risks of heart disease, stroke, blood clots, and breast cancer which were not balanced by the reduced risks of hip fracture and colorectal cancer. The trial of estrogen-alone was stopped after 7.1 years due to an increased risk of stroke and no benefit for heart disease. In the trial of estrogen-alone there was also an increased risk of blood clots and a decreased risk of hip fracture, but no effect on breast cancer or colorectal cancer.

As a result of these findings, and the earlier findings from a secondary prevention trial of estrogen-progestin, the prescriptions for hormone therapy dropped by about 40% in 2002, with decreases of 60% by 2006. The decreases were found in women of all ages (below and above 60 years) suggesting that women were turning away from hormone therapy in the early as well as the later postmenopausal years. Because of the negative findings from the trials, a number of secondary questions arose including: would the results have been different if other estrogens and/or progestins had been used; if transdermal rather

than oral preparations had been used; and finally if the trials had been done in younger women with symptoms?

There are ample data from other studies indicating that the cardiovascular effects of oral estradiol are similar to those of conjugated equine estrogens, and limited data suggesting that transdermal estradiol is less thrombogenic than oral estradiol. Surrogate outcome studies using carotid intima-media thickness and coronary calcification will provide further information on these issues, but adequately powered clinical outcome studies are unlikely to be done. On the other hand, further examination of existing data from the WHI has recently provided informative data suggesting that the effects on coronary heart disease may be modified by years since menopause, with no increased risk in women within 10 years of the menopause but increased risk in women more distant from the menopause. On the other hand, the risk of stroke was increased irrespective of years since menopause (as was the risk of breast cancer on estrogen-progestin). Interestingly, the increased risk of heart disease in older women was restricted to the small percentage (5-10%) of women with persistent moderate or severe vasomotor symptoms.

These findings offer some reassurance to women considering short-term (4-5 years) of hormone therapy for the relief of vasomotor symptoms within the first 10 years of the menopause that they will not increase their risk of heart disease. It remains important for them to monitor and treat high blood pressure, and to have regular mammograms. Women more distant from the menopause (particularly if they have vasomotor symptoms) should avoid hormone therapy. Vasomotor symptoms signal the presence of cardiovascular risk factors, and the focus should be on the identification and treatment of those risk factors in older women. Hormone therapy is not a viable option for the long-term prevention of disease.

2.1 Introduction

During the 1990's the approved and proven uses of postmenopausal hormone therapy (HT) were for the treatment of hot flashes, night sweats, and vaginal atrophy, and for the prevention of osteoporosis. However, HT was also recommended, but not proven to be of benefit, for the prevention of coronary heart disease (CHD) [1]. These recommendations were largely based on data from observational studies of association of lower risk in HT users [2]. These observational studies were unable to disentangle whether HT did indeed reduce risk, or whether hormone users were healthier to start with. Because of various biases favoring a healthier status among hormone users, it was likely that observational studies overestimated benefit, if any [3]. The heavily promoted ideology that menopause represented a state of estrogen deficiency, which had to be corrected to maintain health and remain "feminine forever" was another reason why women chose HT [4]. The American College of Physicians statement "Women who have coronary heart disease, or who are at increased risk of coronary heart disease are likely to benefit from hormone therapy" was representative of the growing support for the health benefits of HT in the medical community [1].

Against this background where medical recommendations were clearly ahead of the evidence, several randomized controlled clinical trials were launched to test the hypothesis that HT reduced the risk of CHD. By the end of the 1990s it was clear that HT did not prevent progression of existing atherosclerosis (as demonstrated in angiographic trials) or prevent acute myocardial infarction in women with existing CHD (as demonstrated in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study-HERS) [5, 6]. However, the answers for primary prevention of CHD awaited the results of the Women's Health Initiative (WHI) clinical trials [7, 8]. These trials enrolled more than 27,000 postmenopausal women aged 50-79 during the years 1993-1998, and in order to be representative included women with risk factors as well as a small proportion with existing CHD. The planned duration was 8 years. Two trials were conducted in parallel: women with a uterus were randomized to conjugated equine estrogen plus medroxyprogesterone or placebo, while women without a uterus

were randomized to the same estrogen or placebo. The choice of drugs and doses reflected those being used in medical practice in the US, and also represented the drugs recorded in the major US observational studies showing an association with reduced risk. Hence, the WHI trials tested both the appropriateness of medical practice, and the validity of the observational study findings.

2.2 Trial Results and Consequences

The trial of estrogen plus progestin was stopped early after a mean duration of 5.6 years because of an increased risk of breast cancer, CHD (in first few years), stroke, and venous thrombo-embolism (subsequently, an increased risk of probable dementia was also demonstrated) [7, 8, 9]. The risks outnumbered the benefits of reduced fractures and colorectal cancer. The trial of estrogen-only continued until 2004, when it too was stopped early after a mean duration of 7.1 years because of an increased risk of stroke, and no benefit for CHD [8]. In this trial there was no increased risk of breast cancer, and no effect on colorectal cancer, but as in the first trial there was a benefit for fractures. The effect of estrogen-only on the combined outcome of minimal cognitive impairment and probable dementia was adverse [9]. The major trials did not show any meaningful improvement in health-related quality of life, other than improving hot flashes and night sweats, and the hormones also increased the risk of urinary incontinence and of gallstones (Table 1).

Following the publication of the primary findings from HERS and WHI, the recommendation of the medical profession was reversed to one of "Do not use hormone therapy to prevent heart disease" [10, 11]. Regulatory authorities cautioned against use of HT for chronic disease prevention, and by latter half of 2002 prescriptions in the US had dropped by more than 40%, with further declines to more than 60% by 2006 [12]. The use of hormone therapy reverted back to the treatment of hot flashes and night sweats (at the lowest dose and shortest duration needed), vaginal atrophy (but prefer topical estrogen), and prevention of osteoporosis (but prefer other proven therapies) [13].

Table 1
Menopausal Hormone Therapies Tested by the Women's Health Initiative

Risk or Benefit	Estrogen + Progestin	Estrogen
Heart Attacks	▲	no change
Breast Cancer	▲	no change
Strokes	▲	▲
Venous Thrombo-embolism	▲	▲
Colorectal Cancer	▼	no change
Hip Fractures	▼	▼
Memory Problems/Dementia	▲	▲
Gallstones	▲	▲
Urinary Incontinence	▲	▲
Vasomotor Symptoms	▼	▼
Overall Quality of Life	no change	no change

2.3 Explanations for Trial Findings

Several post-hoc questions arose after publication of the trial findings. These included whether oral estradiol (and progesterone) would have had a different effect; whether the route of administration (oral versus transdermal) played a role; and whether hormone effects would be different if started closer to the menopause.

The first of these questions have been partially addressed by findings from other trials. Trials of oral estradiol using the surrogate outcome of carotid intima-media thickness (IMT) have thus far yielded conflicting results, with one showing benefit and one no effect [14, 15]; one further trial (of oral estradiol and with or without intravaginal progesterone) is ongoing [16]. Angiographic trials and trials of secondary prevention of CHD and stroke using oral estradiol have been uniformly null [17, 18 19]. The preponderance of current evidence leads to a conclusion that oral estradiol is unlikely to have cardiovascular effects that differ from those of oral conjugated equine estrogens.

Transdermal estradiol shows more promise, but has not been tested adequately. Compared to oral estrogens, transdermal estradiol does not increase C-reactive protein and does not perturb hemostatic mechanisms to the same extent as oral estradiol, and in observational studies appears to be not associated with venous thrombo-embolism [20]. The results of one small secondary CHD prevention trial using transdermal estradiol with or

without norethisterone were in an unfavorable direction [21]. One small trial on carotid IMT showed significant benefit for a combination of transdermal estradiol and oral medroxy-progesterone [22]. An ongoing surrogate outcome trial is testing the effects of transdermal estradiol or low-dose oral conjugated equine estrogens (both combined with oral progesterone) on carotid IMT and coronary artery calcification [23].

Currently, the most-favored explanation for the disappointing results of the trials compared to the observational studies is known as the “timing hypothesis” or the “window of opportunity hypothesis” [24]. In brief, the hypothesis is that estrogen has beneficial effects on healthy arteries (more likely in women closer to the menopause) and unfavorable effects on atherosclerotic arteries (more likely in women distant from the menopause) [25]. Observational study participants typically commenced HT at the menopause, while trial participants were typically many years since the menopause at baseline, perhaps explaining the difference in outcome (however, it should be noted that observational studies of hormone use in women with existing CHD also suggest benefit) [26, 27]. There is some support for the timing hypothesis from surrogate outcomes in clinical trials [14, 28], and further surrogate outcome trials are ongoing [16, 23]. Surrogate outcomes can be misleading, given the multiple effects of HT on inflammation and hemostasis that can lead to thrombosis but may not be captured in imaging

studies. Ultimately, only randomized controlled trials with clinical outcomes can resolve this issue. Since it is unlikely that a sufficiently large clinical trial of younger women will be embarked upon, the most informative data are those from subgroup analyses of existing clinical trials.

2.4 Previous Subgroup Analyses of Clinical Trials

In the primary results paper of the WHI trial of estrogen plus progestin it was noted that the increased risks for cardiovascular disease were present across age strata and were not influenced by antecedent risk status or prior disease [7]. Hence, the results were likely to be broadly applicable to postmenopausal women in the age range of 50-79. Subsequent publications have explored the possibility that results may differ by age and years since menopause in greater depth. In 2003 the WHI investigators reported a non-significant reduction in CHD risk in women less than 10 years since menopause and significantly increased risk in women more distant from the menopause (p for interaction = 0.33, using continuous years since menopause variable) [29]. As before, there was no interaction of CHD risk on estrogen plus progestin with chronologic age. In the same year it was also noted that the increased risk of stroke was not influenced by age or years since menopause [30]. In 2004 the primary results paper of the WHI trial of estrogen-only reported a non-significant reduction in CHD risk in women aged 50-59 (p for interaction of age with CHD risk on estrogen = 0.14, using age as continuous variable) [8], and in 2006 a secondary analysis with somewhat more cases confirmed these findings, but with a more suggestive p for interaction of 0.07 [31]. There was

a significant reduction in the incidence of coronary revascularization procedures in women aged 50-59 on estrogen compared to placebo, but no clear trend for CHD risk by years since hysterectomy or years since bilateral oophorectomy [31]. The increased stroke risk due to estrogen was not modified by age or years since bilateral oophorectomy [32].

In summary, the previous secondary analyses of the WHI trials data offered tantalizing clues of a suggestion of decreased risks of CHD on hormones in younger women, or women closer to the menopause, but the analyses were inconclusive, and inconsistent between the two trials. Small numbers in the younger subgroups rendered imprecise the point estimates in these subgroups. In contrast, the stroke data in both trials consistently showed no suggestion of an important effect modification by age or years since menopause.

2.5 Recent Subgroup Analyses of Clinical Trials

A more recent secondary analysis improved the precision of estimates of interaction of age and years since menopause on hormone-related CHD and stroke risk by combining the data from both trials [33]. The study population included the cohort of women aged 50-79 at baseline enrolled in the WHI trials of HT in 1993-2008: 10,739 women in the trial of estrogen versus placebo, 16,608 women in the trial of estrogen plus progestin, for a grand total of 27,347 in the combined trials, and substantial numbers in each of the age and years since menopause categories (Table 2).

The analyses differ from previous analyses in that they combined the trends (interactions) in HRs across age and years since menopause categories

Table 2
Numbers of Participants in Combined Women's Health Initiative Trials

Age			Years Since Menopause	
	N	%		
50-59	8.832	32.3 %	<10	7.137 29.4 %
60-69	12.362	45.2 %	10-19	8.977 36.9 %
70-79	6.153	22.5 %	≥20	8.203 33.7 %
Total	27.347	100 %	Total	24.317* 100 %

* 3,030 missing values

in the two trials. The models do not make assumptions about baseline disease rates or overall effect sizes. The use of coded (linear) variables for categories of age and years since menopause (rather than specifying continuous variables) was designed to minimize the influence of the extremes of the HR distributions and increase the stability of the HR estimates. It should be noted that this design feature does influence the results obtained compared to those in previous analyses (summarized above).

In the combined analyses, the HRs for CHD were 0.76, 1.10, and 1.28 for women <10, 10-19 years, and ≥ 20 years since the menopause (p for trend=0.02, Figure 1) [33].

These trends appeared to be somewhat stronger in the trial of estrogen plus progestin than in

the trial of estrogen-only (p for trend=0.05 and 0.15, respectively), but the difference in trend was not statistically significant. Estimated excess absolute risks per 10000 person-years in the combined trials by intervals since menopause were -6, 4, and 17. When analyzing the data by chronologic age, the HRs for CHD were 0.93, 0.98, and 1.26 in women aged 50-59, 60-69, and 70-79 years (p for trend=0.16, Figure 2) and the absolute excess risks per 10000 person-years were -2, -1, and 19.

The trends by age appeared to be somewhat stronger in the trial of estrogen-only than in the trial of estrogen plus progestin (p for trend=0.12 and 0.70 respectively), but this difference was not significant. Hormone therapy increased the risk of

Figure 1
Hazard Ratios (95% CI) for CHD by Years Since Menopause Group

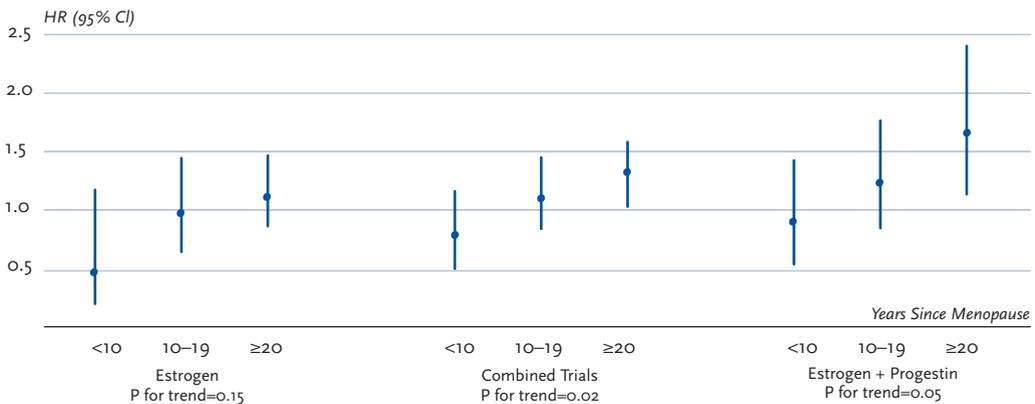


Figure 2
Hazard Ratios (95% CI) for CHD by Age Group

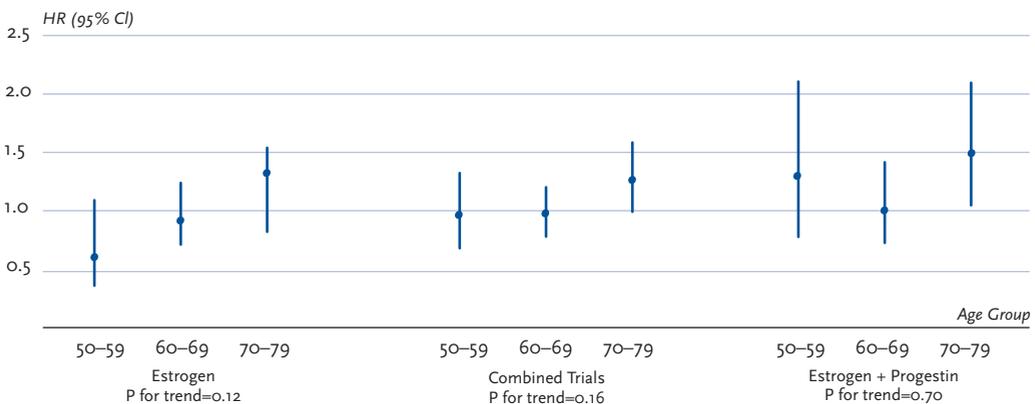


Figure 3
Hazard Ratios (95% CI) for Stroke by Years Since Menopause Group

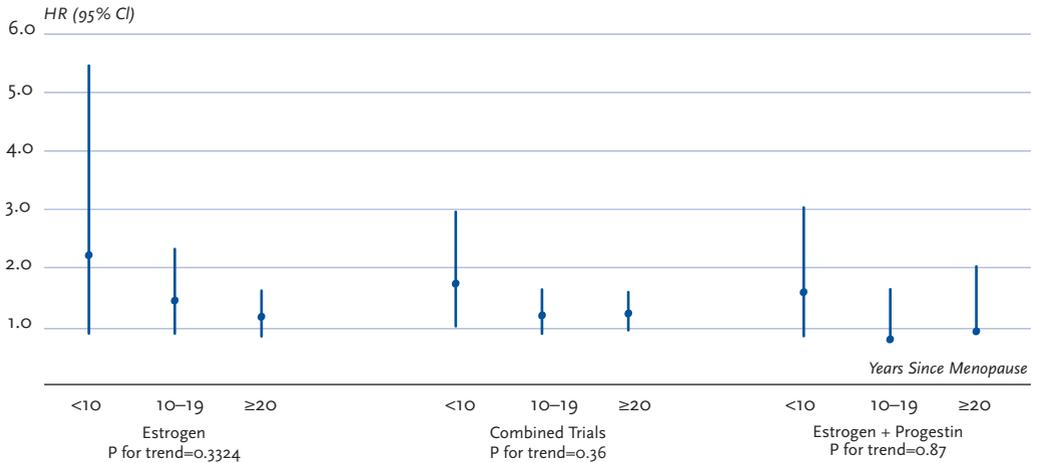
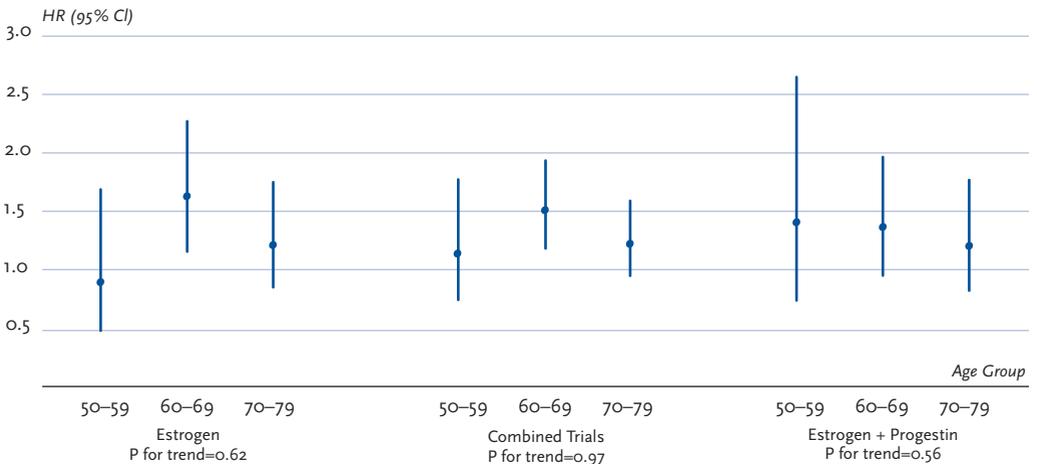


Figure 4
Hazard Ratios (95% CI) for Stroke by Age Group



stroke in both trials, and this risk was not modified by either age or years since menopause (Figures 3 and 4).

There was a non-significant tendency for the effects of hormone therapy on total mortality to be more favorable in younger women than in older women (p for trend = 0.06).

Additional analyses suggested that the trends in CHD risk by age or years since menopause were more pronounced in women who did not have prevalent cardiovascular disease at baseline. Other analyses indicated that the increased risk of

CHD due to HT in older women or women distant from the menopause occurred mainly in the small subgroup of women who had persistent moderate-to-severe vasomotor symptoms (Table 3).

Table 3
Coronary Heart Disease in Subgroups with Moderate or Severe Vasomotor Symptoms at Baseline in the Combined Trials

Age Group							
50–59 years		60–69 years		70–79 years		P Value	
No. of Cases	HR (95% CI)	No. of Cases	HR (95% CI)	No. of Cases	HR (95% CI)	Trend	Interact with VMS
36	0.86 (0.44–1.65)	56	1.20 (0.70–2.04)	33	5.08 (2.08–12.40)	<0.01	0.04
Years Since Menopaus Group							
<10 years		10–19 years		≥20 years			
30	0.84 (0.40–1.77)	30	1.38 (0.63–3.00)	55	2.76 (1.53–4.97)	<0.01	0.06

These women were also more likely to have risk factors such as obesity, high blood pressure, high blood cholesterol, or diabetes.

In summary, the principal findings from the new secondary analyses of the combined trial data suggest that women who start hormone therapy close to the menopause may have fewer heart attacks and deaths due to HT compared to the increases in women more distant from the menopause; however, stroke and breast cancer risk was increased irrespective of years since menopause.

2.6 Reconciling Clinical Trial Data with Other Data

The results of these analyses provide some convergence of the findings from clinical trials, animal and laboratory data, and observational studies in that timing of initiation with respect to the menopause may play a role in CHD risk (but not stroke risk). In most observational studies hormone use would have started close to the menopause when the coronary arteries would have been healthier, on average [26]. Animal studies and laboratory studies of mechanism have pointed to potentially beneficial effects of estrogen in healthy arteries, but not in atherosclerotic arteries [25]. However, the subgroup analyses from the trials remain inconclusive – CHD risk was not significantly reduced in any younger subgroup (but was significantly increased in older groups), and the trend across categories by age or years since menopause did not reach the level of significance of $p < 0.01$ (chosen because of the multiple comparisons performed). The reduction in coronary artery calcium seen in

women aged 50–59 in the estrogen-only trial favors the hypothesized favorable effect in younger women, but estrogen has multiple other effects that may increase risk and not be captured by this measure [28]. It is also possible that estrogen has a specific and greater effect on coronary calcium than on atherosclerosis burden [34]. It is important to note an important remaining discrepancy between observational studies and clinical trials in that observational studies suggest the same (or greater) degree of benefit in women with existing CHD who use HT compared to non-users as that found in women without prior CHD [27]. Obviously, women with existing CHD do not have normal arteries, an important part of the biologic rationale for the timing hypothesis. Hence, various favorable selection biases in long-term hormone users compared to non-users in observational studies remain the most likely explanation for the apparent risk reduction in hormone users [35, 36]. The observational studies overestimated benefit, for a variety of plausible reasons: women who choose hormone therapy are healthier to start with, women who persist with hormone therapy are unusually compliant (and compliance is associated with healthier outcomes), women who develop complications stop hormone therapy, and the observational studies failed to account for the early increase in CHD risk, amongst other reasons [37].

2.7 Implications of Findings

The data suggest that HT given for 4-5 years starting within 10 years of the menopause is relatively neutral, with no effect (or possibly even a reduction) in CHD and mortality, but remaining risk for stroke and breast cancer. However, women initiating HT when they are more distant from the menopause are at increased risk of CHD, particularly if they have persistent vasomotor symptoms. Though the relatively more beneficial outcome in women close to the menopause is somewhat reassuring for limited use during that period of life, for prevention of disease the more important question is whether HT initiated at that earlier period will continue to have benefit with long term use over several decades. The answer to this question about early initiation followed by long term use is unknown (and unknowable with any certainty). Ongoing surrogate outcome trials in younger women cannot address this question, observational data on long-term users are particularly confounded by powerful successful user and compliance biases, and the very long-term trials with clinical outcomes that would be needed for definitive results are not feasible. What we do know is that as women grow older their arteries grow older, and that HT has adverse effects in older women with older arteries. Even if there is benefit at a younger age, the narrow therapeutic window of HT in terms of timing (in

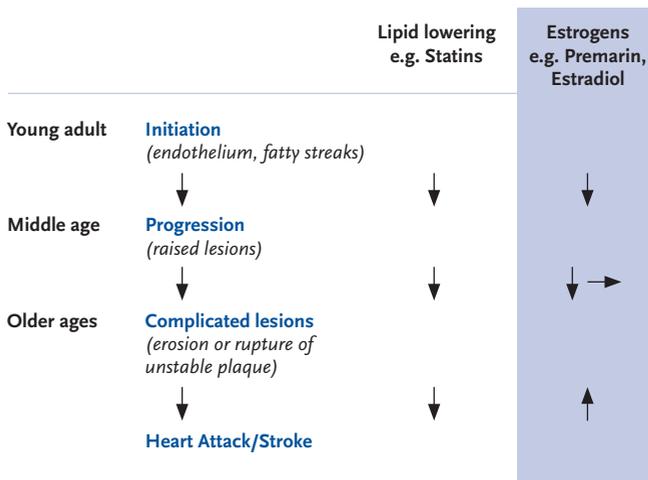
addition to its off-target effects) compares poorly to the more accepted strategies for long-term prevention of CHD such as lipid-lowering and control of high blood pressure (Figure 5).

