

# Gift im Jungbrunnen?

Hohe Wellen in Fachwelt und Medien hat der Abbruch einer US-amerikanischen Studie zu Nutzen und Risiken der Hormonersatztherapie geschlagen. Was das für Frauen und ihre Ärzte hierzulande bedeutet, ergründet und bewertet **Norbert Schmacke**.

**W**eibliche Hormone - Ein Leben lang. Mehr Schaden als Nutzen?“ lautet der Titel einer Studie aus dem Jahre 2000 zur Nutzen-Risiko-Bilanz der Langzeiteinnahme weiblicher Hormone. Die Recherche der Experten vom Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin, des Wissenschaftlichen Institutes der AOK (WiO) und des AOK-Bundesverbandes liefert Beweise dafür, dass die Einnahme weiblicher Hormone über längere Zeiträume Gefahren in sich birgt. Hormone können das Gegenteil von dem bewirken, was versprochen wird: Sie steigern die Risiken für Herzinfarkte und Schlaganfälle, statt Frauen wie in einem Jungbrunnen vor diesen Erkrankungen zu schützen. Und sie erhöhen das Risiko für Brustkrebs. Auf diese Erkenntnisse reagierten die medizinischen Fachgesellschaften damals mit Abwiegen und Schweigen.

Im Juli diesen Jahres schlug dann eine Nachricht aus den

Wie hat die Geschichte der Hormonersatztherapie begonnen? Das Nachlassen der Östrogenbildung bei Frauen in den Wechseljahren interessiert die Mediziner schon lange. Nachdem über Jahrhunderte der Wechsel der Lebensphasen von Frauen als natürlich betrachtet wurde, entwickelte sich im zwanzigsten Jahrhundert schrittweise die Idee, die natürlichen Veränderungen im Hormonstoffwechsel der Frau in Zusammenhang mit Krankheit und Alter zu bringen. Anfang der vierziger Jahre war die Industrie in der Lage, in großen Mengen Östrogene aus dem Harn von trächtigen Stuten zu gewinnen: Das Markenzeichen „Premarin“ war geboren.

## ■ Durchbruch am Markt vor dreißig Jahren

Binnen kurzem entwarf die Medizin die Theorie des Hormonmangels der Frau nach den Wechseljahren. Am Beispiel des Insulinmangels jugendlicher Diabetiker oder der Schilddrüsenunterfunktion konnte die neue Wissenschaft der Endokrinologie (Lehre von

„Man hat Frauen Jahrzehnte lang erzählt, dass die Hormonersatzbehandlung ihre Herzen schützt und ihre Jugend bewahrt. Jetzt wissen wir, was daran wahr ist, und die Ära ist vorbei.“ **Geoffrey Cowley und Karen Springen**, in: *Newsweek* 22. Juli 2002, S. 38

USA wie eine Bombe ein: Die Studienleitung der Women's Health Initiative, der weltweit größten Untersuchung zur Prävention von Herzerkrankungen, Brust- und Dickdarmkrebs und Osteoporose für Frauen, brach einen Teil der Studie ab, weil sich erneut gezeigt hatte, dass Frauen unter Langzeiteinnahme von Hormonen eben nicht vor Herzinfarkten geschützt sind, wie viele Ärzte bisher geglaubt hatten. Vielmehr erlitten Frauen, die eine bestimmte Kombination von Hormonen bekamen, mehr Herzinfarkte und andere bedeutende Erkrankungen als Frauen, die ein Scheinmedikament (Placebo) erhalten hatten.

den Hormonen) ja überzeugend zeigen, wie wirksam der Ersatz von Hormonen sein kann, wenn der Körper diese nicht mehr selber ausreichend bildet. Dieser Denkrichtung folgend schrieb der angesehene Hormonforscher Robert Greenblatt 1960 im *New England Journal of Medicine*: „Die Frau in der Menopause muss als physiologische Kastratin angesehen werden, und die Ersatzbehandlung sollte jeder Frau verordnet werden, die einen Östrogenmangel aufweist“. Greenblatt plädierte damals schon dafür, die Östrogene nicht nur zur Überbrückung von Wechseljahrsbeschwerden wie Hitzewallungen einzusetzen sondern auch um dem Herzinfarkt vorzubeugen. Greenblatt ließ keinen



Zweifel daran, dass die „Entzugssymptome“ ein lebenslanges Problem seien und deshalb die Substitution bis zum Tod erfolgen müsse. Damit war ein neues Behandlungsprinzip erfunden, gut nachvollziehbar und wissenschaftlich von der modernen Endokrinologie gestützt. Eine Revolution in der Medizingeschichte schien zum Greifen nahe zu sein.

