

Gründe für eine Veränderung der HRT-Therapie aus der Sicht der Frauen

Ergebnisse der Deutschen Kohortenstudie zur Frauengesundheit

C. Thiel, L.A.J. Heinemann, A. Assmann

ZEG – Zentrum für Epidemiologie & Gesundheitsforschung Berlin

Zusammenfassung: Akzeptanz und Gründe für eine Änderung der HRT-Behandlung spielen vor dem Hintergrund der Effektivität der Therapie und der Verlängerung der Lebenserwartung eine große Rolle. In den entwickelten, industrialisierten Ländern verbringen Frauen etwa ein Drittel ihres Lebens in der peri- und postmenopausalen Phase. – Häufigkeit des Wechsels und seine Gründe wurden anhand einer Zwischenbewertung der Deutschen Kohortenstudie zur Frauengesundheit analysiert. Die historische Analyse basiert auf Beobachtungen an über 10 000 Frauen (rund 300 000 Frauenbeobachtungsjahre), wobei 2 002 Frauen (40–65 Jahre) Jemals-Nutzer von HRT waren. – Die Häufigkeit und die Anzahl der Wechsel zu anderen HRT-Präparaten ist bei Frauen über 60 Jahre nicht signifikant höher als bei 40- bis 59-Jährigen. Die Dauer der HRT-Nutzung hat für die Wechsel-/Abbruchhäufigkeit in unserer Kohorte keinen signifikanten Einfluss. Bildung und frühere OC-Nutzung zeigen keinen eindeutigen Zu-

sammenhang mit der Häufigkeit der Wechsel. – Störende Nebenwirkungen der HRT-Therapie werden unabhängig vom Alter oder Jetzt- bzw. Ex-HRT-Nutzung am häufigsten als Wechsel- oder Abbruchgrund angegeben. Die Gründe für einen Wechsel sind in ihren Häufigkeiten altersabhängig. 40- bis 49-jährige Frauen geben häufiger Gewichtszunahme, Blutungsstörungen, Kopfschmerzen und allgemeines Unwohlsein an als ältere Frauen. Das Wiedereinsetzen der Blutung wird wesentlich häufiger von über 60-jährigen Frauen als Grund für Wechsel/Abbruch berichtet. – Die Kenntnis der Wechsel- und Abbruchgründe unterstreicht die Notwendigkeit einer engen Zusammenarbeit von Frauen mit ihrem behandelnden Gynäkologen einerseits und Forschung mit Optimierung der Produkte andererseits.

Schlüsselwörter: HRT-Wechselgründe – Kohortenstudie – Frauengesundheit

Reasons for the changing use of HRT from the perspective of women. Results of the German cohort study on women's health

Summary: Acceptance and reasons for changing the HRT play an important role against the background of the efficiency of the therapy and increasing life expectancy. Women in developed, industrialized countries live about one-third of their lives in the peri- and postmenopausal phases. – The frequency of switching and the reasons were examined in an interim analysis of the German cohort study on women's health. This historical analysis was based on over 10 000 women (i. e. about 300 000 man-years of observation), of whom 2 002 women (aged 40–65) were constant users of HRT. – The prevalence of use and the frequency of switching to other HRT preparations were somewhat higher in women above 60 as compared to those aged 40–59. The duration of use had no impact on the prevalence of use or the frequency of switching or cessation. Neither education nor the past use of oral

contraceptives showed a clear association with the frequency of switching. The most frequent reasons for switching or cessation were adverse events, i. e. reasons independent of age. Women aged from 40 to 49 more frequently reported weight gains, menstrual disturbances, headaches, and impaired well-being than did older women. A recurrence of menstruation was more frequently reported by women over 60 as the reason for switching or discontinuing HRT. – The knowledge of the reasons for women switching or discontinuing HRT underlines the importance of close collaboration between women and their gynaecologists, as well as that of intensified research for optimal products.

Key words: HRT – reasons for switching – cohort study – women's health

Einleitung

In den letzten fünf Jahrzehnten ist die Lebenserwartung der Menschen in hochindustrialisierten Ländern deutlich angestiegen. Dadurch bedingt erleben viele Frauen mehr

als ein Drittel ihres Lebens in der peri- und postmenopausalen Phase und erleben damit in unterschiedlicher Ausprägung ein relatives Östrogendefizit im Vergleich zum fertilen Lebensabschnitt.