These strategies can be employed with benefit at any age and any stage of disease. On the other hand, the window during which HT may confer benefit on the arteries may have partially closed by the average age of menopause, and with advancing age and progression of arterial disease any benefit may reverse to harm.

2.8 Conclusions

HT appears to be a reasonable option for the short-term treatment of vasomotor symptoms close to the menopause, provided that treatment is individualized, blood pressure is monitored and treated, and that regular mammograms are performed. On the other hand, HT should be avoided in women more distant from the menopause, particularly in women who have persistent vasomotor symptoms. HT should not be used to prevent CHD at any age. Throughout adult life the focus needs to be on preventing, identifying, and treating risk factors such as obesity, high blood cholesterol, high blood pressure, smoking, and diabetes. The recent analyses support current recommendations, but serve to sharpen their focus.

Figure 5
Stages of Atherosclerosis



References

1. Anon (1992) Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 117: 1038–41
2. Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. (1992) Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 117: 1016–37
3. Rossouw JE (1996) Estrogens for prevention of coronary heart disease. Putting the brakes on the bandwagon. *Circulation* 116; 94: 2982–5
4. Wilson RA (1996). *Feminine Forever*. Evans, New York, NY.
5. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. (2000) Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 343: 522–9
6. Hulley S, Grady D, Bush T et al. (1998) Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280: 605–13
7. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 288: 321–33
8. Women's Health Initiative Steering Committee (2004) Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291: 1701–12
9. Shumaker S, Legault C, Kuller L et al. (2004) Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 291: 2947–58
10. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al. (2004) Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *J Am Coll Cardiol* 43: 900–21
11. U.S. Preventive Services Task Force (2005) Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 142: 855–60
12. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS (2004) National use of postmenopausal hormone therapy. *JAMA* 291: 47–53
13. ACOG Task Force on Hormone Therapy (2004) Hormone Therapy. *Obstetrics and Gynecology* 104 (4 Supplement): 1S–131
14. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA et al. (2001) Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 135: 939–53
15. Angerer P, Störk S, Kothny W et al. C (2001) Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 262–8
16. Clinical Trials Web Site. ELITE: Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol [nct00114517]. <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed December 28, 2007
17. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP et al. (2003) Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 349: 535–45
18. Khan MA, Heagerty AM, Kitchener H et al. (2000) Oestrogen and women's heart disease: ESPRIT-UK. *QJM* 93: 699–700
19. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WM et al. (2001) A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 345: 1243–49
20. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G et al. (2007) Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 115: 840–5
21. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H et al. (2002) A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 109: 1056–62
22. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S et al. (2005) Effect of transdermal hormone replacement therapy on carotid artery wall thickness and levels of vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Hypertens Res*. 28: 579–84
23. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. (2005) KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 8: 3–12
24. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE (2003) Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 348: 645–50
25. Mendelsohn M, Karas R (2005) Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 308: 1583–87
26. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ (2006) Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 5: 35–44
27. Barrett-Connor E, Grady D (1998) Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Ann Rev Public Health* 19: 55–72
28. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE et al. (2007) Estrogen therapy and coronary artery calcification. *N Engl J Med* 356: 2591–602

29. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. (2003) Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 349: 52–34
30. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M et al. (2003) Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 289: 2673–84
31. Hsia J, Langer RD, Manson JE et al. (2006) Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 166: 357–65. Erratum in: *Arch. Intern. Med.* 166: 759
32. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC et al. (2006) Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 113: 2425–34
33. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. (2007) Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 297: 1465–77
34. Christian RC, Harrington S, Edwards WD et al. (2002) Estrogen status correlates with the calcium content of coronary artery atherosclerotic plaques in women. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1062–7
35. Prentice RL, et al. (2005). Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: towards resolving the discrepancy between observational studies and the Women's Health Initiative clinical trial. *Am J Epidemiol* 162:404–13
36. Prentice RL et al. (2006) Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 163: 589–599
37. Petitti D (2004) Commentary: Hormone replacement therapy and coronary heart disease: four lessons. *Int. J. Epidemiol* 33: 461–3

Korrespondenzanschrift

Dr. Jacques E. Rossouw, MD
Chief, Women's Health Initiative Branch,
Division of Prevention and Population Sciences,
National Heart, Lung, and Blood Institute,
National Institutes of Health,
US Department of Health and Human Services

3 Anwendungsprävalenz und Anwenderinnenprofile in Deutschland vor und nach WHI

Dr. Hildtraud Knopf¹, Dr. Yong Du¹, Dr. Christa Scheidt-Nave¹, Prof. Dr. Martina Dören²

1 Robert Koch-Institut, Abt. Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung

2 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Klinisches Forschungszentrum Frauengesundheit

3.1 Einleitung

Die Publikation von Ergebnissen zu Nutzen und Risiken der (post-)menopausalen Hormontherapie (MHT), wie die der Women's Health Initiative (WHI) [1], der Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) [2] und der One Million Women Study (MWS) [3], hat weltweit zu einem Umdenken in der Anwendung dieser medikamentösen Therapie geführt. Als Konsequenz wurde von internationalen und nationalen Zulassungsbehörden eine Indikationseinschränkung auf die Behandlung klimakterischer Beschwerden vorgenommen. Nicht mehr empfohlen wird die MHT als Mittel der Wahl zur Osteoporoseprophylaxe und zur Prävention von kardiovaskulären Krankheiten [4, 5].

Dieses Umdenken hat sich in der Anwendungsprävalenz von Hormonpräparaten niedergeschlagen. In zahlreichen europäischen und außereuropäischen Ländern ist es in Reaktion auf die eingangs genannten Studienergebnisse zu

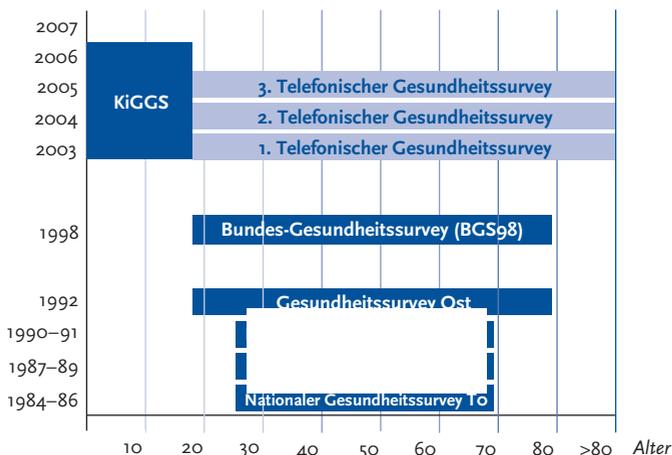
einem mehr oder weniger starken Rückgang in der Anwenderinnenprävalenz gekommen. So beschreiben Menon et al. im Zeitraum von 2002 bis 2005 einen stetigen Rückgang von 29 % auf 10 % in der Anwendung der Hormontherapie bei (post-)menopausalen Frauen in England [6].

Bevölkerungsrepräsentative Daten zur MHT standen in Deutschland bislang nicht zur Verfügung. Im Rahmen eines Forschungsvorhabens, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert wurde, sollten deshalb mit Hilfe von Daten aus bundesweiten Gesundheitssurveys die Entwicklung der Anwendungsprävalenz und der Anwenderinnenprofile vor und nach WHI untersucht werden.

3.2 Datenbasis und Methodik

Die Ergebnisse der Analyse basieren auf den Daten der bundesweiten Gesundheitssurveys. In Abbildung 1 sind die Gesundheitssurveys, die zunächst

Abbildung 1
Bevölkerungsrepräsentative Gesundheitssurveys



in der Verantwortung des Bundesgesundheitsamtes (BGA) und ab 1998 in der Verantwortung des Robert Koch-Instituts durchgeführt wurden, dargestellt. Wir haben als Untersuchungszeitpunkt vor Publikation der WHI-Studienergebnisse den Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98) und als Untersuchungszeitpunkt nach WHI den telefonischen Gesundheitssurvey 2004 (GSTelo4) gewählt (siehe Abbildung 1).

Detaillierte Beschreibungen des Designs beider Studien sind bereits publiziert [7, 8, 9]. Der BGS98 ist eine Querschnittsstudie, bei der repräsentativ ausgewählte Frauen und Männer im Alter von 18 bis 79 Jahren zu gesundheitsrelevanten Themen befragt wurden und an einer medizinischen Untersuchung teilnahmen. Die Stichprobenziehung erfolgte in einem zweistufigen Verfahren, bei dem zunächst die Untersuchungsorte (Sample Points) ermittelt wurden. Aus den Einwohnermelderegistern dieser Sample Points wurden dann nach dem Zufallsprinzip die Adressen von Frauen und Männern im Alter von 18 bis 79 Jahren gezogen. Diese Personen wurden angeschrieben und zur Untersuchung in ein Untersuchungszentrum eingeladen. Insgesamt nahmen 7.124 Frauen und Männer an der Studie teil. Das entsprach einer Beteiligungs- oder Response rate von 61,4 %.

Der GSTelo4 ist ebenfalls eine Querschnittsstudie. Wie aus dem Namen hervorgeht, handelte es sich dabei um eine Erhebung, bei der die StudienteilnehmerInnen an einer standardisierten, telefonischen Befragung zu gesundheitsrelevanten Themen teilnahmen. Im Gegensatz zum BGS98 erfolgte nur eine Befragung, jedoch keine medizinische Untersuchung. Die Auswahl der TeilnehmerInnen wurde nach dem Verfahren von Häder-Gabler vorgenommen [10]. Dabei wurden im ersten Schritt aus einem Pool von Festnetznummern Telefonnummern ermittelt und ein telefonischer Kontakt hergestellt. Als Studienteilnehmerin bzw. Studienteilnehmer wurde im zweiten Schritt diejenige Person aus dem kontaktierten Haushalt ausgewählt, deren Geburtsdatum dem Befragungsdatum am nächsten lag. An der telefonischen Befragung nahmen 7.341 Frauen und Männer teil. Das entsprach einer Response rate von 53,0 %.

3.3 Erhebungsinstrumente

Als Erhebungsinstrumente kam im BGS98 neben einem Fragebogen zum Selbstauffüllen und der medizinischen Untersuchung ein standardisiertes ärztliches Interview zum Tragen. Im Rahmen dieses ärztlichen Interviews erfolgte die Erfassung sämtlicher in den letzten sieben Tagen vor der Befragung angewendeter Arzneimittel. Die als Freitexte erhobenen Arzneimittelnennungen wurden nach dem ATC-Kode (ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch) der WHO verschlüsselt. Details der Arzneimittelanamnese sind bereits publiziert [11]. In die Auswertung zur MHT gingen Nennungen mit folgenden ATC-Kodes ein: G03C Estrogene, G03D Gestagene, G03E Androgene und weibliche Sexualhormone in Kombination, G03F Gestagene und Estrogene in Kombination sowie G03HB Antiandrogene und Estrogene. Unter dieser Voraussetzung resultierten 419 Frauen als Anwenderinnen der MHT.

Im telefonischen Gesundheitssurvey (GSTelo4), einem ebenfalls standardisierten, aber telefonisch durchgeführten Interview, wurde zur Identifikation von Frauen mit (post-)menopausaler Hormontherapie das folgende Vorgehen gewählt: Zunächst wurden alle Frauen über 40 Jahre gefragt, ob sie schon einmal Hormone im Zusammenhang mit den Wechseljahren genommen haben. Bejahten die Frauen diese Frage, wurden sie als Hormonanwenderinnen definiert. Erfolgte auf die anschließende Frage: »Nehmen Sie aktuell immer noch Hormone ein?« ebenfalls eine positive Antwort, so galten diese Frauen als gegenwärtige Hormonanwenderinnen. Im GSTelo4 wurden auf diese Weise 260 Frauen ermittelt, die in die Analyse eingingen.

3.4 Charakteristika der Studienpopulation

In die Studie einbezogen wurden alle Teilnehmerinnen im Alter von 40 bis 79 Jahren. Das waren im BGS98 2.248 und im GSTelo4 2.215 Frauen. Sowohl hinsichtlich des durchschnittlichen Alters als auch hinsichtlich des Body Mass Index und des Wohnortes in den alten oder neuen Bundesländern, unterschieden sich die Frauen aus den beiden Gesundheitssurveys nicht. Bis auf die Angaben zur Häufigkeit einer Hyperlipidämie waren keine signifikanten Differenzen bei den Prävalenzraten für ausgewählte Krankheiten wie Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Krankheiten und Hypertonie festzustellen. Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zeigten sich jedoch in Abhängigkeit vom Sozialstatus und hinsichtlich gesundheitsrelevanter Verhaltensweisen (siehe Tabelle 1). So gaben im telefonischen

Gesundheitssurvey 2004 mehr Frauen an, ein bis zwei Stunden oder mehr pro Woche sportlich aktiv zu sein. Während der Anteil ehemaliger Raucherinnen im BGS98 signifikant niedriger war als im GSTelo4, lag die Rate der Nie-Raucherinnen zum Erhebungszeitpunkt 2004 deutlich unter der von 1998.

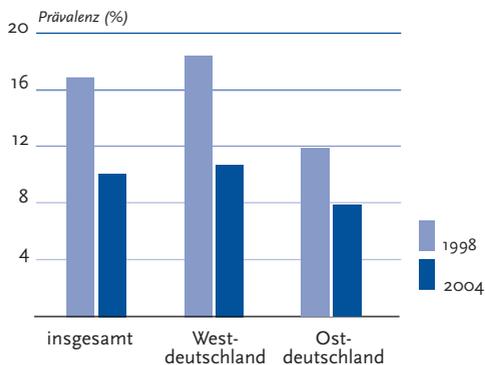
Tabelle 1
Charakteristika der Studienpopulation

Charakteristika		BGS98	GSTelo4	p
Frauen 40–79 Jahre		2.248	2.215	
Alter in Jahren	M +-SD	59,8+-12,0	60,0+-12,5	0,437
BMI, kg/m ²		27,8+-5,1	27,6+-5,2	0,566
Wohnort Westdeutschland	n (%)	1.762 (77,1%)	1.841 (77,9%)	0,515
Krankheitsanamnese				
	Diabetes mellitus	217 (9,6%)	228 (9,7%)	0,891
	Hypertonie	868 (38,2%)	950 (40,4%)	0,128
	Hyperlipidämie	751 (33,0%)	881 (37,5%)	0,001
	Kardio-Vaskuläre Krankheit	385 (16,9%)	355 (15,3%)	0,124
Sozialstatus				
	Niedrig	691 (31,8%)	848 (36,9%)	0,000
	Mittel	1.115 (51,4%)	1.003 (43,7%)	
	Hoch	364 (16,8%)	446 (19,4%)	
Raucherstatus				
	Raucherin	405 (18,4%)	485 (20,5%)	0,000
	Exraucherin	349 (15,9%)	538 (22,8%)	
	Nichtraucherin	1.447 (65,7%)	1.339 (56,7%)	
Sportliche Aktivität				
	Kein Sport/Woche	1.277 (58,4%)	1.135 (48,6%)	0,000
	Weniger als 1 h/Woche	268 (12,2%)	232 (9,9%)	
	1 bis 2 h/Woche	377 (17,2%)	503 (21,5%)	
	Mehr als 2 h/Woche	266 (12,2%)	466 (19,9%)	

3.5 Ergebnisse

Im Zeitraum von 1998 bis 2004 verringerte sich die Prävalenz der Hormonanwendung im Zusammenhang mit den Wechseljahren um etwa 40 % von 16,9 % auf 10,1%. Sowohl 1998 als auch 2004 war ein höheres Niveau in den alten Bundesländern zu verzeichnen, wobei der Rückgang in den alten Bundesländern größer war als im Osten der Republik (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2
MHT Prävalenz in Ost- und Westdeutschland



Differenziert nach 5-Jahres-Altersgruppen zeigte sich ein Gipfel in der Anwendungsprävalenz für beide Erhebungszeitpunkte (1998 und 2004) bei den 55- bis 59-jährigen Frauen. 1998 gaben ca. 38 % der Frauen dieses Alters an, Hormone angewendet zu haben, 2004 war die Prävalenzrate mit etwa 24 % deutlich geringer. Der Rückgang in der Anwendung war im Alter von 50 bis 59 Jahren am stärksten ausgeprägt. Bis zum Alter von 60 Jahren lagen alle altersspezifischen Prävalenzraten von 2004 unter den entsprechenden Werten von 1998. Bei den Frauen, die zum Untersuchungszeitpunkt 60 Jahre oder älter waren, unterschieden sich die Anwendungsprävalenzen nicht mehr. Sie lagen sowohl 1998 als auch 2004 auf etwa identischem Niveau (siehe Abbildung 3).

Mit steigendem Sozialstatus, gemessen am Schichtindex nach Winkler [12], war zum ersten Untersuchungszeitpunkt 1998 und damit vor bekannt werden der Studienergebnisse der WHI, ein stetiger Anstieg in der Anwendungshäufigkeit zu verzeichnen. Frauen aus der höchsten Sozialschicht gaben fast dreimal so häufig an, Hormone anzuwenden wie Frauen aus der unteren Sozialschicht. Dieser Einfluss des sozialen Status war 2004 nicht mehr nachweisbar. Die Prävalenzraten

Abbildung 3
MHT nach Altersgruppen

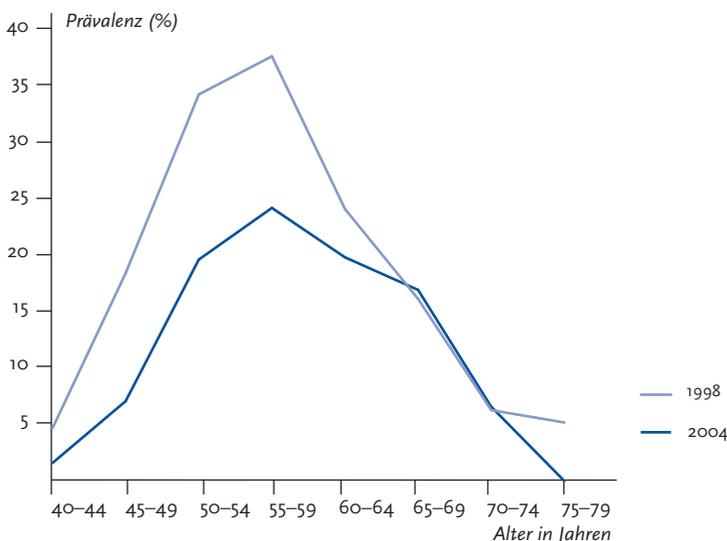
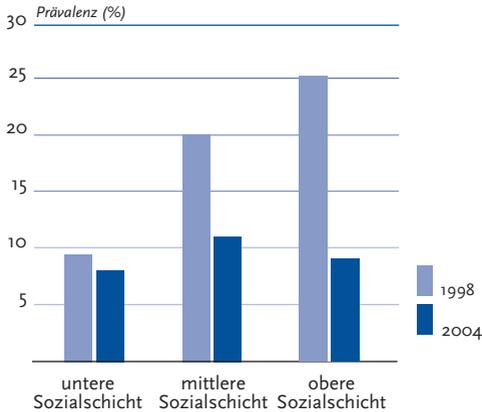


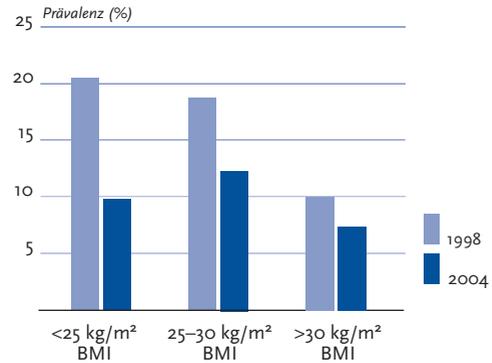
Abbildung 4
MHT nach Sozialstatus



lagen zum zweiten Erhebungszeitpunkt (2004) sowohl für die Frauen aus der unteren als auch für die Frauen aus der mittleren und oberen Sozialschicht in etwa auf dem gleichen Niveau. Das zeigt, dass insbesondere die Frauen aus höheren sozialen Schichten am Rückgang der Anwendungshäufigkeiten beteiligt waren (siehe Abbildung 4).

Ein differenziertes Bild der Prävalenzraten und deren zeitlicher Entwicklung zeigte sich auch in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index (BMI). Die Einteilung des BMI, errechnet aus dem Körpergewicht in kg dividiert durch die Körperhöhe in Metern zum Quadrat, erfolgte in drei Kategorien. Frauen mit einem BMI von weniger als 25 kg/m² wurden als normalgewichtig, mit einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m² als übergewichtig und Frauen mit einem BMI von 30 und mehr kg/m² als adipös, also fettleibig, definiert [13]. Während 1998 normalgewichtige Frauen mit ca. 20 % etwa doppelt so häufig eine MHT angaben wie adipöse Frauen (10 %), waren 2004, differenziert nach BMI-Klassen, keine signifikanten Unterschiede mehr nachzuweisen. Den stärksten Rückgang in der Anwendungsprävalenz wiesen die normalgewichtigen Frauen auf (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5
MHT und Body-Mass-Index



Die bisher bivariat analysierten Einflussgrößen wurden in einem multivariaten Modell (binäre logistische Regression) unter Hinzufügen weiterer Daten zu ausgewählten Krankheiten, wie Diabetes mellitus und kardiovaskulären Krankheiten, zu Risikofaktoren, wie Rauchen, körperliche Inaktivität, Hypertonie und Hyperlipidämie, untersucht. Als Maß für die Wahrscheinlichkeit, Hormonanwenderin zu sein, diente die so genannte Odds Ratio. Die statistische Signifikanz wurde anhand der 95 % Konfidenzintervalle überprüft. Die Ergebnisse wurden zunächst nach den beiden Untersuchungszeiträumen getrennt ermittelt. Sowohl vor als auch nach Publikation der WHI-Ergebnisse war die Wahrscheinlichkeit, Hormonanwenderin zu sein, in den alten Bundesländern fast doppelt so hoch wie in den neuen Bundesländern. Ebenfalls in beiden Surveys erwies sich das Alter als stabile Einflussgröße, wobei die höchste Wahrscheinlichkeit für die 50- bis 59-jährigen Frauen zu verzeichnen war. Wiesen im BG 98 Frauen mit einem höheren Sozialstatus und mit einem BMI kleiner als 25 kg/m² die höhere Wahrscheinlichkeit auf, so hatte sich zum Zeitpunkt des GSTe04 der Schichteinfluss in die entgegengesetzte Richtung verkehrt. Frauen aus der mittleren und hohen Sozialschicht hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit, Hormonanwenderin zu sein als Frauen aus der unteren Sozialschicht. Beim BMI wiesen auch 2004 normalgewichtige Frauen die höchste Anwendungswahrscheinlichkeit aus; aber sowohl für den Schichteinfluss als auch für

Tabelle 2
Determinanten der MHT in 1998 und in 2004

Determinanten	BGS98		GSTel04	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Ostdeutschland	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
Westdeutschland	1,73	1,33–2,25	1,74	1,15–2,65
40–49 Jahre	0,20	0,15–0,27	0,14	0,09–0,21
50–59 Jahre	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
60–69 Jahre	0,56	0,42–0,76	0,78	0,55–1,09
70–79 Jahre	0,13	0,07–0,23	0,14	0,07–0,31
Untere Sozialschicht	1 (Referenz)		1 (Referenz)	
Mittlere Sozialschicht	1,87	1,37–2,55	0,85	0,61–1,18
Obere Sozialschicht	1,96	1,35–2,86	0,73	0,48–1,10
Diabetes	0,74	0,41–1,33	0,42	0,21–0,87
BMI < 25 kg/m ²	1,79	1,28–2,51	1,38	0,9–2,11
BMI 25–30 kg/m ²	1,70	1,24–2,34	1,42	0,96–2,10
BMI ≥ 30 kg/m ²	1 (Referenz)		1 (Referenz)	

Tabelle 3
Determinanten der MHT im gepoolten Modell

Determinanten	OR	95% CI
Ostdeutschland	1	
Westdeutschland	1,72	1,34–2,20
40–49 Jahre	0,17	0,13–0,22
50–59 Jahre	1	
60–69 Jahre	0,68	0,54–0,85
70–79 Jahre	0,12	0,09–0,17
Schichtindex	1,06	1,03–1,09
Schichtindex* GSTel 2004	0,90	0,85–0,94
Diabetes	0,45	0,27–0,73
BMI	0,95	0,93–0,97

r² 20%

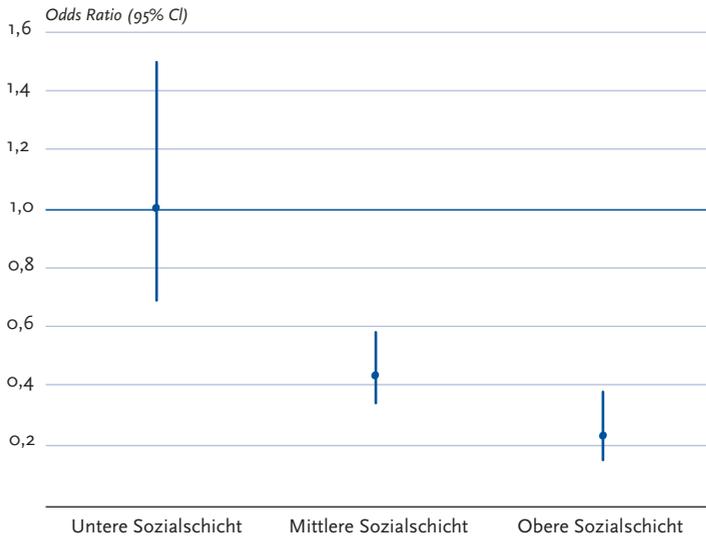
den BMI war keine statistische Signifikanz für die Unterschiede nachweisbar (siehe Tabelle 2).