Ihren Durchbruch am Markt erreichte die vermeintliche Wundermedizin dann vermutlich durch das populärwissenschaftliche Buch von Robert Wilson, einem Frauenarzt aus Manhattan, der mit der pharmazeutischen Industrie eng verbunden war. Er nannte sein 1966 erschienenes Buch „Feminine Forever“ (Für immer weiblich) und erklärte es gewissermaßen zum Kunstfehler, das „Hormonmangelwesen“ Frau nicht mit Östrogenen zu behandeln. Er vermischte gekonnt die neuen Botschaften von der Behandlung der Wechseljahrsbeschwerden und der Verhütung von Herzkrankheiten mit dem Versprechen ewiger Jugend, Schönheit und der sexuellen Attraktivität. Damit wurden die angesprochenen Frauen zugleich zu Schuldigen erklärt, wenn sie dieses fabelhafte Medikament nicht einnehmen und damit – der Logik Wilsons folgend – Herzinfarkte, schlechte Laune und nachlassendes Interesse ihrer Ehemänner in Kauf nehmen.

1975 und 1989 erschienen im New England Journal of Medicine die beiden ersten Studien, die auf einen sehr wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen langfristiger Einnahme von Östrogenen und dem gehäuften Auftreten von Krebs der Gebärmutter und der Brustdrüse hinwiesen. Die Ärzteschaft ignorierte diese Warnungen. Zu verführerisch waren die Botschaften des Dr. Wilson. Millionen von Frauen folgten einer Therapieempfehlung, für die es keine einzige Untersuchung gab, die zum Ziel hatte, die Unbedenklichkeit einer dauerhaften Einnahme nachzuweisen. Damit war in der Geschichte der Arzneimittelversorgung endgültig ein neues Kapitel aufgeschlagen worden: Medikamente waren zum millionenfachen Einsatz in einer gesunden Bevölkerung unter der Leitidee der Prävention von Volkskrankheiten hoffähig geworden.

### ■ Analysieren statt vermuten

Auf die Höhenflüge folgte im Juli 2002 der endgültige Absturz. Für Kenner der Fachliteratur war es allerdings keine Überraschung, als die Studie der Women's Health Initiative bereits nach fünf Jahren abgebrochen wurde, statt wie geplant neun Jahre zu laufen. Begründung: Die Zwischenergebnisse zur Nutzen-

zen-Schaden-Bilanz der Östrogen-Gestagen-Kombination seien so ungünstig ausgefallen, dass der Einsatz dieses Medikaments nicht länger zu verantworten sei (siehe Tabelle „Die Hormonersatztherapie birgt Gefahren“ auf Seite 32). Die von weiten Teilen der Ärzteschaft vertretene These, dass die langfristige Einnahme dieses Präparats unter dem Strich vorteilhaft sei, ist damit endgültig beerdigt. Dass rechnerisch keine Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen behandelten und nicht behandelten Frauen nachweisbar sind, liegt lediglich am kurzen Beobachtungszeitraum.

### ■ Über Nutzen und Schaden informieren

Aber ganz unabhängig davon: Ganze Generationen von Ärzten waren überzeugt, dass Östrogen für Frauen nach den Wechseljahren ein natürlicher Schutzfaktor vor Herzinfarkten sei. Nun zeigt sich erneut, dass die reine Beobachtung von noch so einleuchtend wirkenden Zusammenhängen in der Medizin häufig ein sehr schlechter Ratgeber ist. Solche Beobachtungen ersetzen nicht die wissenschaftliche Analyse. Vermuten allein reicht

**„In den 90er Jahren dachte man, es sei fast ein Kunstfehler, mit den eigenen Patientinnen nicht über Hormone zu sprechen.“**

Isaac Schiff, Leitender Frauenarzt am Massachusetts General Hospital, nach: Washington Post 28. Juli 2002

nicht – man muss, so gut es methodisch eben geht – wissen. Gerade die hohen Erwartungen an die Hormonpräparate waren durch Studien geweckt worden, die auf Kontrollgruppen verzichtet hatten. Da aber viele Fragen in der Medizin nur durch Studien beantwortet werden können, die den kontrollierten Vergleich mit einer unbehandelten Personengruppe zum Ausgangspunkt nehmen, ist schon lange bekannt, wie mehr Sicherheit in Arzneimittelfragen erzeugt werden kann. Die Women's Health Initiative hat es unter Beweis gestellt.