Der Wunsch der Frauen, diesen langen Lebensabschnitt bei relativem Wohlbefinden und guter Gesundheit erleben zu wollen, ist verständlich. Die menopausale Umstellung ist aber häufig mit den bekannten und die Frau störenden klimakterischen Symptomen sowie auch mit möglichen östrogenmangelbedingten gesundheitlichen Risiken (Herz-Kreislauf-Krankheiten, Osteoporose) verbunden.

Hier einen Ausgleich zu schaffen hat sich die Hormonersatztherapie (HRT) in den letzten Jahren etabliert. Die Indikation zur HRT ergibt sich damit sowohl aus therapeutischer als auch prophylaktischer Sicht. Aus diesen Überlegungen heraus wäre zu erwarten, dass die Frauen in dieser Lebensphase zu einem sehr hohen Prozentsatz dieses Angebot zur Verbesserung ihres subjektiven Befindens und der möglichen präventiven Wirkungen der Hormone annehmen und diese Präparate über einen langen Lebenszeitraum einnehmen. Bekannt ist aber, dass die Compliance mit einer Langzeitnutzung von HRT zu wünschen übrig lässt.

Diese Arbeit befasst sich mit von Frauen selbst berichteten Gründen für Wechsel bzw. die Beendigung der Hormonersatztherapie. Dazu werden Daten der Deutschen Kohortenstudie zur Frauengesundheit [4] herangezogen.

Methodik

Seit 1998 gibt es in Deutschland für Frauen eine Kohorten-Langzeitstudie mit historischem Beginn und prospektivem Follow-up. Diese Beobachtungsstudie umfasst freiwillige Teilnehmerinnen im Altersbereich von 18 bis 65 Jahren. Zum Zeitpunkt dieser Analyse waren 10 241 Datensätze auswertbar. Zielstellung der Studie und Zielvariablen wurden an anderer Stelle publiziert [4].

Kurz zusammengefasst lässt sich die Methodik wie folgt beschreiben: Obwohl die Hauptzielstellung der Analyse des medizinischen Nutzens oraler Kontrazeptiva gilt, d. h. der Bewertung des Zusammenhanges mit Gesundheitsstörungen, Krankheiten und speziell mit Tumoren, wurde die lebenslange Nutzung anderer Steroidhormone ebenfalls kalendarisch erfasst.

Das Design entspricht dem einer Kohorten-Langzeitbeobachtung mit prospektivem Follow-up und historischem Beginn. Die Kohorte setzt sich aus *freiwilligen* Teilnehmerinnen im Alter bis zu 65 Jahren zusammen, die auf verschiedenen Wegen ihre Bereitschaft zur Beteiligung erklärten. Vergleiche mit repräsentativen Daten nationaler Gesundheitssurveys, die an anderer Stelle veröffentlicht werden, haben jedoch eine erstaunliche altersspezifische Übereinstimmung von sozialem Status bzw. Gesundheitszustand/Krankheitshäufigkeit dieser Freiwilligen-Kohorte mit der Gesamtbevölkerung ergeben.

Die Studie basiert auf einer ausführlichen Basisbefragung und jährlichen Nachbefragungen. Erfasst werden zum Beispiel frauenspezifische Gesundheitsstörungen bzw. Krankheiten, insbesondere Tumoren, und als Expositionsfaktoren unter anderem auch die lebenslange Nutzung oraler Kontrazeptiva sowie anderer Sexualhormone.

Dabei werden auch zahlreiche lebensstilbedingte und andere Risikofaktoren erfasst, um ggf. den Einfluss einer Hormonbehandlung von anderen Lebensstilfaktoren abgrenzen zu können. Darüber hinaus sind eine Reihe von *Sub-Studien* auf der Basis von *Fall-Kontroll-Studien* geplant, um Fragestellungen in Bezug auf sehr seltene Ereignisse (z. B. Risiko für seltene Frauenkrankheiten, Befindlichkeitsstörungen und malignen Tumoren) beantworten zu können.

Die Gewinnung von Frauen für die Kohorten-Studie erfolgt über medizinische Einrichtungen und andere Wege, wie z. B. über (Frauen)-Ärzte in Niederlassungen oder Krankenhäusern, Apotheken, aber auch über Anschreiben von Zufallsstichproben aus der Bevölkerung, Veröffentlichungen in Zeitschriften, in Broschüren von Krankenversicherungen usw.

In der ersten Studienphase von 1998–2001 sollten 400 000 Frauen-Beobachtungsjahre in der Kohortenstudie erreicht werden (historisch und fortlaufend betrachtet). Bis Ende 2000 wurden rund 15 000 Frauen eingeschlossen und nachverfolgt, womit das Zwischenziel bereits erreicht wurde.