Für unsere Studie war vor allem die Frage von Interesse, ob sich im Zusammenhang mit Publikation und bekannt werden der Studienergebnisse der WHI Veränderungen in Anwendungsprävalenz und Anwenderinnenprofilen ergeben hatten. Deshalb wurde in einem gepoolten Modell neben den bisher genannten Merkmalen auch der Erhebungszeitpunkt berücksichtigt. Neben den Einflüssen Alter, Sozialstatus und Region zeigte sich

eine sehr starke und hoch signifikante Wechselwirkung zwischen der Zugehörigkeit zur sozialen Schicht und dem Erhebungszeitpunkt, gemessen an dem Merkmal »Schichtindex *GSTel2004« (siehe Tabelle 3).

Aus diesem Grund wurde eine nach den Sozialstatus stratifizierte Analyse vorgenommen, deren Ergebnisse aus Abbildung 6 entnommen werden können. Auch in dieser Abbildung ist die entsprechende Wahrscheinlichkeit, Hormonwenderin zu sein, als Odds Ratio mit den jeweiligen 95% Konfidenzintervallen dargestellt. Als Bezugspunkt oder Referenz diente die Erhebung im Rahmen des BGS98. Während sich bei den Frauen aus der unteren Sozialschicht keine Veränderung in der Anwendungsprävalenz von 2004 im Vergleich zu 1998 ergab, war für die Frauen in der mittleren Sozialschicht ein statistisch signifikanter Rückgang zu verzeichnen, der sich bei den Frauen mit hohem Sozialstatus noch weiter verstärkte. Der eingangs berichtete Rückgang in der Häufigkeit der Hormonanwendung wurde demnach insbesondere durch den Rückgang bei den Frauen mit mittlerem und hohem Sozialstatus bewirkt.

Abbildung 6
MHT nach Sozialstatus vor und nach WHI



3.6 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass auch in Deutschland ein Rückgang in der Anwendungsprävalenz der MHT zu verzeichnen ist, vergleichbar dem in anderen europäischen und außer-europäischen Ländern. Dieser im Zeitraum von 1998 bis 2004 beobachtete Rückgang ist in erster Linie auf ein verändertes Anwendungsverhalten bei Frauen mit mittlerem und hohem Sozialstatus zurück zu führen. Diese Unterschiede in Bezug zum soziodemografischen Hintergrund der Frauen deuten möglicherweise auf Unterschiede in der

Indikation, in der Motivation und vor allem auch im Informationsstand der Frauen zu Nutzen und Risiken der MHT hin. Sie legen die Vermutung nahe, dass die MHT von den Frauen in Deutschland nicht mehr als »Gesundheitspromotor«, sondern in erster Linie als Mittel zur Behandlung menopausaler Beschwerden genutzt wird. Unsere Analyse belegt darüber hinaus, wie notwendig es ist, in weiteren bevölkerungsbasierten Studien zu prüfen, ob Evidenz basierte Informationen und Therapieempfehlungen zur MHT, Frauen mit unterschiedlichem sozioökonomischem und kulturellem Status in gleicher Weise erreichen.

Literatur

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321–333
2. Hulley S, Grady D, Bush T et al. (1998) Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 280: 605–613
3. Beral V (2003) Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362: 419–427
4. EMEA (2003) EMEA Public Statement on Recent Publications Regarding Hormone Replacement Therapy
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/3306503en.pdf>
5. BfArM (2003). 23/03 Hormonersatztherapie: Anwendung zur Behandlung und Vorbeugung einer Osteoporose negativ beurteilt
http://www.bfarm.de/clin_029/nn_u94774/DE/BfArM/Presse/mitteil2003/pm23-2003.html
6. Menon U, Burnell M, Sharma A et al. (2007). Decline in use of hormone therapy among postmenopausal women in the United Kingdom. *Menopause* 14: 462–467
7. Bellach B-M, Knopf H, Thefeld W (1998) Der Bundes-Gesundheitssurvey 1997/98 (The National Health Survey 1997/98). *Gesundheitswesen* 60(special issue 2): 59–68
8. Thefeld W, Stolzenberg H, Bellach BM (1999) Bundes-Gesundheitssurvey 1997/98: Response, Zusammensetzung der Teilnehmer und Non-Responder-Analyse (German National Health Interview and Examination Survey: response, composition of participants and analysis of non-respondents). *Gesundheitswesen* 61: 57–62
9. Köhler M, Rieck A, Borch S et al. (2005) Erster telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Institutes – Methodische Beiträge. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes (The first telephone health survey of Robert Koch-Institute-Method contribution. Contribution to the federal health reporting). Berlin: Robert Koch-Institut
10. Häder S, Gabler S (1997) Ein neues Stichprobendesign für telefonische Umfragen in Deutschland. In *Telefonstichproben in Deutschland*. (A new random sampling design for telephone surveys in German. Telephone random sampling in Germany). Gabler S, Häder S, Hoffmeyer-Zlotnik J, eds. Westdeutscher Verlag, Opladen: 68–88
11. Bertelsmann A, Knopf H, Melchert HU (1998) Der Bundes-Gesundheitssurvey als pharmakoepidemiologisches Instrument (The national health survey as a pharmacoepidemiological instrument). *Gesundheitswesen* 60(special issue 2): 89–9.
12. Winkler J, Stolzenberg H (1998) Der Sozialschichtindex im Bundes-Gesundheitssurvey (The social status index in the National Health Survey). *Gesundheitswesen* 61(special issue 2): 178–183
13. Mensink GBM, Lampert T, Bergmann E (2005) Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984–2003. *Bundesgesundheitsblatt* 48: 1348–1356

Korrespondenzanschrift:

Dr. med. Hildtraud Knopf
Epidemiologie nicht übertragbarer Krankheiten,
Umweltmedizin
Seestraße 10
13353 Berlin
E-Mail: knopfh@rki.de
Tel.: 030-18754-3213
Fax: 030-18754-3211

4 Gesundheitliche Lebensqualität und psychisches Befinden nach Absetzen der Hormontherapie in der Menopause

Methoden und vorläufige Erkenntnisse einer noch laufenden placebo-kontrollierten Studie

Prof. Dr. Ursula Härtel, Humanwissenschaftliches Zentrum der Ludwig-Maximilians-Universität, München

4.1 Hintergrund der Studie

Eines der wichtigsten Motive von Frauen, Hormone in der Menopause einzunehmen, ist die subjektive gesundheitliche Lebensqualität. Die Menopause beginnt im Median mit 51 Jahren – bei Raucherinnen etwa zwei Jahre früher – und dauert im Durchschnitt etwa vier Jahre [1]. Während der Wechseljahre klagen viele Frauen über spezielle Beschwerden wie Hitzewellen, vaginale Symptome, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Stimmungsschwankungen oder auch Angst und Depressionen. Allerdings standen nach dem aktuellen Review von Deborah Grady [1] in Langzeitstudien bisher nur vasomotorische Probleme (Hitzewellen, Schwitzen), vaginale Symptome und Schlafstörungen in konsistentem Zusammenhang mit den Wechseljahren. In der späten Menopause leiden etwa 40 % bis 65 % der Frauen unter Hitzewellen, von denen Raucherinnen wiederum häufiger betroffen sind als Nichtraucherinnen. Bei etwa der Hälfte der Frauen verbessern sich die vasomotorischen Probleme auch ohne Hormontherapie innerhalb weniger Monate und verschwinden bei 90 % vollständig nach vier bis fünf Jahren.

Dass Östrogenpräparate (transdermal oder oral), je nach Dosis, die Häufigkeit von Hitzewellen und Schweißausbrüchen bis zu 95 % reduzieren können, haben zahlreiche Studien nachgewiesen [2]. Allerdings scheinen sich Hitzewellen auch unter Placebo zu verbessern, obwohl es dazu kaum randomisierte Studien gibt [1]. Über den Einfluss der Hormontherapie auf andere Aspekte der Lebensqualität wie emotionales und soziales Wohlbefinden, »Vitalität« oder die kognitive und physische Funktionsfähigkeit existieren wenige oder inkonsistente Ergebnisse aus randomisierten Studien. Nelson et al. [3] berichteten beispielsweise in ihrem Review 2002 über ein niedrigeres Demenzrisiko von Frauen, die menopausale Hormone einnehmen, während die neueren Ergebnisse

aus der Women's Health Initiative Memory Study [4, 5] bei postmenopausalen Frauen ein erhöhtes Risiko für Demenz im Zusammenhang mit einer Östrogen/Progesteron-Therapie belegen und keinen Effekt bei leichten kognitiven Störungen. Die WHI-Studie [6] fand bei Frauen zwischen 50 und 79 Jahren keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Östrogen/Progesteron-Präparaten und der allgemeinen physischen und psychischen Lebensqualität, in der jüngeren Altersgruppe (50- bis 54-Jährige) allerdings eine Verbesserung der vasomotorischen Probleme und der Schlafqualität.

Angesichts der beunruhigenden Ergebnisse umfangreicher randomisierter Studien über den Einfluss langjähriger Hormontherapie auf Herz-Kreislauf- und Brustkrebsrisiken, haben international bereits viele Frauen die Einnahme von Hormonen abgesetzt, andere überlegen, dies zu tun, fürchten aber negative Auswirkungen auf ihr Wohlbefinden.

Die Frage, welchen Einfluss das Absetzen der Hormontherapie auf die gesundheitliche Lebensqualität von Frauen hat, die lange Jahre menopausale Hormone eingenommen haben, wurde unseres Wissens bisher noch in keiner placebo-kontrollierten Studie untersucht. Es gibt jedoch Studien, in denen Frauen retrospektiv, nach dem Absetzen ihrer Hormontherapie, zu ihrem Befinden befragt wurden [7, 8, 9]. So wurden beispielsweise im Rahmen des US-Kaiser-Foundation-Health-Plans [7] 377 Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren, die mindestens ein Jahr Hormone eingenommen und dann abgesetzt hatten, per Zufall ausgewählt und telefonisch interviewt. Bei der Befragung, die im Durchschnitt etwa sechs Monate nach dem Absetzen der Hormontherapie stattfand, gaben 70 % der Frauen an, keine oder nur leichte menopausale Symptome verspürt zu haben, während 30 % über belastende Symptome, vor allem Hitzewellen und Schwitzen berichteten. Interessanterweise gab es kaum einen Unterschied, ob Frauen abrupt mit der Therapie aufgehört hatten

oder diese »ausschleichen« ließen, sowohl bei der Häufigkeit belastender Symptome als auch bei der Entscheidung, die Hormontherapie wieder aufzunehmen. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in der Untersuchung von Hiamov-Kochman et al. [10] und Ockene et al. [8]. In welchem Ausmaß Placebo-Effekte in diesen Studien eine Rolle gespielt haben, lässt sich natürlich nicht sagen, da die Frauen bewusst mit der Hormontherapie aufgehört hatten.

Das Besondere an der vorliegenden Studie ist, dass die teilnehmenden Frauen für sechs Monate nicht wissen, ob sie weiterhin ihr gewohntes Hormonpräparat einnehmen oder ein Placebo. Die primär interessierenden Outcome-Variablen sind auch nicht Hitzewellen oder Schweißausbrüche, über die schon relativ viel bekannt ist, sondern andere physische, psychische und psychosoziale Merkmale der Lebensqualität, über die bisher wenige oder widersprüchliche Erkenntnisse vorliegen.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen Patientinnen und Ärzten in der täglichen Praxis helfen, die etwaigen subjektiven psychischen und physischen Folgen des Absetzens einer langjährigen Hormontherapie besser einzuschätzen als bisher und ihnen damit die Entscheidung zu erleichtern, ob eine Therapie weitergeführt oder abgesetzt werden soll.

4.2 Studienziel und Methoden

Das zentrale Studienziel ist die Untersuchung des Effekts des Absetzens der postmenopausalen Hormontherapie auf Veränderungen in der gesundheitlichen Lebensqualität und im psychischen Befinden bei Frauen im Alter zwischen 55 und 69 Jahren, die mindestens drei Jahre Hormone eingenommen haben.

Da große klinische Studien (z. B. Women's Health Initiative) gezeigt haben, dass die Placebo-Effekte bei der Behandlung von Wechseljahresbeschwerden stark sind, wurde das vorliegende Vorhaben als randomisierte placebo-kontrollierte Studie konzipiert. Probandinnen und Studienpersonal wissen nicht, wer weiterhin das Hormonpräparat einnimmt bzw. ein Placebo erhält. In dieser Untersuchung ist also das Absetzen des Hormonpräparats die placebo-kontrollierte

Intervention. Die zentrale Hypothese wurde als Nullhypothese formuliert: Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Veränderungen der physischen und psychischen Lebensqualität zwischen der Medikamentengruppe und der Placebogruppe in den sechs Monaten nach Absetzen der Therapie. Zwei Gruppen von Patientinnen werden miteinander verglichen: Eine Gruppe von Frauen, die über einen Zeitraum von sechs Monaten wie bisher (aber »verblindet«) ihr Hormonpräparat (Presomen® comp. 0,6 mg/5 mg oder Presomen® comp. 0,3 mg/5 mg) einnimmt und eine Gruppe, die im gleichen Zeitraum ein Placebo dieses Präparats erhält. Nach zwölf Monaten (sechs Monate nach »Entblindung«) sollen beide Gruppen noch einmal befragt werden, um herauszufinden, wie hoch der Anteil Frauen ist, die weiterhin Hormone einnehmen bzw. wie viele aus der Placebogruppe wieder mit der Hormoneinnahme begonnen haben.

Das Präparat Presomen wurde ausgewählt, da es laut Statistik der Krankenkassen zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch immer das am häufigsten verordnete menopausale Hormonpräparat war. Aus Kostengründen konnten weitere Präparate nicht einbezogen werden, da weder die Hersteller von Presomen, noch die Hersteller eines ebenfalls häufig verordneten transdermalen Präparats für diese Studie Placebos zur Verfügung stellten.

4.3 Primäre und sekundäre Outcomes der Studie

Primäre Endpunkte sind in dieser Untersuchung die Veränderungen in den Summenscores der physischen und psychischen Lebensqualität innerhalb von sechs Monaten nach Absetzen der Hormontherapie, gemessen mit den international validierten Fragebögen SF-36 [11] und dem menopausenspezifischen Fragebogen MENQOL-Intervention [12, 13]. Beide Fragebögen erfassen mehrere Dimensionen der gesundheitlichen Lebensqualität mit unterschiedlichen Items. Beim SF-36 werden neun Subdimensionen unterschieden, einschließlich körperlicher und sozialer »Funktionsfähigkeit«, emotionalem Befinden, Vitalität und allgemeiner Gesundheitswahrnehmung, während der MENQOL-Fragebogen mehr menopausenspezifische Symptome erfasst, aber

ebenfalls Fragen zu einer Reihe psychischer und körperlicher Symptome enthält, deren Zusammenhang mit der Hormoneinnahme noch nicht geklärt ist.

Sekundäre Outcomes der Studie sind: Veränderungen in Häufigkeit und Stärke vasomotorischer Symptome, gemessen mit einem Hitze-wellen-Tagebuch (viermal, jeweils sieben Tage); Veränderungen in der Häufigkeit von Schlafstörungen (WHI-Insomnia Rating Scale) und Veränderungen in der allgemeinen Lebenszufriedenheit (Satisfaction With Life Scale, SWLS).

Sechs Monate nach der »Entblindung« wird noch einmal die aktuelle Prävalenz der Hormoneinnahme erfragt, einschließlich der Gründe für das etwaige dauerhafte Absetzen oder die Wiederaufnahme der Hormontherapie.

4.4 Studienpopulation

Aufgrund der vorliegenden Informationen über die Anzahl der Verordnungen von Presomen in Bayern wurde zunächst geschätzt, dass es ausreichen würde, nur die Stadt München einzubeziehen, um die angestrebte Fallzahl von etwa 450 Frauen in einem angemessenen Zeitraum zu erreichen. Dabei ist anzumerken, dass für die Testung der primären Hypothese auf der Basis des MENQOL-Fragebogens eine geringere Fallzahl nötig ist. Da sich die Rekrutierung in München wesentlich langwieriger als erwartet erwies, wurde Ende 2007 ein weiteres Studienzentrum am Hamburger Universitätsklinikum Eppendorf (Prof. van den Bussche) eingerichtet. Sowohl die Rekrutierung in München und Umgebung als auch in Hamburg dauert noch an.

Neben den schon genannten Einschlusskriterien (Alter 55 bis 69 Jahre, seit mindestens drei Jahren Einnahme menopausaler Hormone – zwischenzeitliche kurze Unterbrechungen erlaubt – zurzeit Einnahme von Presomen comp.), müssen die Teilnehmerinnen gute Deutschkenntnisse besitzen, eine Einwilligungserklärung (informed consent) unterschreiben und bereit sein, gegebenenfalls für weitere sechs Monate Hormone einzunehmen. Frauen, die schon beschlossen hatten, endgültig mit der Hormontherapie aufzuhören, werden also nicht einbezogen. Zum Ausschluss eines Verdachts auf Brustkrebs wurde außerdem

von der zuständigen Ethikkommission gefordert, dass die Frauen in den vergangenen zwölf Monaten eine Mammografie durchgeführt hatten oder bereit waren, dies in den nächsten Monaten nachzuholen.

Bei den Ausschlusskriterien handelt es sich im Wesentlichen um diejenigen Merkmale, welche als Kontraindikation zur Einnahme von Presomen compositum anzusehen sind. Dazu zählen: Hysterektomie, bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. entsprechender Verdacht; venöse thromboembolische Erkrankungen (v.a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie); bestehende oder kurz zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankungen (v.a. Myokardinfarkt, Schlaganfall); akute oder zurückliegende Lebererkrankungen; östrogenabhängiger maligner Tumor bzw. entsprechender Verdacht (v.a. Endometriumkarzinom); nicht abgeklärte Blutung im Genitalbereich.

4.5 Untersuchungsmethoden

Mit Ausnahme eines standardisierten persönlichen Basisinterviews, das im jeweiligen Studienzentrum (München oder Hamburg) stattfindet, beruhen die Erfassungen der primären und sekundären Endpunkte auf validierten Fragebögen zum Selbstausfüllen und Tagebucheintragen zur Messung von vasomotorischen Symptomen. Die Follow-up-Untersuchung nach zwölf Monaten wird postalisch durchgeführt.

Grundsätzlich ist festzustellen, dass die Studie in Übereinstimmung mit den Prinzipien der »Guidelines for Good Clinical Practice« der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Humane Use (ICH GCP) durchgeführt.

Obwohl in unserer Untersuchung kein neues Medikament geprüft wird, sondern das Absetzen eines seit langen Jahren verordneten Hormonpräparats, unterliegt die Studie den strengen Richtlinien und Auflagen einer klinischen Prüfung nach § 42, Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG) und wurde gemäß § 9, Abs. 1 GCP-V vom BfArM inhaltlich geprüft und genehmigt. Alle weiteren behördlichen Genehmigungen wurden ebenfalls entsprechend eingeholt (siehe Anhang).

Die Studie wird außerdem begleitet von einem hochkarätigen internationalen Advisory Board mit einschlägiger Expertise im Bereich Biostatistik und großer randomisierter Studien zur Hormontherapie (siehe Anhang).

4.6 Stand der Rekrutierung und vorläufige Ergebnisse des Basis-Interviews

Da die Rekrutierungsphase noch nicht abgeschlossen ist, können die dargestellten Ergebnisse nur einen kleinen Ausschnitt abbilden und noch keine der Hauptfragestellungen behandeln.

4.6.1 Stand der Rekrutierung

Wie erwähnt, sollten die Frauen im Alter zwischen 55 und 69 Jahren ursprünglich nur in München rekrutiert werden. Rekrutierungsmethoden waren zunächst schriftliches und telefonisches Informieren aller ca. 350 niedergelassenen Gynäkologen in München, Öffentlichkeitsarbeit (Zeitungen, Radio), Kontaktaufnahme zum Bayerischen Brustkrebs-Screening-Programm, danach die Einbeziehung großer Krankenkassen. Trotz der enormen Zustimmung und des Interesses Hunderter von Frauen, die uns aufgrund der Veröffentlichungen in den Printmedien telefonisch kontaktierten, konnten über die Öffentlichkeitsarbeit nur wenige Frauen gefunden werden, die die strengen Einschlusskriterien erfüllten.

Den geringsten Erfolg brachten bisher die Rekrutierungsversuche über Gynäkologen in München. Trotz intensiver Bemühungen wie erstens, Schreiben an alle niedergelassenen Gynäkologen in München-Stadt und München-Land, mit Informationsmaterial und Rückantwort-Fax; zweitens, telefonisches Nachhaken und persönliches Informieren durch Studienassistentin und Studiengynäkologin (N=193 telefonisch kontaktierte Praxen, teilweise mehrfach) konnte bisher keine Probandin über diesen Weg rekrutiert werden. Von 24 Gynäkologen wurde jedoch Unterstützungsbereitschaft signalisiert. Sie erklärten sich bereit, ihre Presomen-Patientinnen anzuschreiben und erhielten vom Studienzentrum die gewünschten Briefe für insgesamt 127 Patientinnen. Leider erwies sich auch diese Akti-

on als erfolglos, so dass die Bemühungen, über niedergelassene Ärzte Probandinnen zu gewinnen, mittlerweile eingestellt wurden und auch in Hamburg kein ähnlicher Versuch gestartet wurde.

Am erfolgreichsten waren bisher die Schreiben der Krankenkassen BEK, AOK, DAK und Siemens BKK an ihre Versicherten, in denen über unsere Studie informiert wurde und sich die interessierten Frauen direkt an das Studienzentrum München oder Hamburg wenden konnten. Von Seiten der BEK und der AOK sind noch weitere Aktionen vorgesehen. Die Techniker Krankenkasse (TK) sah sich leider nicht in der Lage, ihre eventuell in Frage kommenden Versicherten zu informieren.