Die Hormonersatztherapie ist zugleich das beste Beispiel dafür, dass Kenntnisse in Public Health und der Blick auf die Gesundheit der ganzen Bevölkerung als Ergänzung zur individualmedizinischen Perspektive unverzichtbar sind. Um Krankheiten vorzubeugen, werden Millionen gesunder Frauen mit Hormonen behandelt. Bei diesen Frauen sind aber die Erkrankungen, vor denen Hormone schützen sollen, relativ selten. Die Möglichkeiten, die insgesamt geringe Häufigkeit von Herzinfarkten bei Frauen nach der Menopause weiter zu senken, sind deshalb begrenzt. Ein Therapieprinzip, das millionenfach zum Einsatz kommen soll, muss sehr gut untersucht sein. Ohne eine gut erforschte Nutzen-



## WHI-STUDIE: DIE HORMON-ERSATZTHERAPIE BIRGT GEFAHREN

| Beobachtete Erkrankungen im Verlauf der WHI-Studie | Gesamtzahl an Erkrankungen in der Behandlungsgruppe (8.506 Frauen) | Gesamtzahl an Erkrankungen in der Placebogruppe (8.102 Frauen) | Pro 10.000 mit dem Hormonpräparat behandelten Frauen finden sich danach: |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Schlaganfälle                                      | 127                                                                | 85                                                             | + 8 Schlaganfälle                                                        |
| Herzinfarkte                                       | 164                                                                | 122                                                            | + 7 Herzinfarkte                                                         |
| Brustkrebs                                         | 166                                                                | 124                                                            | + 8 Brustkrebserkrankungen                                               |
| Embolien (in Arterien der Beine und der Lungen)    | 70                                                                 | 31                                                             | + 8 Embolien (in Arterien der Beine und der Lungen)                      |
| Dickdarmkrebs                                      | 45                                                                 | 67                                                             | - 6 Dickdarmerkrankungen                                                 |
| Schenkelhalsbruch                                  | 44                                                                 | 62                                                             | - 5 Schenkelhalsbrüche                                                   |

Die Gesamtbilanz der vorzeitig abgebrochenen Studie der Women's Health Initiative (WHI) ergibt 20 zusätzliche gravierende Erkrankungen pro Jahr je 10.000 Frauen unter Hormonbehandlung (mit einer Östrogen/Gestagen-Kombination).

Quelle: JAMA

Schaden-Bilanz riskiert man enorme gesundheitliche Probleme in der Bevölkerung.

Auch im Fall der Hormonersatzbehandlung muss man bei den Zahlen genau hinschauen, wenn man die Dimension des Problems verstehen will. Das relative Risiko für die einzelne Frau in der WHI-Studie, durch Langzeiteinnahme von Hormonen einen Herzinfarkt zu erleiden, stieg von 0,3 auf 0,37 Prozent. Das erscheint nicht dramatisch, und deshalb raten auch immer noch Ärzte den Frauen dazu, dieses scheinbar geringe Risiko in Kauf zu nehmen. Bei einer Millionen Frauen sind es aber in absoluten Zahlen 700 zusätzliche Herzinfarkte und insgesamt 2000 gravierende zusätzliche Erkrankungen pro Jahr – und viele Millionen Frauen haben auf den Nutzen gesetzt. Der individuelle Schaden gleicht einem Russischen Roulette: Die einzelne Frau kann nicht wissen, ob es sie trifft.

tragbar, weil die hier eingesetzten Hormonpräparate eine andere Zusammensetzung aufweisen.

Die Kommission Hormontoxikologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie informierte ihre Mitglieder objektiv über den Abbruch der WHI-Studie und schloss sich der Meinung an, dass damit eine präventive Verwendung von Kombinationspräparaten nicht mehr statthaft ist. Die Kommission geht zudem davon aus, dass auch die in Deutschland eingesetzten Präparate nicht grundsätzlich günstiger einzustufen sein werden. Der Berufsverband der Frauenärzte erweist sich dagegen als unbelehrbar. Er versorgte die Frauenärzte mit „Patientinnen-Aufklärungsbögen“, von denen „weitere Exemplare über die Unternehmen Schering Deutschland GmbH bzw. Jenapharm GmbH & Co.KG, die freundlicherweise auch diese Faxinformation unterstützt haben, abgerufen werden können“.