Alle wichtigen Informationen im Zusammenhang mit dem Studienmanagement werden anonym zwecks Überprüfbarkeit in einer administrativen Datenbank gehalten (Einwilligungserklärung, Adresse und andere personenbezogene Daten sind separat unter Verschluss).

Die jeweiligen Fragebogendaten werden in gesonderten Datenbanken abgelegt. Für die Fragebogendaten besteht eine Record-Linkage-Datenbank, die bei jeder neuen Befragungswelle ergänzt wird.

Hinsichtlich des Datenschutzes wurde die Studie mit dem zuständigen Datenschutzbeauftragten überprüft. Es erfolgte eine Vor-Ort-Abnahme der getroffenen datenschutzrelevanten Vorkehrungen im Koordinierungszentrum für die Studie.

Die primäre Genehmigung erfolgte durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Landes Brandenburg. Wo erforderlich, wurde Mitzeichnung durch andere Ethikkommissionen (z. B. Universitäten) veranlasst.

Die Auswertung erfolgt in zeitlich festgelegten Etappen, zu vorab festgelegten Themen und nutzt Methoden der deskriptiven Statistik.

Ergebnisse

Von 10 241 Frauen zwischen 18 und 65 Jahren haben im Alter über 40 Jahre 19,6 % (n = 2 003) angegeben, jemals ein Präparat zur Hormonersatztherapie eingenommen zu haben (Tab. 1). Betrachtet man nur den Altersbereich über 40 Jahre (n = 1 885), so erhöht sich der Anteil der jemals HRT nutzenden Frauen auf 41,1 %. Damit hat fast jede zweite Frau in dieser Auswertung unserer Kohortenstudie während der menopausalen Umstellung HRT genutzt. Von den 1 885 Frauen über 40 Jahre zum Zeitpunkt der Befragung, die jemals HRT genutzt haben, hatten rund 28 % (n = 536), diese Therapie beendet, und etwa 70 % nutzten weiterhin Hormonpräparate (etwa 1 % unklare Angaben).

Tab. 1 HRT-Nutzung in der Deutschen Kohortenstudie zur Frauengesundheit. Häufigkeitsverteilung in zwei Altersgruppen

HRT	< 40 Jahre		40 + Jahre		Gesamt	
	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%
Nie-Nutzer	4 676	82,6	2 512	54,9	7 188	70,2
Jemals-Nutzer	118	2,1	1 885	41,1	2 003	19,6
Unklare Angaben	867	15,3	183	4,0	1 050	10,2
Gesamt	5 661	100	4 580	100	10 241	100

Aus dieser Kohorte haben 1 827 Frauen im Alter von 40–65 Jahren Angaben zu einem Präparatwechsel bzw. Abbruch der Therapie gemacht, was einem Beobachtungszeitraum von nahezu 11 000 HRT-Beobachtungsjahren entspricht. 38,4 % (n = 702) haben ihre Behandlung nie gewechselt oder abgebrochen (Jemals-Nutzer) und der weitaus größere Prozentsatz von 61,6 % (= 1 125 Frauen) hat ein- oder mehrmals das Hormonpräparat gewechselt (Tab. 2).

Ältere Frauen (60–65 Jahre zum Befragungszeitraum) haben etwas häufiger (65,4 %) im Vergleich zu 40- bis 50-jährigen Frauen (60,3 %) ihr HRT-Präparat gewechselt bzw. abgebrochen.

Dabei ist in allen Altersgruppen der einmalige Präparatwechsel mit 39–48 % am häufigsten; in großem Abstand gefolgt vom zweimaligen Wechsel (6–15 %). In kontinuierlicher Abnahme der Häufigkeiten folgen die 3–7-maligen Wechsel der Präparate (siehe Tab. 2). Ein einmaliger Wechsel ist am häufigsten bei Frauen im Alter von 40–49 Jahren; zweimaliger Wechsel scheint etwas häufiger bei Frauen über als unter 50 Jahren. Die mittlere Zahl von Wechsel/Abbruch unterscheidet sich aber nicht signifikant: 1,4, 1,5 und 1,5 Wechsel bei Frauen im Alter von 40–49, 50–59 und 60–65 Jahren.