Von den 112 »gescreenten« Frauen in München und den 70 bisher »gescreenten« Frauen in Hamburg konnten mittlerweile 73 Frauen randomisiert und in die Studie aufgenommen werden. 61 Frauen aus München haben bereits die 6-monatige Placebophase hinter sich. Hauptgründe für die Nichtaufnahme in die Studie (nach dem Screening) waren: Hysterektomie oder keine Bereitschaft, im vorgeschriebenen Zeitraum eine Mammografie durchführen zu lassen.

4.6.2 Vorläufige Ergebnisse des Erstinterviews vor Einnahme des Studienmedikaments

Im Folgenden werden einige deskriptive Ergebnisse des ersten Interviews vor Beginn der Einnahme des Studienmedikaments dargestellt und zwar nur für die bisherigen Studienteilnehmerinnen aus München. Die Daten aus Hamburg wurden noch nicht einbezogen.

Tabelle 1 zeigt die soziodemografischen Merkmale der Münchner Studienteilnehmerinnen und Tabelle 2 die durchschnittliche Dauer ihrer Hormoneinnahme. Wie dargestellt, lag die durchschnittliche Einnahmedauer menopausaler Hormone in der gesamten Gruppe bei 13,5 Jahren. Bei der Frage, ob sie schon einmal versucht hätten, mit der Hormoneinnahme aufzuhören, antworteten 70 % der Frauen mit »Ja«, 30 % mit »Nein«. Der Hauptgrund für die Wiederaufnahme der Hormoneinnahme waren Hitzewellen. Hitzewellen und Nachtschweiß waren auch die am häufigsten genannten Gründe, warum die

Tabelle 1
Soziodemografische Merkmale der Münchner Studienteilnehmerinnen*
 (*Daten aus Hamburg noch nicht einbezogen)

Soziodemografische Merkmale	N = 61
Alter, Mittelwert	63 Jahre
Familienstand	
Verheiratet oder mit Partner zusammenlebend	67 %
Ohne Partner	33 %
Höchster Schulabschluss	
Volks-, Hauptschulabschluss	36 %
Mittlere Reife	49 %
Abitur, Fachhochschulreife	13 %
Anderes	2 %
Erwerbstätigkeit	
Nicht erwerbstätig	72 %
Erwerbstätig	28 %

Tabelle 2
Durchschnittliche Dauer der Hormoneinnahme

Altersgruppe	Dauer der Hormoneinnahme
55–60 Jahre	10,3 Jahre
61–69 Jahre	15,2 Jahre
55–69 Jahre	13,5 Jahre

Tabelle 3
Selbst genannte Gründe für den Beginn der Hormontherapie*
 (*Daten aus Hamburg noch nicht einbezogen)

Symptome (mehrere Angaben möglich)	N = 61
Hitzewellen	67 %
Nachtschweiß	46 %
Schlafstörungen	44 %
Vaginaltrockenheit	25 %
Stimmungsschwankungen, Depressionen, Ängste	16 %
Ärztliche Empfehlung, ohne starke Beschwerden	15 %
Osteoporose und -prophylaxe	10 %
Sonstiges	18 %
Weder Hitzewellen noch Nachtschweiß	30 %

Frauen ursprünglich mit der Hormoneinnahme begonnen hatten (siehe Tabelle 3). Allerdings gaben auch etwa 30 % der Frauen an, sie hätten bei Beginn der Hormoneinnahme weder unter Hitzewellen noch Nachtschweiß gelitten.

4.7 Schluss

Der vorliegende Beitrag sollte einen Überblick vermitteln über die Methoden und den gegenwärtigen Stand unserer Studie zur Lebensqualität nach Absetzen der Hormontherapie in der Menopause. Die bisherigen Erfahrungen zeigen, wie komplex es ist, im umstrittenen Bereich der menopausalen Hormontherapie eine investigator-initiierte Studie durchzuführen, welche nicht die Einführung, sondern das Absetzen eines Hormonpräparats testet. Überrascht hat der fehlende Erfolg der Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen über die niedergelassenen Gynäkologen in München, obwohl im persönlichen Gespräch viele betont haben, wie wichtig sie die Studie finden. Ermutigend sind die große Zustimmung und das Interesse der betroffenen Frauen, von denen aufgrund der strengen Einschlusskriterien allerdings viele nicht an der Studie teilnehmen konnten. Die weiteren Rekrutierungsaktivitäten werden sich noch gezielter darauf konzentrieren, die »richtigen« Frauen zu erreichen. Dankenswerterweise haben die Barmer Ersatzkasse und die AOK sich schon bereit erklärt, diese Aktivitäten weiterhin zu unterstützen.

Literatur

1. Grady D (2006) Management of Menopausal Symptoms. *N Engl J Med* 355; 22: 2338–2347
2. Nelson HD (2004) Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 291: 1610–20
3. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P et al. (2002) Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 288 (7): 872–81
4. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR et al. (2003) WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 289 (20): 2651–62

5. Craig MC, Maki PM, Murphy DG (2005) The Women's Health Initiative Memory Study: findings and implications for treatment. *Lancet Neurol* 4: 190–4
6. Hays J, Ockene JK, Brunner RL et al. (2003) Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 348: 1839–54
7. Grady D, Ettinger B, Tosteson AN et al. (2003) Predictors of difficulty when discontinuing postmenopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 102: 1233–9
8. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB et al. (2005) Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* 294: 183–93
9. Ness J, Aronow WS, Beck G (2006) Menopausal symptoms after cessation of hormone replacement therapy. *Maturitas* 53: 356–361
10. Haimov-Kochmann R, Barak-Glantz E, Ein Mor E et al. (2006) Duration nor severity of the climacteric syndrome predicts resumption of hormone therapy after discontinuation: a prospective cohort study. *Human Reproduction* 21: 2450–2454
11. McHorney Ware JE, Raczek AE (1993) The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and Clinical Tests of Validity in Measuring Physical and Mental Health Constructs. *Medical Care* 31: 247–263
12. Hilditch JR, Lewis J, Peter A (1996) A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas* 24 (3): 161–75
13. Lewis JE, Hilditch JR, Wong CJ (2005) Further psychometric property development of the Menopause-Specific Quality of Life questionnaire and development of a modified version, MENQOL-Intervention questionnaire. *Maturitas* 50 (3): 209–21

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. Ursula Härtel
 Humanwissenschaftliches Zentrum der
 Ludwig-Maximilians-Universität München
 Goethestraße 31
 80336 München
 E-Mail: ursula.haertel@med.uni-muenchen.de
 www.ht-studie.hwz.uni-muenchen.de

Anhang – Allgemeine Informationen, beteiligte Institutionen

Gefördert durch Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), FKZ 01KH0405
 Zustimmung der Ethikkommission LMU München
 Grosshadern, Nr. 364-05, 21. Febr. 2006
 Zustimmung des BfArM: Submission-Nr.
 61-3910-4031323, März 2006
 EudraCT Nummer: 2005-004427-19

Leiterin der Klinischen Prüfung (Coordinating investigator): Prof. Dr. Ursula Härtel, MPH, Humanwissenschaftliches Zentrum der Universität München, Goethestr. 31, 80336 München
 Prüfärzt (Qualified Physician): Dr. med. Ingo Bauerfeind, Leitender Oberarzt, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München – Großhadern, Marchioninistraße 15, 81377 München
 Koordinator zweites Studienzentrum Hamburg: Prof. van den Bussche, Dr. med. A. Barzel, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Institut für Allgemeinmedizin, Martinistraße 52, 20246 Hamburg
 Sponsor (juristisch): Ludwig-Maximilians-Universität München, Herr Ralf Rüdiger Balleisen, Referat III B, Geschwister-Scholl-Platz 1, 80539 München
 Statistische Auswertungen: Dipl.-Stat. Birgit Filipiak-Pittroff (Biostatistikerin), München-Neubiberg
 Hersteller Studienmedikament (Placebos): Dr. rer. nat. Holger Knoth, Klinikapotheke, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Fetscherstr. 74, Haus 1, 01307 Dresden

Wissenschaftlicher Beirat, Advisory Board:

- Prof. Deborah Grady, MD, MPH (Epidemiologie und Biostatistik), Director of the Women's Health Clinical Research Center, University of California, San Francisco, USA
- Prof. Gerardo Heiss, MD (Epidemiologie), School of Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, USA
- Prof. Lloyd Chambless (Biostatistik), Dept. Biostatistics, Director Collaborative Studies Coordinating Center, School of Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, USA
- Prof. Dr. med. Gerlinde Debus, Chefärztin der Frauenklinik Dachau, Krankenhausstraße 15, 85221 Dachau
- Prof. Dr. med. Jörg Hasford, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Universität München

5 Veränderungen in der Verordnung von Präparaten zur menopausalen Hormontherapie

Im Rahmen des Verbundprojektes: »Nutzen und Risiken der Hormontherapie (HT), Erfordernisse und Leistungen der Gesundheitsvorsorge für Frauen in Deutschland«

Dr. Holger Gothe, IGES Institut für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH, Berlin

5.1 Hintergrund und Fragestellung

Die Hormontherapie zur Behandlung von Östrogenmangelerscheinungen im Klimakterium, wie Hitzewallungen, Schlafstörungen und depressiven Verstimmungen, zählt zu den am häufigsten eingesetzten medikamentösen Therapieoptionen der gynäkologischen Praxis [1]. Seit der Veröffentlichung von Studienergebnissen der Womens' Health Initiative (WHI)-Studie (2002) steht jedoch insbesondere die Einnahme von Östrogen-Gestagen-Kombinationen zur menopausalen Hormontherapie in der Kritik. In dieser Studie wurde für Frauen unter Hormontherapie ein erhöhtes Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen, Schlaganfällen und Lungenembolien berichtet [2]. In einer anderen großen Studie aus dem Jahr 2003, der Millionen Women Study (MWS) [3] wurden vermehrt Brustkrebsfälle berichtet.

In Deutschland wurden die Empfehlungen für die Anwendung einer Hormontherapie unter Berücksichtigung der aktuellen Studienergebnisse modifiziert. Sie soll danach nur noch bei bestehender Indikation erfolgen, eine Langzeitanwendung zur Osteoporoseprophylaxe wird nicht mehr empfohlen [1]. Internationale Zahlen deuten darauf hin, dass die Anwendung von Hormonen im und nach dem Klimakterium seit Veröffentlichung der WHI-Studie deutlich zurückgegangen ist, detaillierte Ergebnisse aus dem deutschen Versorgungsalltag liegen aktuell jedoch nicht vor.

Mit diesem Teil des Verbundprojektes wurde das Ziel verfolgt, anhand von Routineabrechnungsdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung (Beobachtungszeitraum 2000 bis 2005) Verordnungsmuster und Behandlungsverläufe von Präparaten zur menopausalen Hormontherapie für definierte Zeiträume vor und nach Veröffentlichung der WHI-Studie zu vergleichen. Damit sollte geklärt werden, ob und in welchem Ausmaß die Veröffentlichung von Ergebnissen

der WHI-Studie zu einer Veränderung der Inanspruchnahme von Hormontherapien in Deutschland führte.

Vor diesem Hintergrund wurde einerseits die Verordnungshäufigkeit von Hormontherapien insgesamt unter Berücksichtigung von verordneten Wirkstoffen analysiert. Zusätzlich wurde untersucht, ob das Bekanntwerden der WHI-Studie zu Veränderungen der Zahl von neu angesetzten Hormontherapien geführt hat, wobei mit Blick auf die am häufigsten eingesetzten Präparate und Darreichungsformen der Fokus auf oralen Östrogen/Gestagen-Kombipräparaten und oralen Östrogen-Monopräparaten lag. Zum Anderen wurden Therapieverläufe von Versicherten charakterisiert, die vor bzw. nach Erscheinen der WHI-Studie Präparate zur menopausalen Hormontherapie eingenommen haben.

5.2 Methode

Datenbasis

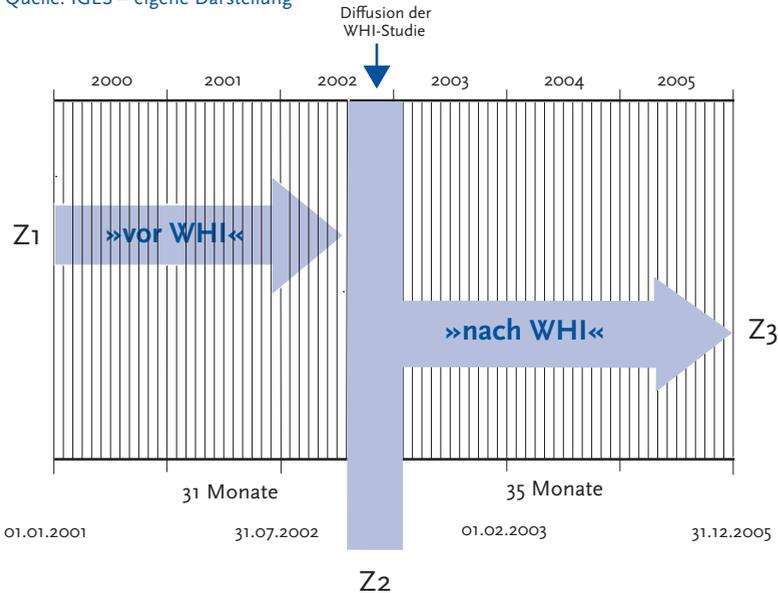
Die vorliegende Studie wurde auf der Basis von Routineabrechnungsdaten der Gmünder Ersatzkasse (GEK) durchgeführt. Die Daten geben neben Geschlecht und Alter der Versicherten detailliert Auskunft über die Verordnung von Arzneimitteln (Verordnungsdatum; Pharmazentralnummer PZN; ATC-Kode), so dass Merkmale, wie Verordnungszeitpunkt, Wirkstoffe und Dosierungen, analysiert werden konnten.

Definition von Betrachtungszeiträumen

Für die vergleichende Analyse von Verordnungsmustern wurden entsprechend Abbildung 1 Zeiträume vor (01.01.2000 bis 31.07.2002; »Z1«), während (01.08.2002 bis 31.01.2003; »Z2«) und

Abbildung 1
Betrachtungszeiträume, die für die vergleichende Analyse vor und nach Erscheinen der WHI-Ergebnisse definiert wurden

Quelle: IGES – eigene Darstellung



nach Veröffentlichung der WHI-Studie im Juni 2002 definiert (01.02.2003 bis 31.12.2005; »Z3«). Dabei wird unterstellt, dass die breite Diffusion der WHI-Studienergebnisse bis zu beobachtbaren Konsequenzen für Ärzte und Patientinnen in einem Zeitraum von etwa sechs Monaten erfolgte.

5.3 Ergebnisse

Studienkohorte

Von den insgesamt rund 1,5 Millionen Versicherten der GEK, für die im Beobachtungszeitraum (01.01.2000 bis 31.12.2005) Daten zur Verfügung standen, konnten zunächst $N=134.683$ weibliche Versicherte identifiziert werden, die zu Studienbeginn mindestens 40 Jahre alt und über die Jahre 2000 bis 2005 durchgehend versichert waren. Im Beobachtungszeitraum erhielten insgesamt $N=38.897$ (28,9 %) dieser Versicherten mindestens eine Verordnung über ein für die Hormontherapie (HT) zugelassenes Arzneimittel und waren am Tag der Verordnung mindestens 45 Jahre

alt (Studienkohorte). Diese Altersbeschränkung ließ die Wahrscheinlichkeit besonders hoch erscheinen, dass die Anwendung der berücksichtigten Arzneimittel im Rahmen einer Hormontherapie erfolgte.

Das mittlere Alter der HT-Anwenderinnen lag bei $55 \pm$ sieben Jahren. Die Verordnungsprävalenz der Hormontherapie innerhalb der Studienkohorte ist in Tabelle 1 dargestellt. Bezogen auf die betrachteten Altersklassen der Studienkohorte lag ein Verordnungsschwerpunkt auf der Gruppe der 50- bis 59-jährigen Frauen, von denen 49,8 % Verordnungen der betrachteten Arzneimittel zur Hormontherapie erhielten.

Inanspruchnahme von Arzneimitteln zur Hormontherapie

Verordnung nach Zeiträumen und Wirkstoffgruppen

Betrachtet man die Versicherten der Studienkohorte zunächst nach Ordnungszeiträumen, so können verschiedene Teilkohorten beschrieben

Tabelle 1
Verordnungsprävalenz der Hormontherapie in der Studienkohorte (N=38.897) nach Altersgruppen in Jahren während des Beobachtungszeitraumes (2000 bis 2005)
 Quelle: IGES – eigene Berechnungen

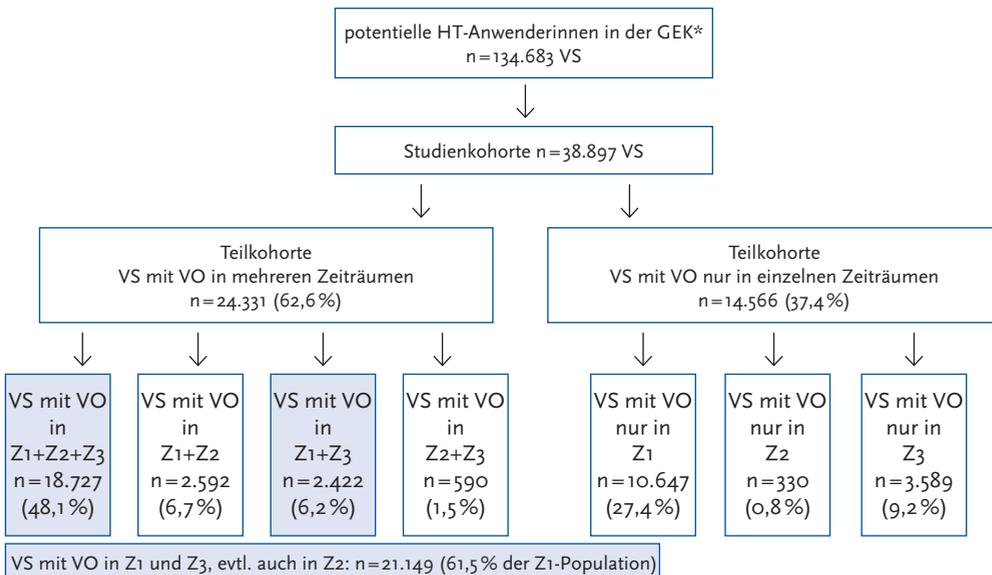
Altersgruppe	HT-Anwenderinnen	
	Anzahl	Anteil
45–49 Jahre	10.255	26,4 %
50–59 Jahre	19.367	49,8 %
60–69 Jahre	7.548	19,4 %
70 und älter	1.727	4,4 %
Gesamt	38.897	100 %

werden. Wie Abbildung 2 zeigt, hatten insgesamt $N = 24.331$ (62,6 %) Versicherte der Studienkohorte mindestens eine Verordnung eines Arzneimittels zur Hormontherapie in mehreren Zeiträumen. Darunter waren $N = 21.149$ Versicherte (54,4 % der Studienkohorte), für die sowohl vor als auch nach der WHI-Studie (Zeitraum »Z1« und »Z3«, evtl. auch »Z2«) eine Hormontherapie registriert wurde. Für 37,4 % der Studienkohorte ($N = 14.566$) wurden

Arzneimittel zur Hormontherapie nur in einem der definierten Betrachtungszeiträume verordnet, und zwar zum überwiegenden Teil ($N = 10.647$; 27,4 % der Studienkohorte) im Zeitraum vor WHI (01.01.2000 bis 31.07.2002). Deutlich niedriger war die Zahl von Frauen mit einer Hormontherapie ausschließlich im Zeitraum nach der WHI-Studie (01.02.2003 bis 31.12.2005), in dem die Verordnungshäufigkeit bei 9,2 % ($N = 3.589$) lag.

Mit einem Anteil von 54,9 % ($N = 21.149$) erhielt die Mehrheit der Versicherten zum Zeitpunkt ihrer Aufnahme in die Studienpopulation Verordnungen eines Östrogen/Gestagen-Präparates (fixe Kombination) zur oralen Anwendung (Abbildung 3). Deutlich niedriger waren die Anteile von Versicherten mit Verordnung von Östrogen-Monopräparaten zur oralen bzw. transdermalen Anwendung: 16,2 % ($N = 6.307$) bzw. 15,4 % ($N = 5.979$). Orale Östrogen-Monopräparate und Östrogen/Gestagen-Präparate machten somit insgesamt 71,1 % der Verordnungen aus. Die Verordnung anderer Wirkstoffgruppen oder Darreichungsformen spielte bei Versicherten der Studienpopulation nur eine untergeordnete Rolle.

Abbildung 2
Verteilung der Studienkohorte nach Verordnungszeiträumen
 Quelle: IGES

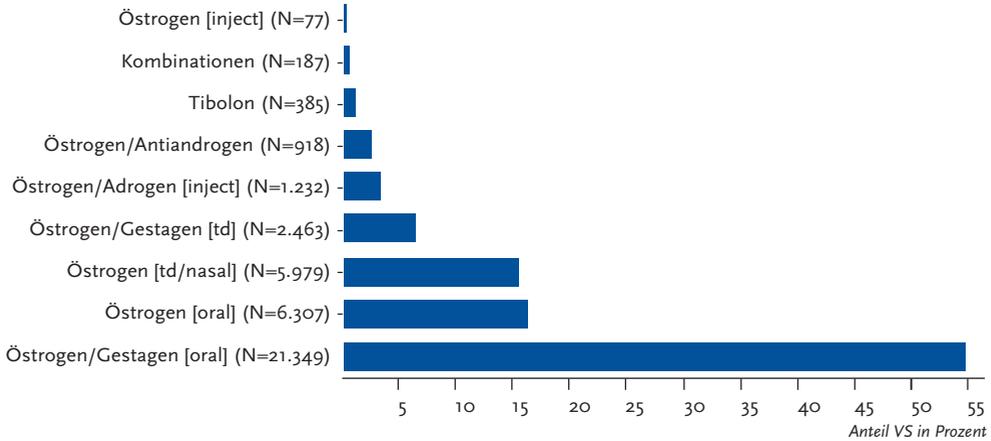


* In der GEK von 2000 bis 2005 durchgehend versicherte Frauen, die am 01.01.2000 mindestens 40 Jahre alt waren und für eine HT in Frage kämen.

Abbildung 3

Verteilung der Versicherten (VS) nach Wirkstoffgruppen und Darreichungsformen (Beobachtungszeitraum 2000 bis 2005);* Anteile bezogen auf alle Versicherten unter Hormontherapie (N=38.897)

Quelle: IGES



* Erste beobachtbare VO der Wirkstoffgruppe im Zeitraum 2000 bis 2005, die zur Aufnahme der Versicherten in die Studienpopulation geführt hat.

Tabelle 2

Hormontherapie-Verordnungen insgesamt vor und nach Veröffentlichung der WHI-Studie (N=38.897)

Quelle: IGES – eigene Berechnungen

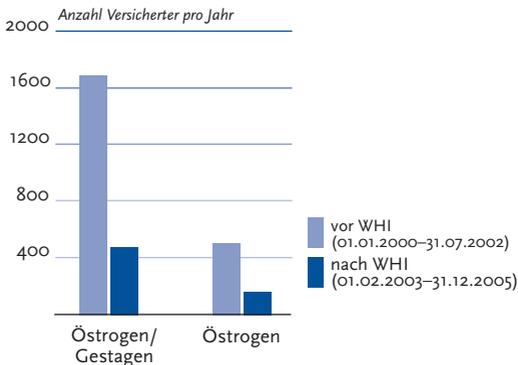
Wirkstoffgruppen und Darreichungsformen	HT-Anwenderinnen					
	vor WHI		davon auch nach WHI		Differenz	
	Anzahl	Anteil an VS der Studienkohorte	Anzahl	Anteil an VS der Studienkohorte	Anzahl	Anteil an VS der Studienkohorte
Östrogen/Gestagen (oral)	19.127	49,2%	11.771	30,3%	-7.356	-18,9%
Östrogen (oral)	5.536	14,2%	3.486	9,0%	-2.050	-5,3%
sonstige Wirkstoffe und Darreichungsformen	9.725	25,0%	5.892	15,1%	-3.833	-9,9%
Gesamt	34.388	88,4%	21.149	54,4%	-13.239	-34,0%

Die differenzierte Auswertung von Versicherten bezüglich der Verordnung von Hormonpräparaten vor und nach Veröffentlichung der WHI-Studie (Tabelle 2) zeigt, dass insgesamt N=34.388 Frauen (88,4% der Studienkohorte) vor Veröffentlichung der WHI-Studie wenigstens ein Arzneimittel zur Hormontherapie erhalten haben (Z1-Population)¹. Die meisten dieser Versicherten (49,2% der Studienkohorte) erhielten Verordnungen eines oralen Östrogen/Gestagen-Präparates (N=19.127). Östrogen-Monopräparate in oraler Darreichungsform wurden 5.536 Versicherten

verordnet (14,2% der Studienkohorte). Verordnungen anderer Wirkstoffe (Östrogen/Androgen, Tibolon, Östrogen/Antiandrogen) bzw. anderer Darreichungsformen (transdermale Arzneipflaster, Injektion) wurden bei 9.725 Frauen registriert (25,0% der Studienkohorte).