**„Wir meinen: Hormone dürfen nicht mehr zur Prävention verschrieben werden, sondern nur noch zur Linderung von starken Wechseljahresbeschwerden.“**

Arbeitskreis Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft e.V., 4.8.2002 ([www.akf-info.de](http://www.akf-info.de))

Die Autoren des „Aufklärungsbogens“ ziehen alle Register der Bagatellisierung und Verschleierung der Studienergebnisse. Den Frauenärzten wird im Grunde

Evidenzbasierte Medizin bedeutet nicht zuletzt: Diejenigen, die behandelt werden sollen, müssen über Nutzen und Schaden eines Verfahrens vollständig informiert werden. Die Frauen in Deutschland werden bei fairer Aufklärung dann auch einschätzen können, was von dem Argument zu halten ist, die Studienergebnisse aus den USA seien nicht auf Deutschland über-

geraten, die Präparate unbedingt weiter zu verordnen, weil sich der positive Effekt erst in Zukunft richtig herausstellen könne. Der Tiefpunkt wird in diesem Flugblatt, das in Wartezimmern ausliegt, dann aber dadurch erreicht, dass den Frauen erklärt wird: „Die Heilungschancen von Tumoren, die unter einer Estrogen-therapie entstehen, sind deutlich besser“. Wer so argumentiert, hat jeden Anspruch verloren, noch als ärztlicher Berater ernst genommen zu werden. Die Zeit wird eines unweigerlich klären: Wer wie weiland Robert Wilson unmittelbar davon profitiert, sich für das angeblich so einleuchtende Therapieprinzip der Hormonersatzbehandlung einzusetzen.

### VIELE FRAUEN FRAGEN NACH

Die AOK hat in Zusammenarbeit mit dem Mitteldeutschen Rundfunk die Öffentlichkeit umfassend über die Hormonersatztherapie informiert. Im ARD-Magazin „Fakt“ ging es am 2. September um die Risiken der Hormoneinnahme. Wie groß die Verunsicherung unter den betroffenen Frauen ist, hat die Nachfrage an den Telefonen gezeigt. In den drei Stunden nach der Sendung beantworteten vier Experten, darunter auch Norbert Schmacke vom AOK-Bundesverband, die Fragen von 250 Anruferinnen und Anrufern. Insgesamt rund 70.000mal wurde die Hotline angewählt – ein Zeichen für den hohen Aufklärungsbedarf.

### Sicherheitsstandards verbessern

Die eingangs zitierte Studie des Bremer Instituts, des WiDO und des AOK-Bundesverbandes hatte bereits gefordert, dass die Indikation (medizinische Begründung) zur Verschreibung weiblicher Hormone überprüft und dass insgesamt die Arzneimittelsicherheit in Deutschland verbessert werden müsse. Es liegt seit langem auf der Hand, dass die Sicherheitsstandards für

viele Präparate überhaupt nicht ausreichen, weil für die Anwendung vom Gesetzgeber keine guten Langzeitstudien verlangt werden, die bedeutsame Wirkungen und Nebenwirkungen entsprechend erfassen können. Die Forderung nach einer solchen Gesetzesänderung findet bis heute kein Gehör in der Politik. Immerhin aber hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in einer sofort ins Internet gestellten Pressemitteilung erklärt, dass die Langzeitanwendung von Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten riskant ist und dass ein Einsatz zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland nicht zugelassen ist. Die zugelassene Indikation zur Vorbeugung von Osteoporose will das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte nun im Lichte der WHI-Studie neu bewerten, da die Gesamtbilanz unstrittig negativ ist. Es ist zu hoffen, dass das Institut für diese Neubewertung nicht Jahre braucht. Die Frauen in Deutschland erwarten eine Antwort auf die Frage, wer es eigentlich verantworten will, wenn ihnen der unbefristete Einsatz von Hormonpräparaten empfohlen wird, ohne dass es eine einzige Untersuchung gibt, die das ernsthaft rechtfertigen könnte.