Da die Häufigkeit des Wechsels/Abbruch nicht primär mit dem Alter der Frauen, sondern eher mit der *Dauer der Einnahme* zusammenhängen könnte, haben wir die Wechselhäufigkeiten nach der HRT-Nutzungsdauer aufgeschlüsselt. Die Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse von 1 554 Jemals-Nutzerinnen, von denen Angaben zur Nutzungsdauer vorhanden waren. Der Anteil von Frauen ohne Präparatwechsel hängt kaum von der Nutzungsdauer ab, jedoch die Zahl erfolgter Wechsel, die mit zunehmender Nutzungsdauer geringfügig zuzunehmen scheint: Wenn gewechselt wurde, scheinen Kurzzeitzutzerinnen unter 2 Jahre etwas häufiger nur einmal zu wechseln. Dieser Prozentsatz nimmt mit der Dauer der Nutzung ab, um eine Zunahme des zweimaligen Wechsels bei Langzeitzutzung zu zeigen.

Vergleicht man die *mittlere Nutzungsdauer* in Jahren in Abhängigkeit von der Häufigkeit des Wechsels, sieht man, dass häufiger Wechsel des HRT-Präparates nicht unbedingt zu einer schnelleren Beendigung der Therapie führt – die mittlere Nutzungsdauer unterscheidet sich nicht systematisch nach der Zahl erfolgter Wechsel (Daten nicht gezeigt). Umgekehrt, es fand sich ein statistisch nicht signifi-

kant ansteigender Trend der mittleren Zahl von Wechsel/Abbruch in Abhängigkeit von der Nutzungsdauer: 1,3, 1,4, 1,6 und 1,7 Wechsel bei einer Nutzungsdauer von unter 2 Jahren, 2–4, 5–7 sowie 8 und mehr Jahren.

Auch ist der Einfluss der *Bildung* auf die Häufigkeit des Wechsels der HRT-Regime offenbar gering (Tab. 4). Unabhängig von der abgeschlossenen Schulbildung steht ein einmaliger Wechsel an erster Stelle, gefolgt von keinem Wechsel; danach folgt zweimaliger Wechsel mit weiterer kontinuierlicher Abnahme der Wechselhäufigkeit über alle Bildungsstufen.

Eine frühere *Nutzung von Ovulationshemmern* – und damit vertrauter Umgang mit Hormonen – zeigt offensichtlich keinen Effekt auf die Häufigkeit von Wechsel/Abbruch von HRT-Präparaten (Daten nicht gezeigt).

Eine detaillierte Aufschlüsselung der vielfältigen *Gründe für einen Wechsel bzw. Abbruch der HRT-Anwendung* findet sich in Tabelle 5, wobei sich die Angaben auf alle HRT-Nutzerinnen bezieht – mit und ohne erfolgten Wechsel/Abbruch der Behandlung. Die Ergebnisse wurden für Jemals-, Jetzt- und Ex-Nutzerinnen dargestellt, um mögliche Unterschiede in den Begründungen beider Gruppen aufzudecken. Es gehen Frauen mit einem oder mehreren Wechsel- oder Absetzgründen in die Betrachtung ein. Wurde bei einer Frau ein Grund mehrfach genannt, so wurde er nur einmal gezählt.

Die vielen Einzelgründe wurden in Tabelle 6 in inhaltlich abgrenzbaren Gruppen zusammengefasst, wobei im Gegensatz zu Tabelle 5 nur Frauen berücksichtigt sind, die über Wechsel oder Abbruch berichtet haben: Vermutete Nebenwirkungen der Hormonbehandlung stellen – unabhängig von früherer, jetziger oder jemaliger Nutzung – die häufigsten Nennungen als Grund für einen Wechsel oder eine Beendigung der Therapie dar. Bei Jetzt-Nutzerinnen führen die aufgeführten Gründe zu einem Wechsel des Hormonpräparates und bei Ex-Nutzerinnen ist es eher ein Grund zur Therapiebeendigung.

Jetzt-Nutzerinnen geben im Vergleich zu Ex-Nutzerinnen häufiger folgende Gründe an:

- Nebenwirkungen (65,8 vs. 60,6 %),
- Rat des Arztes (15,5 vs. 7,6 %) und
- andere persönliche Gründe (6,6 vs. 2,4 %).

Ex-Nutzerinnen geben dagegen im Vergleich zu Jetzt-Nutzerinnen etwas häufiger an:

- gefürchtete gesundheitliche Risiken (6,1 vs. 2,2 %),
- das Auftreten von Krankheiten (8,7 vs. 1,9 %) und
- bereits erfolgte Besserung der Beschwerden (7,3 vs. 1,6 %).

Die Enttäuschung über *fehlende Besserung der Beschwerden* wird von *beiden Nutzergruppen* fast gleich häufig angegeben (7,3 vs. 6,3 %) und kann sowohl zum Absetzen als auch zum Umstieg auf ein anderes Präparat führen.