¹ Bei diesen Frauen war eine Verordnung in mehreren der definierten Zeiträume möglich. In jedem Fall hatten die Versicherten der Z1-Population jedoch eine Verordnung über eine Hormontherapie im Zeitraum vor WHI.

Abbildung 4
Versicherte mit Neuverordnung einer oralen Hormontherapie pro Jahr vor (N=2.287) bzw. nach WHI (N=698)
 Quelle: IGES



Unter den N=34.388 Versicherten mit Verordnung vor der WHI-Studie waren N=21.149 Frauen (54,4% der Studienkohorte), die auch danach mindestens ein Arzneimittel zur Hormontherapie erhalten haben.

Der Vergleich der Ergebnisse zeigt, dass sich die Anzahl von Frauen, denen eine Hormontherapie verordnet wurde, nach Veröffentlichung der WHI-Studie um N=13.239 verringerte. Dies entspricht einem Rückgang von 34,0% bezogen auf die Studienkohorte. Mit 18,9% zeigte sich der Rückgang am deutlichsten bei Frauen mit oraler Östrogen/Gestagen-Verordnung (Verminderung um N=7.356 vor vs. nach WHI).

Versicherte mit Neuverordnung einer oralen Hormontherapie

Für die ergänzende Analyse von Frauen mit Neuverordnung vor bzw. nach WHI wurden Versicherte der Studienkohorte betrachtet, die 360 Tage vor dieser inzidenten Verordnung keine Hormontherapie erhalten haben². Die Zahl von Frauen, die im betrachteten Zeitraum erstmalig eine orale Hormontherapie begonnen haben, ging von insgesamt 2.287 Frauen pro Jahr vor der WHI-Studie (01.1.2001 bis 31.7.2002) auf 698 Frauen pro Jahr im Zeitraum nach WHI (01.2.2003 bis 31.12.2005) zurück.

Für die Östrogen/Gestagen-Kombinationstherapie zeigt sich nach WHI ein deutlicher Rückgang

um 70,6% im Vergleich zum Betrachtungszeitraum vor Veröffentlichung der Studie (Abbildung 4). Die meisten Neuverordnungen werden aber weiterhin für Östrogen/Gestagen-Kombinationspräparate beobachtet, die sowohl vor (N=1.688 pro Jahr) als auch nach WHI (N=496 pro Jahr) den größten Anteil im jeweiligen Beobachtungszeitraum ausmachen. Der Anteil von Frauen mit Erstverordnung von oralen Östrogen-Monopräparaten ging von 480 Versicherten pro Jahr im Zeitraum vor WHI auf 157 Versicherte pro Jahr nach WHI um 67,3% zurück.

5.4 bei Frauen mit oraler Hormontherapie

Mit der vergleichenden Analyse von Frauen mit kontinuierlicher Hormontherapie (»Behandlungs-episode«) sollte für den Zeitraum vor der WHI-Studie (Januar 2000 bis Juli 2002) gegenüber dem Zeitraum nach Bekanntwerden der WHI-Studien-ergebnisse (Februar 2003 bis Dezember 2005) untersucht werden, wie lange die Hormontherapie jeweils beibehalten wurde, und ob sich Unterschiede im Hinblick auf Verordnungscharakteristika (Verordnungsmengen, Dosierung) zeigten. Einbezogen wurden Frauen der Studienkohorte mit Einnahme von Hormonpräparaten, die ausgehend von einer Index-Verordnung mindestens 360 Tage beobachtbar waren und für die im Jahr davor keine Verordnung einer Hormontherapie registriert worden war³. Zur besseren Vergleichbarkeit von Frauen mit Behandlungsepisoden vor und nach WHI wurde ein »normierter Vergleich« vorgenommen, indem die Beobachtungszeit auf maximal 360 Tage nach Index-Verordnung beschränkt wurde⁴.

² Für den Zeitraum vor WHI wurden nur Verordnungen einbezogen, die ab Januar 2001 registriert wurden, da nur für diese Versicherten ein ausreichend langer Beobachtungszeitraum von einem Jahr vor der inzidenten Verordnung betrachtet werden konnte.

³ Für den Zeitraum vor WHI wurden somit nur Verordnungen ab Januar 2001 einbezogen, für den Zeitraum nach WHI wurden nur Verordnungen bis zum 31.12.2004 berücksichtigt.

⁴ Es wurde die mittlere Episodendauer im Jahr ab der Index-Verordnung berechnet. Das bedeutet jedoch nicht, dass sich die Einnahme der Hormontherapie in der Praxis über maximal ein Jahr erstreckte.

Tabelle 3

Versicherte (VS) mit Index-Verordnung (Index-VO) von oralen Östrogen/Gestagen-Präparaten bzw. oralen Östrogen-Präparaten nach Subgruppen

Quelle: IGES – eigene Analysen

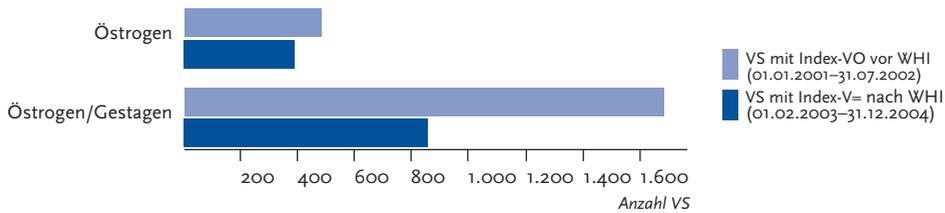
Subgruppe	Zeitraum der Index-VO	VS mit Östrogen/Gestagen-Kombitherapie (Anzahl)	Anteil an VS der Studienkohorte (Anzahl)
vor WHI 1	01.01.01 bis 30.06.01	872	251
vor WHI 2	01.07.01 bis 31.12.01	829	234
vor WHI 3	01.01.02 bis 31.07.02	973	278
nach WHI 1	01.02.03 bis 30.06.03	436	182
nach WHI 2	01.07.03 bis 31.12.03	425	189
nach WHI 3	01.01.04 bis 30.06.04	319	167
nach WHI 4	01.07.04 bis 31.12.04	465	208

Abbildung 5

Versicherte (VS) mit Behandlungsepisoden ab Index-Verordnung (Index-VO) vor WHI (N=3.616) vs. nach WHI (N=2.539)

Anzahl VS p. a. mit Index-VO orale Therapie

Quelle: IGES



5.5 Inanspruchnahme

Tabelle 3 zeigt die Verteilung von Versicherten mit Index-Verordnung von oralen Östrogen/Gestagen-Präparaten bzw. oralen Östrogen-Monopräparaten nach definierten Subgruppen nach Datum der Index-Verordnung (Index-Datum).

Die differenzierte Analyse von Versicherten mit Verordnung einer Hormontherapie lässt insbesondere für die orale Östrogen/Gestagen-Therapie einen deutlichen Rückgang an therapierten Versicherten pro Jahr erkennen (Abbildung 5). Während im Zeitraum vor WHI noch 1.986 Frauen pro Jahr ein orales Östrogen/Gestagen-Präparat erhielten, ging ihre Zahl um 49,2% auf 858 Versicherte pro Jahr im Zeitraum nach WHI zurück. Für Frauen mit Index-Verordnung von Östrogen-Monopräparaten zeigte sich nach Veröffentlichung der WHI-Studie ein Rückgang um knapp 20% (N=93).

5.5.1 Anzahl von Verordnungen

Abbildung 6 zeigt eine Übersicht zur Anzahl von Verordnungen von oralen Östrogen/Gestagen Kombinations- und Östrogen-Monopräparaten. Berücksichtigt wurden alle Verordnungen einer »Behandlungsepisode« im Rahmen der kontinuierlichen Therapie bei Versicherten mit Index-Verordnung. Für beide Wirkstoffgruppen kann seit Veröffentlichung der WHI-Studie ein deutlicher Verordnungsrückgang um etwa die Hälfte beobachtet werden. Zum Ende der Beobachtungszeit zeigt sich ein Trend zu wieder steigenden Verordnungszahlen.

Abbildung 6
Verordnungen von Arzneimitteln (orale Darreichungsform) zur Hormontherapie bei Versicherten (VS)
mit Index-Verordnung (Index-VO) vor (N=3.619) vs. nach WHI (N=2.539)
 Quelle: IGES

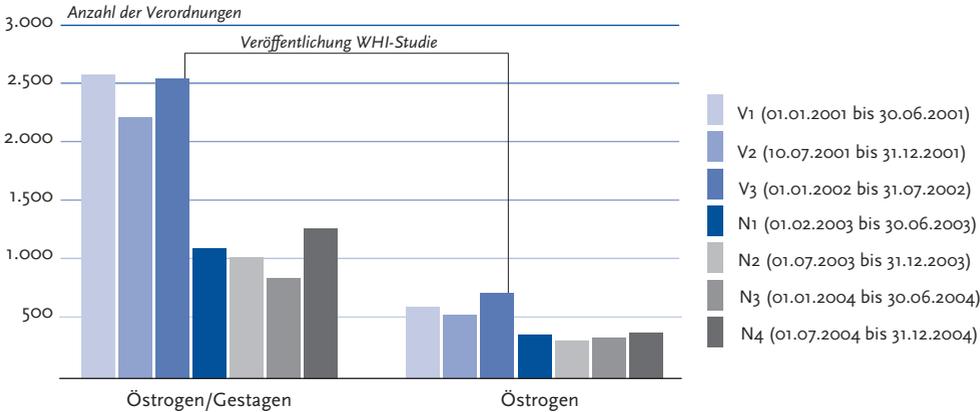
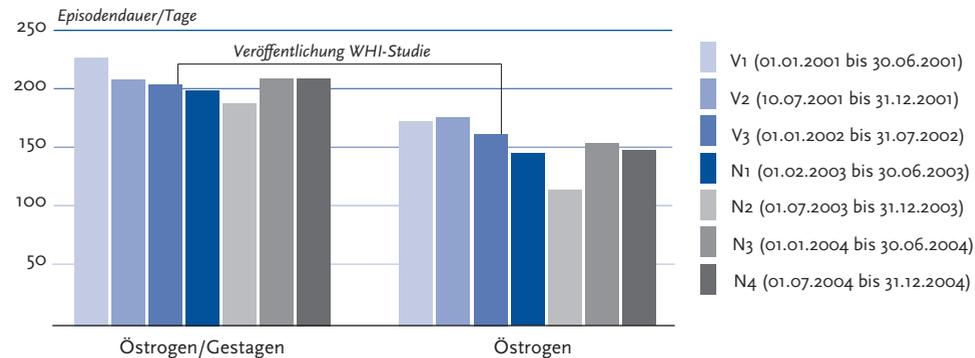


Abbildung 7
Mittlere Episodendauer (Tagen) bei Versicherten mit Index-VO vor (N=3.619) vs. nach WHI
(N=2.539); Maximale Beobachtungszeit 360 Tage ab der Index-VO
 Quelle: IGES



5.5.2 Therapiedauer

Die Analyse der Therapiedauer gibt Aufschluss darüber, wie lange die orale Hormontherapie in Kontinuität beibehalten wurde. Das Ende der kontinuierlichen Therapie ergab sich entweder aufgrund des Endes des Beobachtungszeitraums (360 Tage ab Index-Verordnung) oder, wenn die Zeitspanne ohne medikamentöse Versorgung mit dem Index-Wirkstoff mehr als 90 Tage betrug.

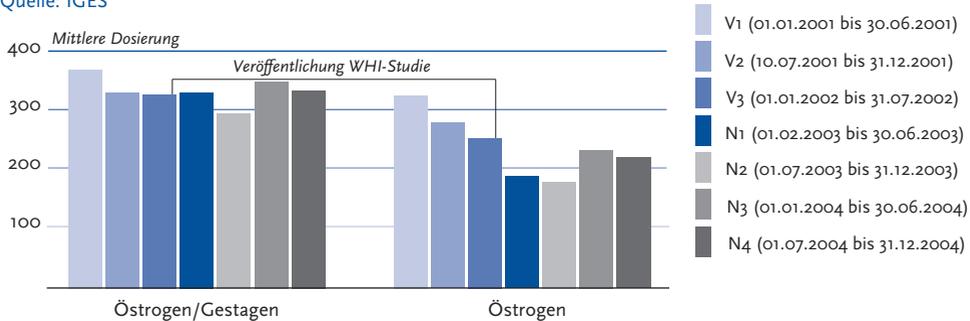
Frauen mit Kombinationstherapie von Östrogenen und Gestagenen nahmen sowohl vor als auch nach WHI über einen längeren Zeitraum

kontinuierlich Hormone ein als Frauen mit Östrogen-Monotherapie (Abbildung 7). Betrachtet man die Versicherten in definierten Subgruppen, so zeichnet sich für Versicherte mit Verordnung von Östrogen-Monopräparaten zwar eine Abnahme der mittleren Behandlungsdauer ab. Je weiter jedoch der Zeitpunkt der Index-Verordnung von der WHI-Studie entfernt lag, umso länger waren die mittleren Behandlungsdauern, die beobachtet werden konnten. Für Anwenderinnen von Östrogen/Gestagen-Kombinationspräparaten bleibt die mittlere Episodendauer je Versicherter in ähnlicher Größenordnung.

Abbildung 8

Mittlere Dosierung (in DDD) nach Wirkstoffen bei Versicherten (VS) mit Index-Verordnung (Index-VO) vor (N=3.619) vs. nach WHI (N=2.539)

Quelle: IGES



5.5.3 Dosierung der Hormontherapie

Der Vergleich der verordneten Tagesdosen (in DDD) je Hormonanwenderin zeigt für die Dauer der kontinuierlichen Einnahme sowohl vor als auch nach WHI durchschnittlich höhere Dosierungen bei Verordnung von fixen Östrogen/Gestagen-Kombinationen (340,6 DDD bzw. 325,0 DDD) im Vergleich zu Östrogen-Monopräparaten (284,4 DDD bzw. 203,9 DDD).

Bei Betrachtung der Versicherten nach Subgruppen in Abbildung 8 kann für die Östrogen-Monotherapie zunächst eine Abnahme der mittleren Dosierung je Versicherter beobachtet werden. Jedoch zeigt sich ein Trend zu wieder steigenden Dosierungen, je weiter der Zeitpunkt der Index-Verordnung von der WHI-Studie entfernt ist. Die mittleren Dosierungen bei Frauen mit Östrogen/Gestagen-Behandlungsepisoden blieben im Zeitverlauf hingegen nahezu konstant.

5.6 Diskussion

Nach der Veröffentlichung von Studienergebnissen zu Risiken der Hormontherapie in der Menopause hat in den vergangenen Jahren international ebenso wie in Deutschland ein Umdenken stattgefunden. In der Zwischenzeit wurden mehrere Studien publiziert, in denen das Verordnungsgeschehen nach bekannt werden der WHI-Studie analysiert wurde. Internationale Untersuchungen zeigten einen deutlichen Rückgang der Verordnungsprävalenz nach bekannt werden der WHI-Studie [4, 5], insbesondere im ersten Halbjahr 2003 wurde eine Abnahme von Hormonverordnungen um etwa die Hälfte beobachtet [6]. In den Niederlanden zeichnete sich zunächst nur ein mäßiger Verordnungsrückgang ab, jedoch sank dort insbesondere die Anzahl von Frauen mit Einnahme von Östrogen/Gestagen-Kombinationen seit Veröffentlichung der Million Women Study im August 2003 deutlich ab [7]. Im Hinblick auf die Anzahl von Frauen, die Hormone im Rahmen einer Langzeittherapie einnahmen, wurden hingegen keine Veränderungen beobachtet.

Zu diesem Schluss kommt auch eine Studie mit Frauen im Alter von 40 bis 100 Jahren, die ebenfalls auf der Basis von GEK-Verordnungsdaten durchgeführt wurde [8]. Zudem wurde entgegen den aktuellen Empfehlungen eine zu lange Anwendungsdauer von Hormontherapien beobachtet. Eine Befragung von knapp 8.000 Frauen zwischen 45 und 65 Jahren zum Anwendungsverhalten zeigte für Deutschland zwar einen signifikanten Rückgang von Hormontherapien im Zeitraum nach Juli

2002 verglichen mit vorher; auch hier dominierte jedoch weiterhin die Einnahme von kombinierten Östrogen/Gestagen-Präparaten [9].

Für die hier vorgestellte Versorgungsanalyse wurden als Datengrundlage ebenfalls Routinedaten der GEK, einer gesetzlichen Krankenkasse mit 1,5 Millionen Versicherten, verwendet. Dies hatte den Vorteil, dass eine Datenbasis für die Analyse zur Verfügung stand, die eine lückenlose Erfassung aller Verordnungen aller in dieser Kasse versicherten Patientinnen bestimmter Altersgruppen über einen langen Zeitraum ermöglichte. Von Nachteil hingegen ist, dass in den verwendeten Datensätzen keine Informationen zu ambulanten Diagnosen enthalten waren, so dass nicht zu beurteilen war, aus welchen Gründen Hormontherapien angesetzt wurden. Inwieweit möglicher Weise eine individuelle Betrachtung von Nutzen und Risiken bei der Entscheidung über den Einsatz von Hormonen erfolgte, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse daher nicht abschließend beurteilt werden.

5.7 Fazit

Die vorliegende Versorgungsanalyse zeigt, dass im Rahmen der Hormontherapie zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden die oralen Östrogen- und Östrogen/Gestagen-Präparate etwa 70% aller Verordnungen ausmachen. Seit Bekanntwerden der Risiken dieser Präparate kann insgesamt ein Verordnungsrückgang beobachtet werden. Bei Frauen ab 45 Jahren ist die Behandlungsprävalenz in der Studienpopulation um rund ein Drittel gesunken.

Jede zehnte Versicherte der Studienpopulation bekommt nach Veröffentlichung der WHI-Studie ein Arzneimittel zur Hormontherapie neu verordnet. Die Zahl von Frauen mit Neuverordnung einer oralen Therapie geht nach WHI um ca. zwei Drittel zurück.

Für die Beobachtung von Therapieverläufen bei Versicherten mit oraler Hormontherapie kann festgehalten werden, dass die Anzahl von Verordnungen von Östrogen/Gestagen-Kombinationspräparaten nach WHI um ungefähr die Hälfte zurückgeht, die von Östrogenen um etwa ein Drittel. Hingegen ändern sich Therapiedauer und Dosierung pro Kopf bei Versicherten mit Östrogen/Gestagen-Behandlungsepisoden kaum. Allenfalls bei den Östrogen-Monopräparaten zeichnet sich ein Rückgang ab, jedoch zeigt sich eine Tendenz zu wieder steigenden Behandlungsdauern und Dosierungen, je weiter der Zeitpunkt der Indexverordnung von der WHI-Studie entfernt ist.

Insgesamt ist auf Basis der vorliegenden Ergebnisse zu vermuten, dass die aktuellen Empfehlungen zur Anwendung der (oralen) Hormontherapie nach Erscheinen der WHI-Studie in der Praxis insgesamt berücksichtigt werden. Trotz des Rückganges der Verordnung von Hormontherapien im Beobachtungszeitraum überrascht jedoch, dass auch nach Veröffentlichung der WHI-Studie relativ viele Hormonbehandlungen durchgeführt und auch neu begonnen werden.

Glossar

ATC-Kode	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem für Arzneistoffe
Behandlungs-episode	Zeitraum, der ab einer definierten Index-VO unter kontinuierlicher Hormontherapie beobachtbar ist. Als kontinuierlich galt die Therapie, wenn die Zeitspanne ohne medikamentöse Abdeckung mit dem Index-Wirkstoff weniger als 90 Tage betrug.
DDD	Defined Daily Doses. Die DDD ist die angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis eines Wirkstoffes bei Erwachsenen.
Index-Verordnung	Als Index-VO galt die erste Verordnung eines Arzneimittels zur oralen Hormontherapie im definierten Zeitraum vor- bzw. nach WHI, für welche folgende Bedingung erfüllt war: keine Verordnung eines Arzneimittels zur Hormontherapie innerhalb von 360 Tagen davor und mindestens 360 Tage Beobachtungszeit ab dieser Index-VO.
Inzidente Verordnung	Erste Verordnung einer Versicherten über eine HT im Beobachtungszeitraum vor WHI bzw. nach WHI die die Bedingung erfüllte, dass 360 Tage vor dieser Verordnung kein Arzneimittel zur Hormontherapie verordnet wurde.
Kohorte	Definierte Personengruppe die über einen bestimmten Zeitraum hinweg beobachtet wird.
PZN	Pharmazentralnummer. Bundeseinheitlicher Identifikations-schlüssel für Arzneimittel (und andere Apothekenprodukte). Die PZN ist eine siebenstellige Nummer, die Arzneimittel nach Bezeichnung, Darreichungsform, Wirkstoffstärke und Packungsgröße eindeutig kennzeichnet.
Teilkohorte	Untergruppe einer Kohorte, die z. B. nur Personen der Kohorte mit einem bestimmten Merkmal umfasst.
Verordnungsprävalenz	Maßzahl zur Beschreibung der Menge bzw. des Anteils von Personen, die eine definierte Verordnung erhalten.
VO	Verordnung

Literatur

1. Beckmann MW, Braendle W, Brucker C et al. (2003) Konsensus-Empfehlungen zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause <http://www.dggg.de/pdf/hrt-konsensus-frauenarzt-2-03.pdf>
2. Beral V and the Million Women Study Collaborators (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362: 419–27
3. Writing group for the Women's Health Initiative (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 288: 321–33
4. Lawton B, Rose S, McLeod D et al. (2003) Changes in use of hormone replacement therapy after the report from the Women's Health Initiative: cross sectional survey of users. *BMJ* 327: 845–6
5. Guay MP, Dragomir A, Pilon D et al. (2007) Changes in pattern of use, clinical characteristics and persistence rate of hormone replacement therapy among postmenopausal women after the WHI publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16: 17–27
6. Leung KY, Ling M, Tang GW (2005) Use of hormone replacement therapy in the Hong Kong public health sector after the Women's Health Initiative trial. *Maturitas* 52: 277–85
7. Faber A, Bouvy ML, Loskamp L et al. (2005) Dramatic change in prescribing of hormone replacement therapy in The Netherlands after publication of the Million Women Study: a follow-up study. *Br J Clin Pharmacol* 60: 641–7
8. Heitmann C, Janhsen K, Schick Tanz C et al. (2007) Hormontherapie in und nach den Wechseljahren. In: GEK-Gmünder ErsatzKasse (Hrsg) GEK-Arzneimittel-Report 2006: Auswertungsergebnisse der GEK- Arzneimittel-daten aus den Jahren 2005 bis 2006, 1. Auflage, Asgard-Verlag, Sankt Augustin (GEK-Edition; Bd. 55): 140–64
9. Clanger C, Hinke V, Lange S et al. (2005) Patterns of hormone replacement therapy in a population-based cohort of postmenopausal German women. Changes after HERS II and WHI. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 13: 529–33

Korrespondenzanschrift:

Dr. med. Holger Gothe
 IGES – Institut für Gesundheits- und
 Sozialforschung GmbH
 Wichmannstraße 5
 10787 Berlin
 E-Mail: gt@iges.de

6 Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause

Prof. Dr. Günter Emons, Universitätsklinikum Göttingen, Abt. Gynäkologie und Geburtshilfe

Im Auftrag des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und im Konsens mit dem Berufsverband der Frauenärzte erarbeitete eine Expertengruppe im Jahre 2002/2003 Konsensusempfehlungen, die im Jahre 2004 aktualisiert wurden (AWMF 015/038):

- ▶ Eine HT im Klimakterium und in der Postmenopause soll nur bei bestehender Indikation eingesetzt werden.
- ▶ Eine Nutzen-Risiko-Abwägung und Entscheidung zur Therapie muss gemeinsam mit der ratsuchenden Frau erfolgen. Dies muss regelmäßig überprüft werden.
- ▶ Die HT ist die wirksamste medikamentöse Behandlungsform vasomotorischer Symptome. Damit assoziierte klimakterische Symptome können verbessert werden.
- ▶ Die vaginale, orale oder parenterale Gabe von Östrogenen ist zur Therapie und Prophylaxe der Urogenitalatrophie geeignet.
- ▶ Bei nichthysterektomierten Frauen muss die systemische Östrogentherapie mit einer ausreichend langen Gabe von Gestagenen (mind. zehn Tage pro Monat) in suffizienter Dosierung kombiniert werden.
- ▶ Hysterektomierte Frauen sollten nur eine Monotherapie mit Östrogenen erhalten.
- ▶ Die Östrogendosis sollte so niedrig wie möglich gewählt werden.
- ▶ Derzeit besteht keine ausreichende Evidenz für die Bevorzugung bestimmter für die HT zugelassener Östrogene oder Gestagene bzw. ihrer unterschiedlichen Darreichungsformen.
- ▶ Die HT ist zur Prävention der Osteoporose und osteoporosebedingter Frakturen geeignet. Dazu wäre allerdings eine Langzeitanwendung erforderlich, die mit potentiellen Risiken verbunden ist.
- ▶ Die HT ist nicht zur Primär- bzw. Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit und des Schlaganfalls geeignet.
- ▶ Die o. a. Empfehlungen beziehen sich nicht auf Frauen mit einer prämenopausalen Menopause.