Nach dem Wirbel um die Hormonersatzbehandlung kristallisieren sich zwei Botschaften heraus:

- Wenn die Medizin wieder einmal Menschen den Weg in den Jungbrunnen weist, müssen die Alarmglocken läuten. Illusionäre Erwartungen an Allheilmittel haben immer zu bitteren, nämlich nebenwirkungsreichen Enttäuschungen geführt.
- Gesunde Lebenswege und wirkliche Prävention haben wenig mit Medizin, aber viel mit der eigenen Lebensführung und gesunden Rahmenbedingungen in der Gesellschaft zu tun: Daran kann mit Erfolg gearbeitet werden, und daran muss eine immer älter werdende Gesellschaft mit Nachdruck arbeiten. ♦

Professor Norbert Schmacke leitet den Stabsbereich Medizin im AOK-Bundesverband.

Dieser Beitrag ist Professor Dr. med. Dres.h.c.mult. Michael Berger gewidmet. (2. Juni 1944 bis 18. August 2002)

## SERVICE

- Koch K: Hormonersatztherapie. Das Ende einer Legende. In: *Deutsches Ärzteblatt* 99; 2002; S. 2014-2015
- Mühlhauser I, Berger M: Arzneimittelsicherheit: Wirksamkeit von Medikamenten muss auch nach Zulassung geprüft werden. In: *Deutsches Ärzteblatt* 97; 2000; S. 154-156
- Greiser E, Günther J, Niemeyer M, Schmacke N: Weibliche Hormone – Ein Leben lang. Mehr Schaden als Nutzen? Bonn 2000
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risk and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. In: *Journal of the American Medical Association* Vol. 288; 2002; S. 321-333;
- Die WHI-Studie im Internet: <http://www.jama.ama-assn.org/issues/v288n3/fpdf/joc21036.pdf>
- <http://www.nhlbi.nih.gov/whi/> (National Institutes of Health, The National Heart, Lung and Blood Institute, Women's Health Initiative)
- <http://www.aok-presse.de> (Infoblatt zu „Fakt“ als PDF und vieles mehr)

## Glossar

### Hormonersatztherapie

Ein seit Jahrzehnten bekanntes Verfahren, das die Beschwerden von Frauen in den Wechseljahren lindern soll. Meist zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr drosselt der Körper die Produktion des weiblichen Hormons Östrogen. Frauen können in dieser Zeit der hormonellen Umstellung zum Beispiel unter Hitzeattacken, Schlafstörungen und depressiver Stimmungslage leiden. Die Hormonersatztherapie wird von vielen Ärzten aber auch als Langzeittherapie zur Vorbeugung vor allem vor Osteoporose empfohlen. Die Hormone werden entweder in Tablettenform, über Pflaster, Nasenspray, Vaginalkapseln oder per Spritze gegeben.

### HRT

Hormone Replacement Therapy. Hormonersatztherapie mit Östrogenen und Gestagenen. Bei Frauen mit Gebärmutter, die ausschließlich mit Östrogenen behandelt werden, zeigte sich in Studien, dass die Gebärmutter-schleimhaut zu Wucherungen neigt. Gestagene sollen Wucherungen der Gebärmutter-schleimhaut verhindern, die durch Östrogene ausgelöst werden.

### ERT

Estrogen Replacement Therapy. Hormonersatztherapie ausschließlich mit Östrogenen. Geeignet für Frauen, bei denen die Gebärmutter entfernt worden ist.

### Östrogene

(Englisch: Estrogen) Hormone aus den Eierstöcken, die unter anderem die weibliche Fruchtbarkeit steuern. Östrogene werden in geringer Menge auch in der Nebennierenrinde und bei Männern in den Hoden gebildet. Die Produktion geht bei Frauen in den Wechseljahren soweit zurück, dass kein Eisprung mehr stattfindet.

### Gestagene

Wichtigstes natürlich vorkommendes Gestagen ist das Progesteron (Gelbkörperhormon). Wirkt zusammen mit Östrogenen zum Beispiel auf die Gebärmutter-schleimhaut. Künstliche Gestagene werden unter anderem zur hormonellen Verhütung von Schwangerschaften eingenommen. Sie finden außerdem Verwendung in der Hormonersatztherapie für Frauen in und nach den Wechseljahren.

### Klimakterium

Wechseljahre der Frau. Übergang vom Beginn unregelmäßiger Menstruationsblutungen bis hin zum endgültigen Aussetzen der Regelblutung.

### Menopause

Zeitpunkt der letzten Regelblutung, meist zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr einer Frau. In den Eierstöcken reifen keine Eizellen mehr.