Im Jahre 2006 wurden unter Federführung der AG Hormone des Berufsverbands der Frauenärzte Anwendungsempfehlungen zur Hormonersatztherapie im Klimakterium und der Postmenopause herausgegeben. Diese Empfehlungen wurden getragen vom Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie des Berufsverbands der Frauenärzte, der Deutschen Menopausegesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, dem Dachverband für Reproduktionsbiologie und -medizin sowie der Deutschen Gesellschaft für Senologie. Diese Anwendungsempfehlungen basieren auf o. g. Konsensusempfehlungen, weichen aber teilweise davon ab (»bei frühem Behandlungsbeginn ist eine Risikoreduzierung für Herzinfarkte nachgewiesen«). Diese Anwendungsempfehlung kommt zu der Schlussfolgerung: die aktuelle Datenlage belegt, dass bei früher Substitution (im Alter unter ca. 60 Jahren) unter Vermeidung langjähriger Östrogendefizite der Nutzen einer HRT die Risiken meist überwiegt. Literaturangaben sind in diesen Anwendungsempfehlungen nicht enthalten.

Zurzeit erarbeitet eine multidisziplinär zusammengesetzte Expertenkommission unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe eine S2 E/S3 Leitlinie zur Hormontherapie im Klimakterium und der Postmenopause.

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. med. Günther Emons
Direktor der Klinik für Gynäkologie und
Geburtshilfe
Universitätsmedizin Göttingen
Georg-August-Universität
Universitätsklinikum – Medizinische Fakultät
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen
Tel.: 0551-39-6501
E-Mail: emons@med.uni-goettingen.de

7 Risikokommunikation und Ergebnistransfer in der Praxis

Dr. Maria J. Beckermann, Gynäkologische Gemeinschaftspraxis mit psychosomatischem Schwerpunkt, Köln

7.1 Zusammenfassung

Shared decision making wird dargestellt als eine gute Kommunikationsform, die es erlaubt, die individuelle Sicht der Patientin im Umgang mit den Wechseljahren einzubeziehen. Die FrauenärztInnen – ihre kommunikative Kompetenz, ihre Haltung zur Hormontherapie, ihre Rahmenbedingungen in der Praxis – sind Dreh- und Angelpunkt, weil sie die Frauen mit Wechseljahrsbeschwerden beraten und für oder gegen eine Hormontherapie beeinflussen können. Verschiedene Studien, insbesondere die WHI-Studie von 2002, haben die Risiken einer Hormontherapie aufgezeigt und viele Frauen, die auf Empfehlung ihrer FrauenärztInnen jahrelang Hormone genommen hatten, sind verunsichert. Der Ergebnistransfer der Risiken einer Hormontherapie in die Praxis sollte unter diesen Bedingungen möglichst nicht in Form zusätzlicher Verängstigung stattfinden, sondern an den Ressourcen der Frauen ansetzen, die Wechseljahre – in den meisten Fällen – auch aus eigener Kraft und mit weniger riskanten Bewältigungsstrategien zu meistern.

7.2 Methoden

Durch eine Literaturrecherche in PubMed wurden Modelle für eine Risikokommunikation zur Hormontherapie in den Wechseljahren gefunden (Suchbegriffe: (menopause OR menopausal transition OR menopausal complaints OR climacteric OR hormone therapy OR HRT OR estrogen therapy) AND (communication OR informed consent OR shared decision OR patient-doctor-relationship OR risk communication)), um Modelle für gelungene Risikokommunikation zu finden. Die Publikation, die die Kommunikation zwischen Arzt/Ärztin und Patientin am differenziertesten analysiert, stammt aus Schweden. Sie wird unter dem Ergebnispunkt Risikokommunikation und shared decision making ausgeführt und ihre

Übertragbarkeit auf die Arzt-Patientinnen-Kommunikation hierzulande hinterfragt.

Eine zweite Literaturrecherche überprüft die Rahmenbedingungen in Deutschland. Es soll die Haltung und die Meinungsbildung der GynäkologInnen zur Hormontherapie in Deutschland erfasst werden. Zu diesem Zweck wird die Zeitschrift »Frauenarzt«, die das offizielle Organ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und des Berufsverbandes darstellt, von 2002 bis 2007 durchsucht auf meinungsbildende Publikationen zum Thema Hormontherapie in den Wechseljahren. Das Ergebnis wird abgeglichen mit aktuellen Verordnungsdaten.

Der Ausbildungsstand der FrauenärztInnen im Hinblick auf die kommunikative Kompetenz sowie die Bedingungen in der täglichen Praxis (Organisation, Abrechnung) werden reflektiert in ihren Auswirkungen auf die Gespräche und den Umgang mit den Patientinnen.

Kreative Lösungen in der eigenen Praxis repräsentieren abschließend ein Stück <good practice>.

7.3 Ergebnisse

Risikokommunikation und SDM (shared decision making)

Braddock [1] hat für den Prozess der informierten Entscheidung folgende Elemente definiert:

- ▶ Rolle der Patientin
- ▶ Medizinisches Thema: Worum geht es?
- ▶ Alternativen
- ▶ Pro's und Contra's der Alternativen
- ▶ Unsicherheiten: Was ist noch nicht erforscht?
- ▶ Was hat die Patientin verstanden?
- ▶ Was bevorzugt die Patientin?

Shared decision making bezieht die Patientin noch mehr mit ein, lässt sie gleichzeitig nicht mit den vermittelten Informationen alleine, sondern

betont den gemeinsamen Entscheidungsprozess. Dafür sind die Bedürfnisse und Sichtweise der Patientin essentiell wichtig. Shared decision making bedeutet das Ablegen eines paternalistischen Rollenverständnisses.

In einer qualitativen Studie aus Schweden aus dem Jahre 2005 [2] wurden 20 Gespräche von ÄrztInnen mit ihren Patientinnen, die wegen Wechseljahrsbeschwerden eine Konsultation gesucht hatten, auf Tonband aufgezeichnet und ausgewertet. Sowohl Patientinnen als auch die ÄrztInnen waren einverstanden mit der Tonbandaufzeichnung. Man kann also davon ausgehen, dass die ÄrztInnen ihr Bestes gegeben haben, um zu zeigen wie kompetent und einfühlsam sie ihre Patientinnen beraten. Außerdem hatten sie – gemessen an unseren Sprechstundenbedingungen – mit durchschnittlich 20 bis 25 Minuten pro Gespräch und in zwei Fällen sogar 32 bzw. 43 Minuten sehr viel Zeit zur Verfügung. Dennoch ergab die Auswertung eine Reihe von Charakteristika, die mehr auf den direktiven paternalistischen Beratungsstil hindeuten als auf eine gemeinsame Entscheidungsfindung.

1. Beratungsgespräche verlaufen asymmetrisch mit einer Dominanz des Arztes/der Ärztin im Vergleich zur Patientin: der Arzt strukturiert das Gespräch, bestimmt die Themen und den Gesprächsfortschritt, spricht die meiste Zeit und benutzt die meisten Worte.
2. Die Haltung der GynäkologInnen zur Hormontherapie ist unterschiedlich. Die Art der Informationsübermittlung hängt mehr von der Haltung des Arztes/der Ärztin ab als von den Bedürfnissen der Patientin.
3. Die dominierende Behandlungsstrategie ist die Hormontherapie. Sie wird in 90 % der Fälle vom Arzt in das Gespräch eingebracht, in 75 % auf positive Weise. Nur selten wird in gleicher Weise über Behandlungsalternativen informiert.
4. Jedes Gespräch endet mit einer Hormonverschreibung, in drei Fällen zur eigenen Entscheidung, in drei Fällen ohne vorherige Risikodiskussion.
5. Es werden überhaupt keine Entscheidungshilfen wie gedrucktes Material oder multimediale Präsentationen benutzt.

6. Argumentationsketten zu Risiken erwecken den Eindruck, dass es mehr darum geht, die Frau zu überzeugen, der Empfehlung des Arztes/der Ärztin Folge zu leisten als darum, eine gemeinsame Entscheidung zu finden.
7. Bei den ÄrztInnen besteht die Tendenz, den Fokus von den Beschwerden der Patientin weg hin auf präventive Aspekte zu richten.

Diese Ergebnisse sind meines Erachtens ziemlich gut auf die Versorgungsrealität in Deutschland zu übertragen.

7.4 Rahmenbedingungen in Deutschland

Wie gut sind unsere ÄrztInnen kommunikativ geschult?

Eigentlich ist die Fachgruppe der GynäkologInnen in der Gesprächsführung gut geschult. Die psychosomatische Grundversorgung gehört inzwischen zur Facharztausbildung, es gibt eine eigene Fachgesellschaft Psychosomatik. Das paternalistische Rollenverständnis kann noch am ehesten von jüngeren KollegInnen und von Frauen abgelegt werden. Ich will damit nicht sagen, dass die Kommunikation der Frauenärzte nicht noch verbessert werden könnte [3]. Aber meine Hypothese ist, dass eine kompetente Risikokommunikation letztlich nicht an den kommunikativen Kompetenzen scheitert, sondern an den Bedingungen.

Wie wird bei uns gute Kommunikation verhindert?

1. Durch überbordende Bürokratie

Eine alltägliche Praxis: Das Wartezimmer ist voll, die Patientin hat bereits 40 Minuten gewartet und ist genervt. Die Ärztin muss sie erst beruhigen, bevor das Gespräch aufgenommen wird.

Während die Patientin spricht, rattert bei der Ärztin die Liste der möglichen Diagnosen durch den Kopf und der Ordner: <Schnelle Lösungen> wird geöffnet.

Nach 18 Sekunden wird die Patientin unterbrochen und zur Untersuchung gebeten. Während der Untersuchung rattert bei der Ärztin die Leistungskette durch den Kopf. Die durchgeführten Untersuchungen sind ein Kompromiss zwischen medizinisch und wirtschaftlich Sinnvollem.

Während die Ergebnisse besprochen werden, beginnt bereits die Dokumentation: die Befunde,

so dass alles rekonstruierbar ist, ggf. auch vor Gericht, die Ziffern, damit das Geld fließt, dabei nachschlagen in der Gebührenordnung nach seltenen Ziffern oder Ziffernausschlüssen. Es folgen die Diagnosen, damit die Ziffern regresssicher begründet sind. Dann kommt eine Verordnung und deren Überprüfung in der Scholz-Datenbank, ob es auch das günstigste Medikament ist, in der Roten Liste, ob es auch Rezeptpflichtig ist, in der Medikamentenstatistik, ob das Budget es noch hergibt und in der Leistungskette, ob auch die Ausnahmeziffer eingetragen ist, die die Kosten im Falle einer Budgetüberschreitung absichert. Falls eine Leistung der integrierten Versorgung zur Abrechnung kommt, wird die Patientin in die IV-Liste eingetragen, damit wir nach halten können, ob das Geld von der Kasse direkt eingeht.

Die Patientin war 15 Minuten im Sprechzimmer, sie hatte – wenn überhaupt – 18 Sekunden die volle Aufmerksamkeit der Ärztin. Die restlichen 14 Minuten und 42 Sekunden war die Ärztin immer mindestens doppel- bis dreigleisig damit beschäftigt, sich abzusichern – gegen Fehldiagnosen, gegen Regresse, gegen Gerichtsprozesse, gegen finanzielle Nachteile. Ist das eine Bedingung guter Kommunikation?

2. Durch fehlende finanzielle Anreize

Die Budgetierung begrenzt die Erbringung aller budgetierten Leistungen, so auch die Gesprächsleistungen. Immer wenn sich die Scheinzahl auf das finanzielle Ergebnis auswirkt, werden kurze Leistungen gegenüber zeitintensiven Maßnahmen bevorzugt. Gespräche werden möglichst kurz und knapp abgehandelt, Patientinnen werden in möglichst kurzen Intervallen einbestellt, um eine hohe Scheinzahl zu erreichen. Für ÄrztInnen mit Zusatzausbildung in fachgebundener Psychotherapie besteht die Möglichkeit, 50minütige Gespräche zu führen als sog. probatorische Sitzungen. Diese Sitzungen werden mit dem sog. Restpunktwert bezahlt. Durchschnittlich bekomme ich 30 € für die Stunde. Wenn ich in der gleichen Zeit bei vier Patientinnen eine Krebsvorsorge mit Beratung und Ultraschall durchführe, bekomme ich das 5-fache, wenn es Privatpatientinnen sind, das 20-fache. Probatorische Sitzungen sind regelrecht ein Verlustgeschäft, weil sie noch nicht einmal ein Viertel der Praxiskosten pro Stunde decken.

Wie ist der Kenntnisstand der FrauenärztInnen zur Hormontherapie?

Zum Kenntnisstand der Gynäkologen äußere ich mich auf der Basis von zwei Quellen:

- ▶ Auf der Basis der Fachzeitschrift <Frauenarzt>, die das offizielle Organ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ist, sowie des Berufsverbandes der Frauenärzte.
- ▶ Auf der Basis aktueller Verordnungszahlen.

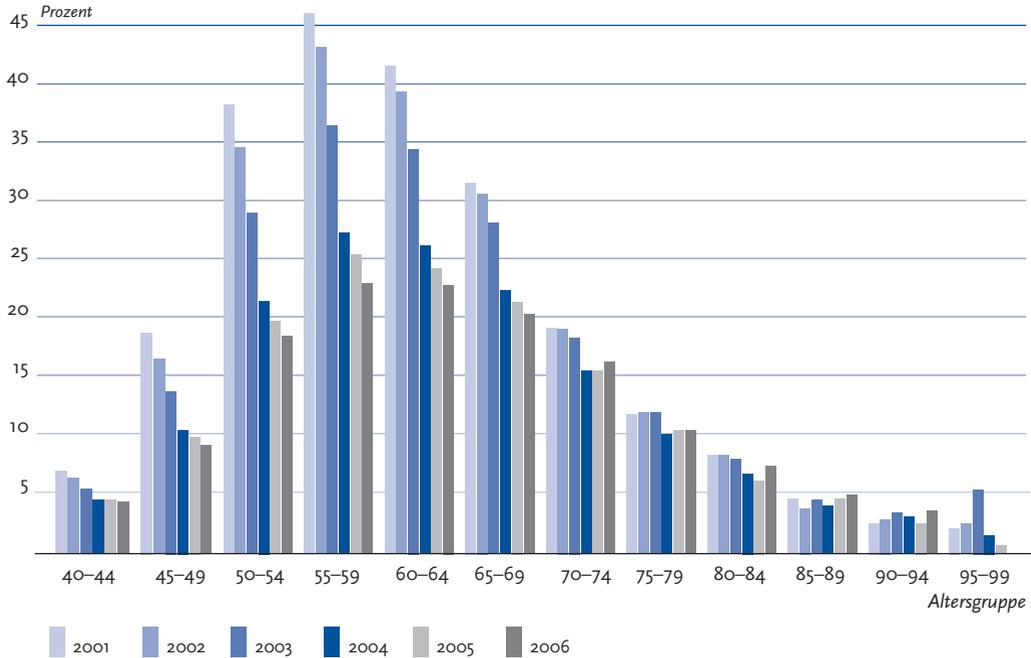
Heft 12/2006 [4] Autoren: AG Hormone des BVF: zu der nicht mehr gelisteten Primärprävention von Osteoporose mit Hormontherapie: »Eine Lösung wäre, besonders gefährdete Patientinnen nachdrücklich nach klimakterischen Symptomen zu befragen. Ansonsten müssten die Patientinnen über dieses Dilemma aufgeklärt werden, um dann ggf. den ‚off-label use‘ zu dokumentieren.« Zur Primärprävention anderer Indikationen, wo der Nutzeffekt die Risiken überwiegen könnte: »Hierzu gehören in erster Linie koronare Herzerkrankungen und Kolonkarzinom. Möglicherweise zählen dazu auch Morbus Alzheimer und Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, aber auch eine Reihe weiterer Erkrankungen wie Diabetes mellitus bzw. metabolische Stoffwechseleränderungen (bis hin zum metabolischen Syndrom), deren Häufigkeit unter einer HRT abnehmen kann«. Zur Einschätzung der WHI: »Die WHI kann – wie mittlerweile allseits anerkannt – aufgrund der Belastungen mit nahezu 50 % schwerwiegenden kardiovaskulären Risikofaktoren als solche (Placebo-kontrollierte Studie für eine Primärprävention, Anm. d. Autorin) nicht gewertet werden.«

Im Heft 3/2007 [5] äußern sich Prof. Jonat und Dr. Albring im Editorial zur Hormontherapie. Sie bedauern, dass die HRT immer so nachteilig dargestellt wird und dass die positiven Berichte nicht genügend Gehör finden. Aber: »Wir als Frauenärztinnen und -ärzte wissen um die Probleme und Bedürfnisse unserer Patientinnen in den Wechseljahren.«

Trotz dieser Zeitschrift sprechen die Verordnungszahlen dafür, dass die Botschaft der WHI: Keine Hormone mehr zur Prävention! bei den meisten FrauenärztInnen angekommen ist. Dazu hat sicher auch die Laienpresse beigetragen, denn die Initiative zum Absetzen der Hormone ging ja

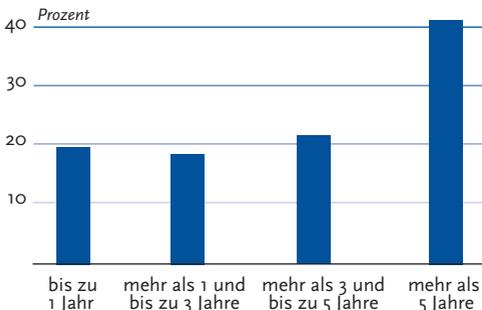
Abbildung 1
Anteil der Hormonanwenderinnen der GEK

Quelle: Arzneimittelreport 2007



zu einem sehr großen Teil von den Frauen aus. Die aktuelle Auswertung der GEK-Arzneitteldaten von 2005 bis 2006 [6] zeigt sehr interessante Ergebnisse bezüglich der Auswirkung der WHI auf das Verordnungsverhalten.

Abbildung 2
Anwendungsdauer der Hormontherapie
 Quelle: Arzneimittelreport 2007



Während im Jahre 2001 beinahe jede zweite Frau zwischen 50 und 70 Jahre Hormone bekam, war es von 2004 bis 2006 nur noch etwa jede vierte bis fünfte Frau.

Bezüglich der Einnahmedauer hat sich in der Altersgruppe der Frauen zwischen 40 und 100 Jahren gezeigt, dass mehr als 40 % der Frauen die Hormone länger als fünf Jahre nimmt. Auffällig ist weiterhin, dass in der Altersgruppe über 70 Jahre der Verordnungsrückgang nach 2002 extrem gering war. Diese Zahlen kann ich aus der Praxis nur als eine Folge der jahrzehntelangen Meinungsmache für Hormone von der »Wiege bzw. Pubertät bis zur Bahre« interpretieren. Diese Frauen sind durch nichts mehr davon zu überzeugen, dass es ihnen ohne Hormoneinnahme genauso gut gehen kann wie mit.

Kreative (aber unwirtschaftliche) Lösungsansätze in einer psychosomatisch orientierten gynäkologischen Praxis

7.5 Beratungsangebote

Unsere Beratungsziele sind, die Patientinnen zu befähigen, selbst zu entscheiden, ob sie eine Hormontherapie brauchen, die Toleranz vasomotorischer Beschwerden zu erhöhen sowie Lebensstilfaktoren zu beeinflussen im Sinne einer Erhöhung der Lebensqualität.

Wir stellen ihnen dafür Zeit für Gespräche im Rahmen der psychosomatischen Grundversorgung zur Verfügung. 15 Minuten sind im Allgemeinen ausreichend Zeit, um die Diagnose zu klären, mit der Patientin in ein Gespräch zu kommen über ihre Erwartungen und eine Lösung zu entwickeln.

Seit zehn Jahren biete ich ein- bis zweimal im Jahr einen Themenabend an. Die Idee dazu entstand, weil ich zeitweise völlig genervt war, täglich mehrmals dieselben medizinischen Inhalte wieder und wieder zu erklären. Zudem entspricht eine Gruppenveranstaltung meinen Vorstellungen von Selbsthilfe und gegenseitiger Unterstützung. Es ist auch ein Schritt zur Entmedikalisierung der Wechseljahre. Ich schätze, dass nur etwa 10 % meiner klimakterischen Patientinnen Hormone einnimmt. Der Abend ist kostenlos für die Frauen und immer gut besucht, jeweils 20 bis 30 Frauen kommen. Ich gebe einen Input über folgende Inhalte:

- ▶ Was passiert im Körper?
- ▶ Neue Körperempfindungen kennenlernen
- ▶ Die Bedeutung von Sport, Ernährung
- ▶ Die Bedeutung der psychischen Ausgeglichenheit
- ▶ Das Verhalten im Alltag
- ▶ Unschädlich Linderung finden
- ▶ Die Positionierung in der Gesellschaft

und dann entsteht ein reger Austausch der Frauen miteinander.

Als Psychotherapeutin kann ich meinen Patientinnen außerdem bei komplexen Gesundheitsproblemen oder hohem Gesprächsbedarf probatorische Sitzungen, das bedeutet 50-minütige Gespräche, anbieten. Sie können auch von sich aus auf das Angebot zurückgreifen, wenn sie das für sinnvoll erachten. Hinter Wechseljahrsbeschwerden können sich oft schwerwiegende

psychische Probleme verbergen, am häufigsten Überforderungszustände. Zusätzliche psychosoziale Unterstützung ist besonders wichtig für erschöpfte und ausgepowerte Frauen, nach Kränkungen, Verlusterfahrungen, Belastungen und für Frauen nach früheren Traumatisierungen, die die nicht steuerbaren Körperveränderungen als Kontrollverlust erleben. Die probatorischen Sitzungen sollen Unterstützung geben und klären, ob Psychotherapiebedarf besteht und gegebenenfalls bei der Vermittlung helfen.

7.6 Beratungskonzept

Vor jeder Risikokommunikation steht bei dem derzeitigen negativen Image von Wechseljahren ein ganz anderer Prozess, nämlich der Abbau von Angst! Es gibt viele Ebenen, auf denen Angstabbau stattfinden kann:

1. Stressfaktor:

Unklarheit des Beschwerdebildes, Strategie: Genaue Exploration

Die Abbildungen 3 und 4 sind Beispiele für eine genaue Exploration diffuser oder konkreter perimenopausaler Beschwerden. Für jeden Beschwerdekomples gibt es einen evidenzbasierten Behandlungsplan.

2. Stressfaktor:

Unvorhersehbarkeit, Strategie: Informationen

Für viele Frauen ist die Unvorhersehbarkeit ein Stressfaktor. Wenn sie wissen, worauf sie sich einstellen können, sind sie schon beruhigt. Für sie sind folgende Basisinformationen wichtig:

- ▶ Was passiert im Körper?
- ▶ Wann fangen Wechseljahre an?
- ▶ Woran erkenne ich, dass ich in den Wechseljahren bin?
- ▶ Wie lange dauern sie?
- ▶ Wie verlaufen sie üblicherweise?
- ▶ Gibt es spezifische Ängste?
- ▶ Kann ich etwas tun, um Probleme zu vermeiden?

3. Stressfaktor:

Uneinschätzbarkeit der Dauer, Strategie: Spontanverläufe

Viele Frauen fühlen sich von Hitzewallungen gestört und manchmal kommen sie an den Punkt, wo sie denken: Das hältst du jetzt nicht mehr aus! Wenn sie dann erfahren, dass die Beschwerden vermutlich in 2 bis 3 Wochen von alleine wieder vergehen, nimmt das der Situation die Dramatik, und sie können erst noch mal abwarten. Bestätigt wird diese klinische Beobachtung durch ein Cochrane Review aus dem Jahr 2004 [8]. Die Hormontherapie wies eine Wirksamkeit von 75 %

auf, aber in den Placebogruppen betrug die Spontanremissionsrate 58%. Das heißt: Beschwerden »kommen und gehen« von alleine.

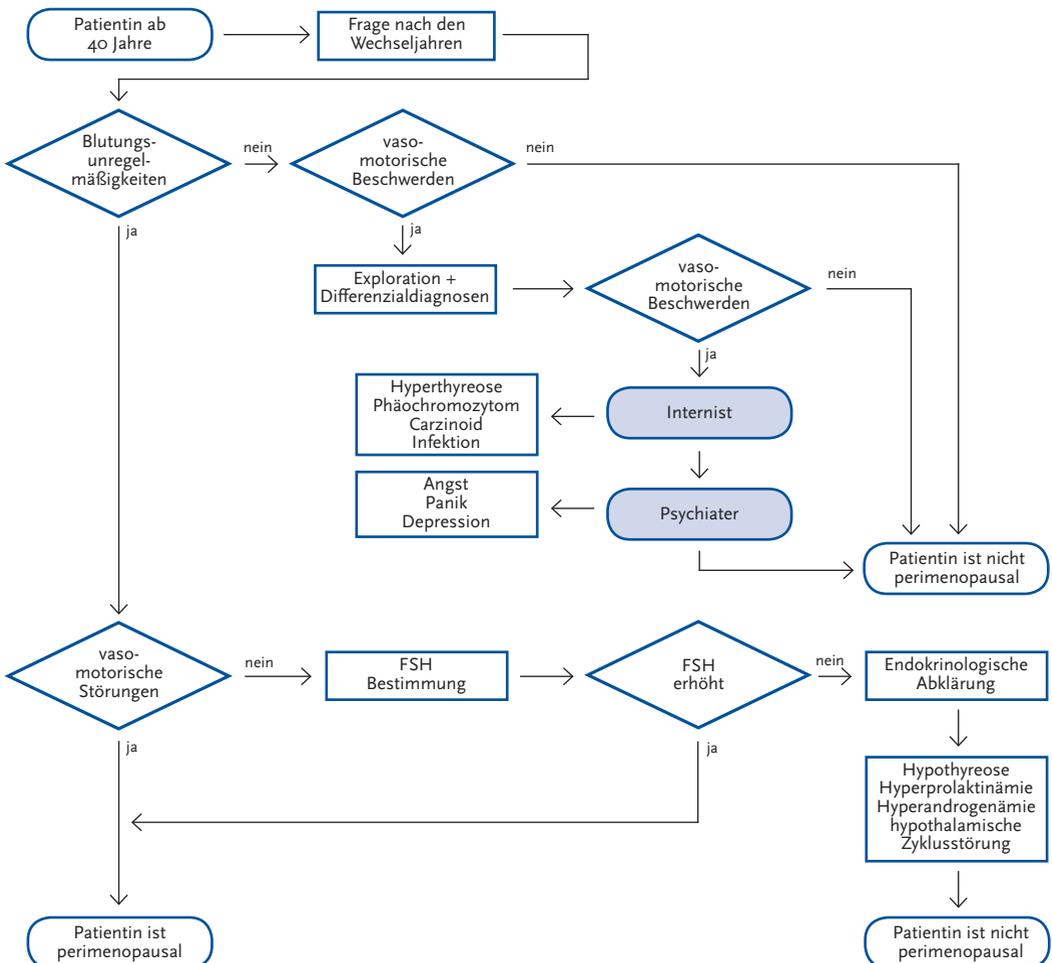
4. Stressfaktor:

Reichen die vorhandenen Bewältigungsstrategien?

Es ist sehr hilfreich, mit den Frauen über ihre Art des Umgangs mit den Beschwerden zu sprechen und sie auf ihre Kraftquellen zu verweisen. Sie können einfach Nichtstun, die Beschwerden werden so oder so vergehen. Manche Frauen finden eine sinnstiftende Perspektive. Sie beobachten

Abbildung 3
Ist diese Frau perimenopausal?

Quelle: [7]



sich beispielsweise, in welchen Situation Hitzewallungen auftreten oder ob es Zusammenhänge zu ihren Gefühlen gibt und erweitern auf diese Weise die Kenntnisse über sich selbst. Andere machen genau das Gegenteil, sie lenken sich ab, beschäftigen sich mit anderen Dingen und können auf diese Weise am leichtesten die Körperempfindungen überspielen. Manchen gibt das Hormonrezept in der Tasche die Sicherheit, dass sie etwas tun können, wenn der Zustand für sie unerträglich wird. Und wieder andere nehmen diese Lebensphase und ihre körperlichen Ausprägungen zum Anlass, ihren Lebensstil zu verändern. Sie fangen

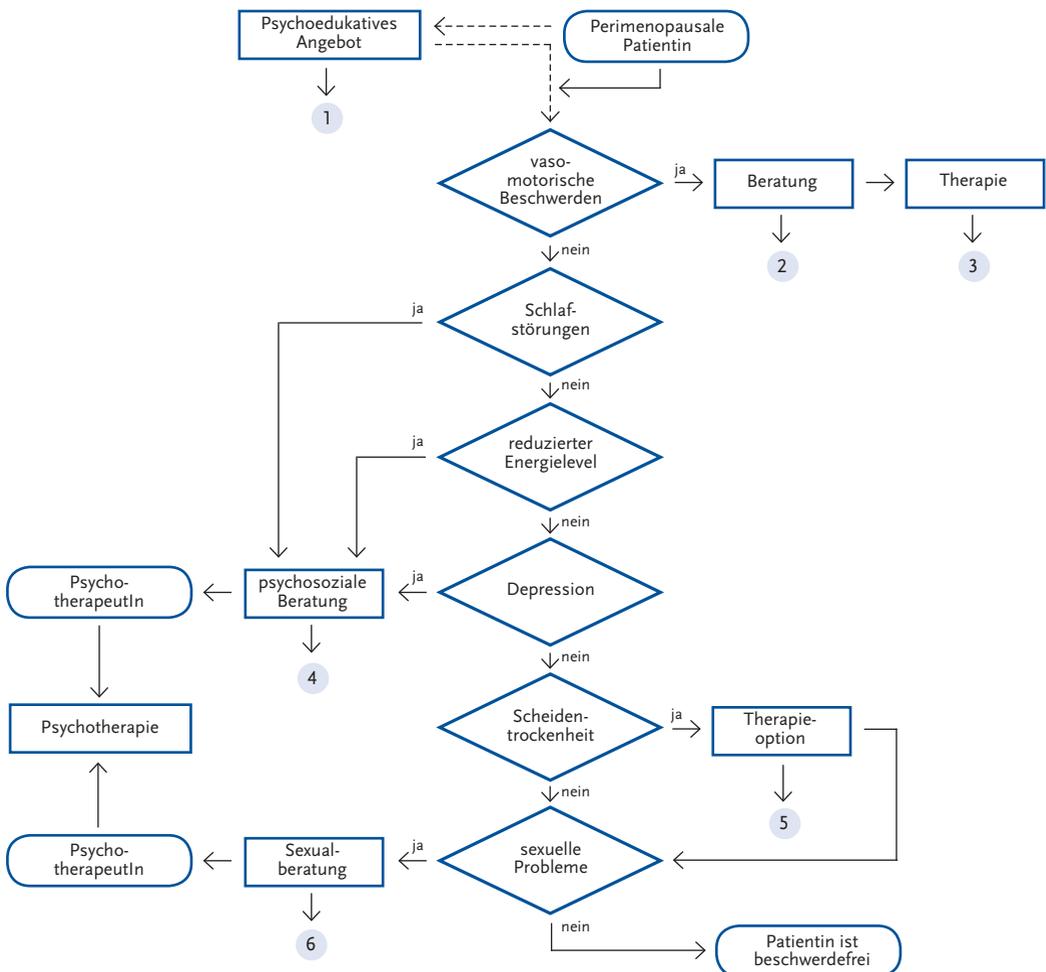
an, regelmäßig Sport zu machen oder stellen die Ernährung um.

5. *Stressfaktor:*

Wie reagiert das Umfeld?

Der letzte Punkt, aber sicher nicht der unwichtigste, ist die Unterstützung in der Auseinandersetzung mit dem Umfeld. Es ist wichtig, dem negativen Image von Wechseljahren etwas Eigenes entgegenzusetzen und offensiv mit Körperreaktionen umzugehen, anstatt sich zu schämen oder zu verstecken. Das dafür nötige Selbstbewusstsein kann gestärkt werden, indem Frauen eigene Kraftquellen

Abbildung 4
Exploration perimenopausaler Beschwerden
 Quelle: [7]



nutzen und entwickeln. Es ist an der Zeit, für die eigene Regeneration zu sorgen und sich gegen Überforderung abzugrenzen. Wie in jeder Lebensphase sind auch älter werdende Frauen auf Bestätigung und Anerkennung von außen angewiesen. Sie fällt ihnen aber nicht mehr so einfach zu, wie das vielleicht in jungen Jahren war. Deswegen sollen sie aktiv suchen, wo Anerkennung und Bestätigung für sie bereitstehen und sich auch gegen subtile Abwertung abgrenzen und sie vermeiden. Eine spezifische Entwertung älterer Frauen ist die Nicht-Beachtung, die genauso schmerzlich sein kann wie offene Ablehnung oder Benachteiligung. Damit das Selbstwertgefühl nicht beschädigt wird, ist es wichtig, dass Frauen diese Reaktionen nicht als individuelles Versagen begreifen sondern als Ausdruck gesellschaftlicher Wertmaßstäbe.

Abbildung 5
Ich will auch Wechseljahre! [9]

Wechseljahre



Zytglogge

Karikaturen von ANNA

Hiermit möchte ich meine Ausführungen abschließen. Zusammenfassend habe ich noch mal einen Ausblick gewagt und formuliere meine Wünsche – vom Konkreten zum Grundsätzlichen:

- ▶ Niedriger dosierte Hormonpräparate (0,5 mg E2)
- ▶ Anschauliche interessensfreie Entscheidungshilfen
- ▶ Interessensfreie Berichterstattung der Berufsorgane
- ▶ IST-Analyse der Versorgungsrealität in Deutschland (Versorgungsforschung in den Praxen)
- ▶ Klare Zielvorstellungen bezüglich Kommunikation: Was ist wirksam im Gespräch zwischen ÄrztIn und Patientin? Welche Bedingungen müssen gegeben sein? Was kann/will sich unsere Gesellschaft leisten?

Literatur

1. Braddock CH 3rd, Fihn SD, Levindson W et al. (1997) How doctors and patients discuss routine clinical decisions. *J Gen Intern Med* 12 (6): 339–345
2. Hoffmann M, Lindh-Astrand L, Ahlner J et al. (2005) Hormone replacement therapy in the menopause. Structure and content of risk talk. *Maturitas* 50(1): 8–18
3. Beckermann MJ (2004) Kommunikative Kompetenz. In: Beckermann MJ, Perl FM *Frauen-Heilkunde und Geburts-Hilfe*, Schwabe Verlag, Basel, S 15–37
4. AG Hormone des BVF (2006) Erstattungsfähigkeit einer Hormonersatztherapie. *Frauenarzt* 47(12): 1096–1099
5. Jonat W, Albring, C (2007) HRT – eine unendliche Geschichte. Editorial. *Frauenarzt* 48(3): 193
6. Glaeske G, Janhsen K (2007) GEK-Arzneimittel-Report 2007, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse Band 55, Bremen, Schwäbisch-Gmünd
7. Beckermann MJ (2005) Begleitung von perimenopausalen Frauen in der Praxis. *Therapeutische Umschau* 62(12): 813–820
8. MacLennan A, Broadbent JL, Lester S et al. (2004) Oral oestrogen nach combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Review 2004 Issue 4 John Wiley & Sons, Ltd Chichester UK
9. Hartmann-Allgöwer AR (1998) Wechseljahre. Ein ironisches Trostbuch. Zytglogge Verlag Bern

Korrespondenzanschrift:

Dr. med. Maria Beckermann
Brabanter Str. 53
50672 Köln
Tel.: 0221-952 95 40
Fax: 0221-952 95 49 95

8 Sozio-kulturelle Aspekte der Menopause und der menopausalen Hormontherapie

Matthias David¹, Adelheid Schalinski¹, Theda Borde²

1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Virchow-Klinikum

2 Alice Salomon Fachhochschule für Sozialpädagogik und Sozialarbeit, Berlin

In einer 1996 von Rozenberg et al. (2000) durchgeführten Repräsentativbefragung in EU-Ländern, die im Jahre 2000, also vor Publikation der Ergebnisse der WHI-Studie veröffentlicht wurde, zeigte sich, dass Frauen zwischen 50 und 64 Jahren zu 47% und Frauen ab 65 Jahren zu 59% schlecht über das Thema Hormon- bzw. Hormonersatztherapie (HRT) informiert waren. Dabei gab es erhebliche Schwankungen im Informationsgrad der befragten Frauen zwischen den EU-Ländern. So waren die Frauen in Luxemburg, Finnland und Schweden am besten und die in Spanien, Portugal und Irland am schlechtesten informiert. Die weitergehende Untersuchung zur Nutzungshäufigkeit von Hormontherapeutika bzw. deren Verschreibung in der Peri- bzw. Postmenopause ergab: Wo eine gute Informiertheit bzw. ein guter Kenntnisstand zu diesem Thema vorlag, war die Nutzungsrate hoch und umgekehrt, wenn dieser Kenntnisstand niedrig war, wurde weniger Hormontherapie (HT) angewendet. Migrantinnen wurden (auch) in dieser Untersuchung nicht separat betrachtet bzw. berücksichtigt.

8.1 Kultur und Menopause

Löst man sich von der europäischen und wechselt zur globalen Perspektive, so gerät hier immer wieder der asiatische Raum ins Blickfeld, wenn man über klimakterische Beschwerden forscht. Denn Studienergebnisse lassen den Schluss zu, dass Hitzewallungen in Asien deutlich seltener vorkommen. Mögliche Erklärungen dafür sind zum einen die Einflüsse des Klimas, es könnte eine andere Thermoregulation vorliegen. Weiterhin werden genetische Faktoren angenommen. Aber auch die Ernährung mit Sojaprodukten bzw. Phytoestrogenen soll dazu beitragen. Schließlich wird auch vermutet, dass kulturelle Einflüsse, die

zu einer anderen Bedeutung der Menopause führen, hier eine Rolle spielen (David u. Kentenich 2002).

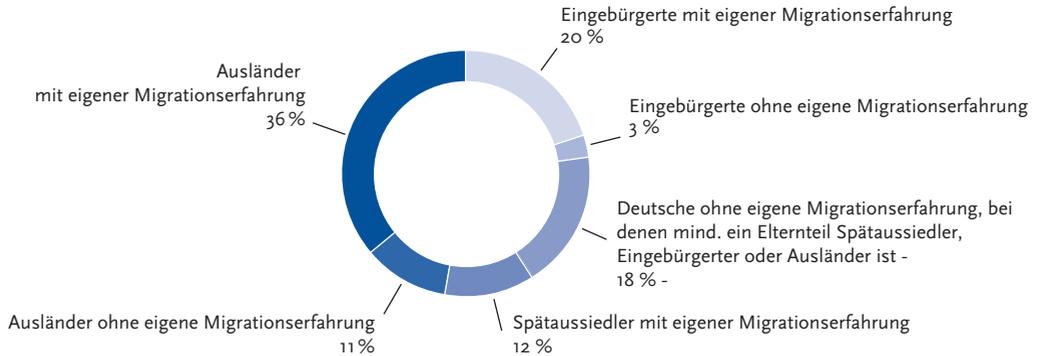
Es stellte sich nun für unsere Studie (Föderkennzeichen 01 KH 04 03 BMBF), auf die später einzugehen wird, die Frage, ob diese Besonderheiten bei asiatischen Frauen in und nach den Wechseljahren auch nach einer Migration nach Europa erhalten bleiben, oder ob sie durch den Migrations- und Akkulturationsprozess überformt werden.

Schließlich sollte bei der Betrachtung der Menopause nicht nur der medizinische, sondern durchaus auch der ethnologisch-anthropologische Blickwinkel Beachtung finden.

Evolutionsbiologen haben zwei Theorien zu Klassifizierung der Menopause aufgestellt: (a) die adaptive (das Ende der weiblichen Fortpflanzungsfähigkeit ist Ergebnis eines Selektionsvorteils – das erhöhte Risiko im Rahmen persönlicher Reproduktion in der späteren Lebensphase macht es aus biologischer Sicht vorteilhaft, wenn diese reproduktive Energie in Hilfe bei der Betreuung vorhandener Nachkommen umgelenkt wird) und (b) die nonadaptive (die Menopause ist ein Artefakt – das Ergebnis der relativ neuen dramatischen Erhöhung der menschlichen Lebenszeit) (Austad 1994).

Lock (1998) hat dies in ihrer Arbeit »Menopause: Lessons from anthropology« konkretisiert und drei anthropologisch orientierte Konzepte vorgestellt: 1. Die Menopause als biologische Adaptation bzw. Evolutionsprodukt (die Rolle der Großmutter als Hüterin der Nachkommen in den steinzeitlichen Gemeinschaften der Jäger und Sammler), 2. Menopause als kulturelles Konstrukt (Einführung Anfang des 19. Jahrhunderts, als die Lebensvorgänge der Frauen zunehmend Gegenstand der Medizin wurden), 3. (Post-)Menopause als kultureller Artefakt bzw. Produkt technologischer Eingriffe

Abbildung 1
Ergebnisse des Mikrozensus 2005: Jeder fünfte Bürger der Bundesrepublik Deutschland hat einen Migrationshintergrund



in die Natur (durch eine heute durchschnittlich längere Lebenserwartung wird diese Lebensphase überhaupt von den meisten Frauen erreicht – und entsprechende Beschwerden können unter Umständen so erst erlebt werden ...).

Bei den beiden letztgenannten anthropologischen Theorien spielen wiederum kulturelle Aspekte eine wichtige Rolle. Deshalb sei an dieser Stelle auf das Konzept der culture based medicine hingewiesen. Es ist ja davon auszugehen, dass sowohl die Medizin selbst, als auch Krankheiten bzw. ihre Symptome in ein kulturelles System eingebunden sind. Jede diagnostische und therapeutische Maßnahme sollte daher auf ihre Kulturabhängigkeit und auch scheinbar allgemeingültige medizinische Konzepte – wie z. B. die vom Klimakterium oder vom klimakterischen Syndrom – auf ihre globale Validität hin überprüft werden.

8.2 Zur Studie

Die Zielgruppe unserer vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Studie waren die im Verlaufe der vergangenen Jahrzehnte zugewanderten Frauen. Nach den Ergebnissen des Mikrozensus 2005, die das Statistische Bundesamt im Jahre 2006 publiziert hat, weist jeder fünfte Bürger der Bundesrepublik inzwischen einen Migrationshintergrund auf (siehe Abbildung 1).

Unter diesen ca. 15,3 Mio. Menschen sind natürlich auch viele hunderttausend Frauen, die

sich in der perimenopausalen Lebensphase befinden. Dieser Altersgruppe widmete sich die von uns durchgeführte Pilotstudie »Anwendungsverhalten, Informiertheit und psychosoziale Daten zu Hormonersatztherapie und Wechseljahren bei Migrantinnen und deutschen Frauen«.

Drei zentrale Arbeitshypothesen der Studie waren:

- ▶ Die soziale Situation und die Migrationserfahrung überdecken die Wahrnehmung klimakterischer Symptome nicht – entsprechend kultureller Erfahrungen und Prägungen aus dem Heimatland bleiben interkulturelle Unterschiede bei der Symptomwahrnehmung bestehen.
- ▶ Durch die Popularisierung der Ergebnisse der US-amerikanischen WHI-Studie kommt es zu Veränderungen im Nutzungsverhalten und in der Einschätzung der menopausalen Hormontherapie (HT), die sich zwischen den untersuchten Kollektiven je nach soziokulturellem Hintergrund unterscheiden.
- ▶ Für die Information über HT und die Anwendung oder Nichtanwendung von HT durch Frauen spielen derzeit weniger die Ärzte und Ärztinnen, sondern vielmehr die Medien die Hauptrolle.

Die Studie war in einen qualitativen und einen quantitativen Studienteil gegliedert. Auf den qualitativen Teil soll nachfolgend nicht eingegangen werden, auch wenn er auf der Grundlage von insgesamt 120 leitfadenorientierten Interviews

mit deutschen Frauen und Migrantinnen aus der Türkei und aus drei asiatischen Ländern (Korea, Japan, China), interessante Ergebnisse erbracht hat. Diese werden andernorts publiziert werden.

Nachfolgend stellen wir also erste Ergebnisse aus dem quantitativen Studienteil vor. Als Untersuchungsinstrument diente ein Paket teilweise bereits evaluierter (David et al. 2000), teilweise selbst entwickelter Fragebögen, in denen auch migrationsrelevante Aspekte aufgenommen wurden. Insgesamt umfasste dieses Fragebogenpaket vier Module, nämlich 15 Fragen zur Person, 19 Fragen zu den Wechseljahren, 19 Fragen zur Hormonersatztherapie und für die befragten Migrantinnen 15 Fragen zu ihrem kulturellen Hintergrund bzw. Aspekten von Migration und Akkulturation.

Bereits 1999/2000 war unter Beteiligung der Autoren eine Befragung von türkischen und koreanischen Migrantinnen im Alter von 45 bis 60 Jahren in Berlin durchgeführt worden. Dafür war eine verkürzte Version des nunmehr deutlich ergänzten und erweiterten Fragebogens verwendet worden. Die aus dieser Zeit vorliegenden Daten aus der »Vor-WHI-Periode« ermöglichen nunmehr hinsichtlich einiger Parameter einen Vergleich »vor versus nach Publikation der WHI-Studienergebnisse«. Die nachfolgend im Einzelnen vorgestellten Daten beziehen sich auf 133 auswertbare Fragebögen deutscher Frauen aus der »Vor-WHI-Periode« und 420 Fragebögen aus der »Nach-WHI-Zeit«. Bei den türkeistämmigen Migrantinnen konnten 121 Fragebögen »Vor-WHI«

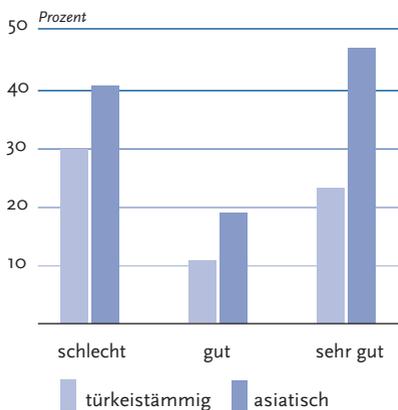
und 264 Fragebögen »Nach-WHI« ausgewertet werden. Bei den asiatischen Frauen (Migrantinnen aus Japan, China, Korea) waren es 154 respektive 260 Fragebögen. Die aktuellen Daten wurden in den Jahren 2005/2006 erhoben. Auch hier umfasste das Befragungskollektiv Frauen im Alter zwischen 45 und 60 Jahren.

8.3 Information und Kenntnisstand zur Hormontherapie

Zunächst soll auf den Informationsstand der befragten Frauen dieser Gruppen über die WHI-Studie eingegangen werden. Wenn eine Information über die deutschsprachigen Medien erfolgen soll, sind die Deutschkenntnisse der Frauen die entscheidende Basis. Deshalb wurden die türkeistämmigen und die asiatischen Frauen um eine Selbsteinschätzung ihrer Deutschkenntnisse gebeten. Dabei zeigte sich, dass die befragten Migrantinnen ihre Deutschkenntnisse sehr unterschiedlich einschätzten. Die türkeistämmigen Migrantinnen gaben sie zu etwa 45% als mangelhaft und knapp 40% als befriedigend an. Die asiatischen Migrantinnen, die aus Japan, Korea oder China zugewandert waren, schätzten ihre Deutschkenntnisse zu nahezu 40% als befriedigend und fast 60% als gut ein.

Die WHI-Studie war bei den befragten türkeistämmigen Frauen nur zu etwa über 15% bekannt, bei den asiatischen Migrantinnen zu knapp 40% und bei den deutschen Frauen zu etwa 47%. Es lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Bekanntheit der WHI-Studie in Abhängigkeit von der Ethnizität und der bevorzugten Mediensprache nachweisen. So war z. B. bei den türkeistämmigen Frauen, die bei den Medien türkischsprachige bevorzugten, die WHI-Studie nur zu etwas über 10% bekannt, während diejenigen türkeistämmigen Frauen, die hauptsächlich deutsche Medien nutzten, die Studie zu 30% kannten. Ein ähnliches Verhältnis ergab sich wenn auch höherem Bekanntheitsgrad bei den asiatischen Migrantinnen (siehe Abbildung 2). Als Informationsquelle gaben die türkeistämmigen Frauen zu fast 40% Radio und Fernsehen und zu nur 32% die Printmedien an, während die asiatischen Frauen hier vor allem Zeitungen und Zeitschriften (ca. 60%) nannten. Auch bei

Abbildung 2
Bekanntheitsgrad der WHI-Studie in Abhängigkeit von Ethnizität und bevorzugter Mediensprache



den deutschen Frauen rangierten diese schriftlichen Informationsquellen mit knapp 49 % auf Platz 1.

8.4 Bedeutung der Publikation der WHI-Studie für den Umgang mit den Wechseljahren

Wir fragten die deutschen, türkeistämmigen und asiatischen Migrantinnen auch danach, ob die Ergebnisse der WHI-Studie, so weit sie bekannt waren, Einfluss auf ihr Verhalten gehabt haben. Unter den türkeistämmigen Frauen bejahten dieses Frage nur knapp 35 %, während von den asiatischen Migrantinnen auf diese Frage 58 % und von den deutschen Frauen fast 64 % positiv antworteten.

Zunächst soll nachfolgend nur an zwei Beispielen ein Vergleich von Angaben der zwei Untersuchungskollektive, die vor bzw. nach der Publikation der WHI-Studie befragt wurden, dargestellt werden. Dabei muss betont werden, dass es sich hierbei um zwei jeweils unabhängig voneinander gezogene Stichproben handelt und nicht um Längsschnittdaten.

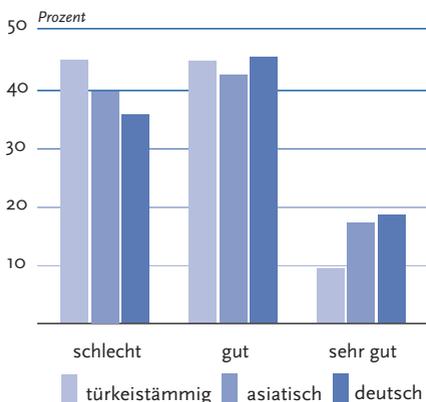
Zu beiden Zeitpunkten waren die Frauen beispielsweise gefragt worden, ob sie wegen Wechseljahresbeschwerden schon einmal einen Arzt/eine Ärztin aufgesucht hatten. Diese Frage wurde vor der Publikation der WHI-Studienergebnisse von etwa 72 %, der damals befragten türkeistämmigen

Frauen und von etwas über 60 % der asiatischen und deutschen Vergleichsgruppen bejaht. In der Befragung nach der Veröffentlichung der WHI-Ergebnisse sank der Anteil der Frauen, die einen Arzt aufgesucht hatten, bei den asiatischen und deutschen Frauen auf Werte zwischen 30 und 40 %, während er bei den türkeistämmigen Frauen mit 75 % deutlich höher war und im Vergleich zur früheren Erhebung kaum verändert hatte.

In einer weiteren Frage wurde eruiert, ob die befragten Frauen anderen eine Hormontherapie in den Wechseljahren empfehlen würden. Wir vergleichen nachfolgend nur die Angaben der Frauen, die zum Zeitpunkt der Befragung noch nicht in der Postmenopause waren: Vor Publikation der WHI-Studienergebnisse hatten etwas mehr als 15 % der befragten türkeistämmigen, etwas über 30 % der asiatischen und etwas mehr als 20 % der deutschen Frauen eine solche Empfehlung ausgesprochen. In der Befragung nach Publikation der WHI-Ergebnisse stieg der Wert bei den türkeistämmigen Frauen auf deutlich über 20 % an, während er bei den asiatischen Migrantinnen und den deutschen Frauen um jeweils 50 %, bezogen auf den »Vor-WHI-Wert«, zurückging. Es sei an dieser Stelle jedoch nochmals darauf verwiesen, dass es sich nicht um Ergebnisse einer Längsschnittstudie handelt, sondern es wurden Frauen zweier unabhängig voneinander erhobener Zufallsstichproben befragt.

Kehren wir zurück zu den 2005/2006 befragten Kollektiven. Um den Informationsstand der Frauen über die Hormontherapie zwischen den drei ethnischen Gruppen zu vergleichen, wurden zunächst nur Frauen mit mittleren Schulabschlüssen in die Analyse einbezogen, um Verzerrungen durch bildungsbezogene Einflussfaktoren zu reduzieren. Hier zeigte sich, dass insgesamt max. 18 % der Frauen sehr gut über die Hormontherapie informiert waren. Auch in der Subgruppe der Frauen mit mittleren Bildungsabschlüssen war dieser Anteil bei den türkeistämmigen Migrantinnen mit ca. 9 % besonders niedrig. Korrespondierend dazu war der Anteil der schlecht über die Hormontherapie informierten Frauen bei den Migrantinnen aus der Türkei (45 %) im Vergleich zu den asiatischen Migrantinnen (40 %) und den deutschen Frauen (36 %) höher (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3
Informiertheit über H(R)T nach Ethnizität – nur Frauen mit mittlerem Schulabschluss



8.5 Einflussfaktoren auf den Umgang mit Wechseljahressymptomen und Behandlung

Die jeweilige Phase der Umstellung des Körpers in den Wechseljahren scheint ein wesentlicher Faktor für die Entscheidung zur Anwendung der Hormontherapie zu sein. So hatten Frauen, die sich zum Zeitpunkt der Befragung in der Prämenopause befanden, in allen in der Studie berücksichtigten Herkunftsgruppen deutlich seltener eine Hormontherapie angewendet als Frauen in der postmenopausalen Phase. So hatten von den prämenopausalen türkeistämmigen und deutschen Frauen etwa 78 % und sogar fast 85 % der asiatischen Frauen (noch) keine Erfahrung mit der Hormontherapie. Bei den Frauen in der postmenopausalen Phase war dieser Anteil deutlich niedriger und variierte im interkulturellen Vergleich von 42 % bei den türkeistämmigen, ca. 65 % bei den asiatischen und etwas über 50 % bei den deutschen Frauen.

Wichtig war es uns in diesem Kontext festzustellen, wer nun Einfluss auf die Meinung der Frauen zu Hormontherapie hat. Der Arzt bzw. die Ärztin liegen hier auf Rang 1, wobei vor allem bei den türkeistämmigen Frauen mit fast 80 % Ärzte/Ärztinnen eine sehr wichtige Rolle haben. Die asiatischen und deutschen Frauen gaben den ärztlichen Einfluss deutlich niedriger an mit etwas über 50 bzw. 40 %. Fast ebenso einflussreich mit etwas über 30 bzw. etwas über 40 % ist den asiatischen respektive deutschen Frauen die Information über Printmedien. Diese Informationsquelle erreichte bei den türkeistämmigen Frauen zwar ebenfalls den 2. Rang jedoch gaben hier nur ca. 11 % der Frauen Printmedien an (siehe Abbildung 4).

Frauen, die nun z. B. infolge der WHI-Studien-ergebnisse eine Hormontherapie beendet hatten, wurden gefragt, wer oder was diese Entscheidung beeinflusst habe. Auf Rang 1 fand sich hier die eigene Entscheidung der Frau, wobei dies von knapp 70 % der asiatischen und der deutschen Frauen und von 40 % der türkeistämmigen Migrantinnen angegeben wurde. Bei den Migrantinnen aus der Türkei zeigte sich, dass Gynäkologen/innen (30 %) und Hausärzte/innen (20 %) in deutlich größerem Maße als bei den beiden Vergleichsgruppen, die Entscheidung zur Beendigung der Hormontherapie beeinflusst hatten.

Da im Zuge der Kritik an der Hormontherapie eine Vielzahl von alternativen Ansätzen zur Behandlung von störenden Wechseljahressymptomen in der Diskussion sind, bezog sich ein Fragenkomplex auf die Kommunikation mit Ärztinnen und Ärzten über Alternativen zur Hormontherapie. Etwa 30 % der türkeistämmigen, etwas mehr als 40 % der deutschen Frauen und ca. 15 % der asiatischen Frauen gaben an, ihren Arzt/Ärztin dazu befragt zu haben. Der relativ niedrige Anteil bei den asiatischen Frauen lässt sich vielleicht dadurch erklären, dass diese ohnehin häufig Sojaprodukte zu sich nehmen, denen eine gewisse phytoestrogenartige Wirkung zugeschrieben wird.

Abbildung 4
Einfluss auf Meinung zu H(R)T nach Ethnizität

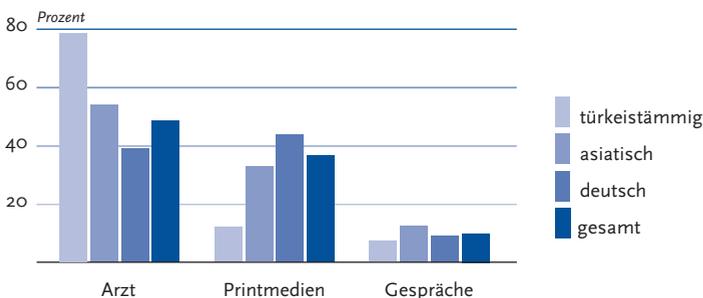


Abbildung 5
Häufige Ernährung mit Sojaprodukten korreliert mit der Zahl/Stärke von Wechseljahresbeschwerden (nach Ethnizität)

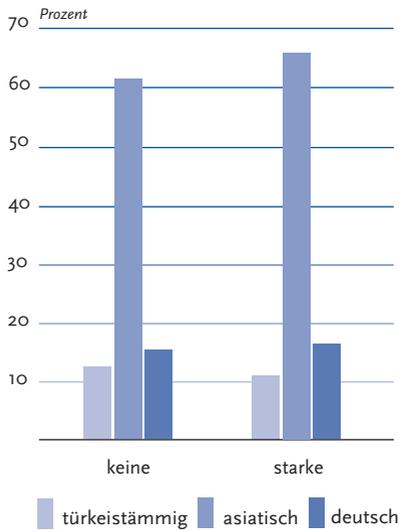
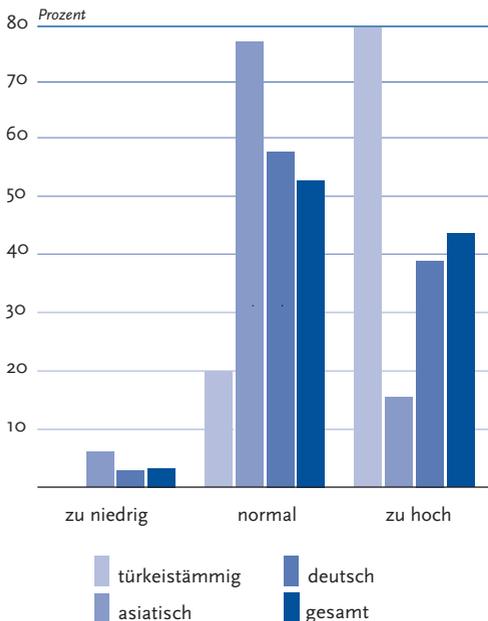


Abbildung 6
BMI nach Ethnizität



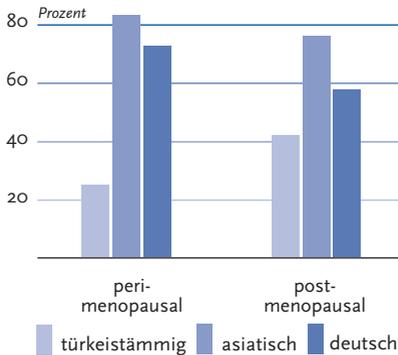
8.6 Ernährung und Wechseljahressymptome

Wir korrelierten daher die erfragte häufige Ernährung mit Sojaprodukten mit der Zahl bzw. Stärke von Wechseljahresbeschwerden nach Ethnizität und stellten fest, dass zwar die asiatischen Frauen, wie erwartet, sich deutlich mehr von sojahlaltigen Lebensmitteln ernährten, dass dies aber keinen Zusammenhang zur angegebenen Stärke von Wechseljahresbeschwerden hatte, denn in der Gruppe der Frauen mit keinen oder starken Wechseljahresbeschwerden war jeweils der Anteil derer, die sich mit Sojaprodukten ernährten oder nicht ernährten, nahezu gleich groß (siehe Abbildung 5). Die Häufigkeit der Ernährung mit Sojaprodukten hat nach den Ergebnissen unserer Befragung der Frauen aus drei ethnischen Gruppen, auch keinen Einfluss auf eine aktuelle oder jemals vor dem Befragungszeitpunkt erfolgte Hormontherapie.

Die vorgestellten Ergebnisse zu einem möglichen Zusammenhang von Wechseljahresbeschwerden und Ernährung lenken den Blick auf den Ernährungszustand der befragten Frauen. Dabei war zu konstatieren, dass bei der Verwendung des BMI als Maßeinheit die türkistämmigen Frauen nur zu etwa 20% einen normalen und zu 80% einen zu hohen BMI aufwiesen. Bei den asiatischen Frauen war es nahezu umgekehrt, hier hatten fast 80% einen normalen und nur etwa 18% einen zu hohen Body-Mass-Index (siehe Abbildung 6).

Es verwundert nun in diesem Zusammenhang ein wenig, dass der Anteil der befragten Frauen »ohne« oder mit nur »leichten«! Hitzewallungen in der Peri- wie auch in der Postmenopause unter den türkistämmigen Frauen mit etwa 40% am niedrigsten war. Die Angaben der asiatischen Migrantinnen und der deutschen Frauen lagen hier deutlich höher mit etwa 80 respektive 60 bis 70% (siehe Abbildung 7). Und ein ähnliches Bild mit einer höheren Belastungswahrnehmung bei türkistämmigen Migrantinnen bot sich bei allen weiteren anhand des Menopausen Rating Scale (MRS II) abgefragten, möglicherweise klimakterisch bedingten Symptomen. Eigentlich sollte ja durch die im Fettgewebe stattfindende endogene Estrogenproduktion bei den deutlich häufiger einen höheren BMI aufweisenden türkistämmigen Frauen die Häufigkeit von Wechseljahresbeschwerden geringer sein.

Abbildung 7
**Anteil der befragten Frauen ohne/mit nur leichten Hitze-
 wallungen (nach Menopausenstatus und Ethnizität)**



8.7 Zusammenfassung

Diese ersten vorläufigen Ergebnisse unserer Pilotstudie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- ▶ Perimenopausale Beschwerden sind bei Frauen verschiedener kultureller Herkunft unterschiedlich ausgeprägt – bei türkeistämmigen Migrantinnen offenbar besonders stark, während die befragten deutschen und vor allem die asiatischen Frauen deutlich weniger Symptome angaben.
- ▶ Soziodemographische Faktoren haben kaum Einfluss auf die Symptomwahrnehmung.
- ▶ Die Ergebnisse der WHI-Studie sind zumindest bei den befragten türkeistämmigen Migrantinnen nur in sehr geringem Maße bekannt.
- ▶ Hauptinformationsquelle über WHI-Studien-ergebnisse waren die Medien, allerdings nehmen Ärztinnen und Ärzte für Migrantinnen aus der Türkei wichtige Funktion bei der Beratung und Entscheidung über den Umgang mit den Wechseljahren ein.
- ▶ Die Bedeutung der Frauenärztin/des Frauenarztes bei der Beratung von Frauen in den Wechseljahren scheint wie auch die Nutzungshäufigkeit der Hormontherapie nach der Publikation der WHI-Resultate abzunehmen.

Literatur

1. Austad SN (1994) Menopause. An evolutionary perspective. *Exp Gerontol* 29: 255–263
2. David M, Borde M, Kentenich H (2000) Knowledge among German and Turkish women about specifically female bodily functions, contraception, preventative medical examinations and menopause. *Ethnicity & Health* 5, 101–112
3. David M, Kentenich H (2002) Das Klimakterium – ein kulturgebundenes Syndrom? *Frauenarzt* 43: 280–290
4. Lock M (1998) Menopause – Lessons from anthropology. *Psychosomatic Medicine* 60: 410–419
5. Rozenberg S, Fellemans C, Kroll M et al. (2000) The menopause in europe. *Int J Fertil* 45: 182–189

Korrespondenzanschrift:

Priv. Doz. Dr. med. Matthias David
 Charité Universitätsmedizin Berlin
 Campus Virchow-Klinikum
 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
 Augustenburger Platz 1
 13353 Berlin
 Tel.: 030-450 5641 42
 Fax: 030-450 564904

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation
in der Deutschen Nationalbibliografie.

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin

Redaktion

Dr. Hildtraud Knopf, Dr. Thomas Ziese
Abteilung für Gesundheitsberichterstattung
und Epidemiologie
General-Pape-Straße 62/64
12101 Berlin

Autorinnen und Autoren

Dr. Christa Scheidt-Nave, MPH
Dr. Jacques E. Rossouw, MD
Dr. Hildtraud Knopf, Dr. Yong Du, Prof. Dr. Martina Dören
Prof. Dr. Ursula Härtel
Dr. Holger Gothe
Prof. Dr. med. Günther Emons
Dr. Maria J. Beckermann
PD Dr. Matthias David, Adelheid Schalinski
Prof. Dr. Theda Borde

Die Beiträge zur »Gesundheitsberichterstattung des Bundes«
können kostenlos bezogen werden.

E-Mail: gbe@rki.de

www.rki.de/gbe

Tel.: 030-18754-3400

Fax: 030-18754-3513

Grafik/Satz

Gisela Winter
Robert Koch-Institut

Druck

Oktoberdruck AG, Berlin

ISBN

978-3-89606-183-6

Following the publication of new scientific findings from epidemiological/population-based observation studies and randomized clinical studies on the risks and benefits of (post-) menopausal hormone therapies, there has been a change in attitudes worldwide on the prescription and use of such forms of drug therapy. In 2003 the Federal Ministry for Education and Research (BMBF) invited tenders for a research assignment to promote scientific projects on (post-) menopausal hormone therapy in Germany.

Three subprojects were funded in a joint project called “Benefits and Risks of Hormone Therapy, Preventive Healthcare Needs and Services for Women in Germany.” They were conducted by four different scientific institutions (Alice-Salomon University, Berlin; Charité Universitätsmedizin, Berlin, Campus Virchow, Gynaecological Hospital; IGES Institute for Health and Social Research, Berlin; Robert Koch Institute, Department of Epidemiology and Health Reporting, Berlin) and coordinated by the Robert Koch Institute. The aim was to answer the following questions:

- ▶ Have women in Germany been reached by the latest discussion on the benefits and risks of hormone therapy following the publication of new scientific findings from major epidemiological/population-based observation studies and randomized clinical trials?
- ▶ Can groups of women be identified who need a particular form of counselling? Do specific information deficits exist which need to be overcome to enable women to make informed decisions?
- ▶ Do the observed changes in the frequency of hormone-therapy prescription and use reflect the current recommendations of the professional organizations? What are the consequences of these changes?

The main study results from the three subprojects were presented to the medical profession and the interested public at a symposium held under the auspices of the Robert Koch Institute in June 2007. The presentations of the BMBF-funded research projects were backed up by lectures on findings relevant to medical practice and research from Germany and abroad. This volume/booklet documents these contributions. The editorial outlines the current state of knowledge and mentions issues yet to be clarified.

Nach Publikation neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus epidemiologischen Beobachtungsstudien und randomisierten klinischen Studien zu Risiken und Nutzen der (post-)menopausalen Hormontherapie hat weltweit ein Umdenken in der Verordnung und Anwendung dieser medikamentösen Therapie stattgefunden. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung hat 2003 einen Forschungsschwerpunkt ausgeschrieben, der wissenschaftliche Projekte zur (post-)menopausalen Hormontherapie in Deutschland fördert.

Im Verbundprojekt: »Nutzen und Risiken der Hormontherapie. Erfordernisse und Leistungen der Gesundheitsvorsorge für Frauen in Deutschland«, wurden unter Koordination des Robert Koch-Institutes drei Teilprojekte aus vier verschiedenen wissenschaftlichen Einrichtungen (Alice-Salomon-Fachhochschule, Berlin; Charité Universitätsmedizin, Berlin, Campus Virchow, Frauenklinik; IGES Institut für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH, Berlin; Robert Koch-Institut, Abteilung Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Berlin) gefördert, die folgende Fragen beantworten sollen:

- ▶ Hat die jüngste Diskussion um Nutzen und Risiken der Hormontherapie nach Publikation neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus bedeutenden epidemiologischen Beobachtungsstudien und randomisierter klinischer Studien die Frauen in Deutschland erreicht?
- ▶ Lassen sich Gruppen von Frauen identifizieren, die einer besonderen Beratung bedürfen? Lässt sich erkennen wo spezielle Informationsdefizite bestehen, um Frauen eine informierte Mitentscheidung zu ermöglichen?
- ▶ Reflektieren die beobachteten Veränderungen hinsichtlich Verordnungs- und Anwendungshäufigkeit der Hormontherapie die aktuellen Empfehlungen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften, welche Konsequenzen ergeben sich daraus?

Die wesentlichen Studienergebnisse aus den drei Teilprojekten wurden im Juni 2007 unter Federführung des Robert Koch-Instituts auf einem Symposium der interessierten (Fach-)öffentlichkeit präsentiert. Dabei waren die Präsentationen der vom BMBF geförderten Forschungsvorhaben eingebettet in Vorträge zu praxis- und forschungsrelevanten Erkenntnissen aus dem In- und Ausland. Mit dem vorliegenden Band werden diese Beiträge dokumentiert. Das vorangestellte Editorial umreißt den gegenwärtigen Stand des Wissens und benennt noch zu bearbeitenden Fragestellungen.

© Robert Koch-Institut
ISBN 978-3-89606-183-6

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut
im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