Zur schnelleren Bewertung wurden die Hauptgründe für Wechsel bzw. Abbruch in eine Rangfolge der Zahl

Tab. 2 Zahl von Wechsel oder Abbruch bei Nutzerinnen von HRT. Absolute und relative (%) Häufigkeit in drei Altersgruppen. Altersangabe zur Zeit der Befragung

Zahl Wechsel	Alter 40–49 Jahre		50–59 Jahre		60–65 Jahre		40–65 Jahre	
	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%
Kein Wechsel	150	39,2	390	39,9	162	34,6	702	38,4
1	184	48,2	377	38,6	207	44,2	768	42,0
2	23	6,0	145	14,8	67	14,3	235	12,9
3	14	3,7	44	4,5	18	3,8	76	4,1
4	5	1,3	13	1,4	6	1,3	24	1,3
5	2	0,5	6	0,6	4	0,9	12	0,7
6	1	0,3	2	0,2	4	0,9	7	0,4
7	3	0,8	–	–	–	–	3	0,2
Gesamt	382	100	977	100	468	100	1 827^a	100

^aDie Differenz zur Gesamtzahl aller HRT-Nutzerinnen (Tab. 1) ergibt sich aus der Altersbegrenzung: 118 Frauen unter 40 und 58 Frauen über 65 fehlen in dieser Tabelle.

Tab. 3 Häufigkeit von Wechsel (Stop) nach Dauer der Nutzung. Verteilung der absoluten und relativen Häufigkeiten bei 40–65-jährigen HRT-Nutzerinnen

Zahl Wechsel	Nutzungsdauer Unter 2 Jahre		2–4 Jahre		5–7 Jahre		8+ Jahre		Gesamt
	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%	
Kein Wechsel	66	37,7	194	41,8	152	39,8	196	36,8	608
1	85	48,6	200	43,1	141	36,9	183	34,3	609
2	17	9,7	47	10,1	57	14,9	101	19,0	222
3	5	2,9	15	3,2	20	5,2	30	5,6	70
4	2	1,1	4	0,9	3	0,8	14	2,6	23
5	–	–	3	0,7	5	1,3	4	0,8	12
6	–	–	1	0,2	1	0,3	5	0,9	7
7	–	–	0	–	3	0,8	–	–	3
Gesamt	175	100	464	100	382	100	533	100	1 554^a

^aDifferenz zu Tabelle 1 durch fehlende Angaben zur Nutzungsdauer bedingt

Tab. 4 Häufigkeit des Wechsels und erreichter Bildungsstatus aller HRT-Nutzerinnen^a

Zahl Wechsel	Abgeschlossene Schulbildung								Summe gesamt	
	1.–9. Klasse		10. Klasse		Abitur		Universität			
	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%
Kein Wechsel	242	39,5	247	36,8	37	37,0	208	35,4	734	37,2
1	263	43,0	301	44,9	43	43,0	238	40,5	845	42,8
2	71	11,6	83	12,4	10	10,0	93	15,8	257	13,0
3	22	3,5	29	4,3	5	5,0	30	5,1	86	4,3
4	6	1,0	8	1,2	3	3,0	9	1,5	26	1,5
5	4	0,7	1	0,1	1	1,0	6	1,0	12	0,6
6	1	0,2	2	0,3	1	1,0	4	0,7	8	0,4
7	3	0,5	–	–	–	–	–	–	3	0,2
Summe	612	100	671	100	100	100	588	100	1 971	100

^aAlle HRT-Nutzerinnen ohne Altersbegrenzung; bei 32 Frauen unklare Angaben zum Bildungsabschluss

Tab. 5 Prozentuale Häufigkeit^a von Gründen für HRT-Abbruch oder -Wechsel bei 40–65-jährigen HRT-nutzende Frauen (mit oder ohne Wechsel)

Gründe für den Wechsel	% der Jemals-Nutzerinnen ^b n = 2 002	% der Ex-Nutzerinnen n = 597	% der Jetzt-Nutzerinnen n = 1 386
<i>Beobachtete Nebenwirkungen</i>			
Kopfschmerz, Migräne	5,8	7,4	5,1
Gewichtszunahme	4,3	7,4	3,0
Steigerung des Appetits	0,05	0,2	–
Gastrointestinale Beschwerden	3,4	4,4	3,0
Schlechte Leberwerte/Fett-SW-Störungen	0,8	1,0	0,6
Allgemeines Unwohlsein/Unverträglichkeit	3,0	4,0	2,5
Gelenk- und Muskelbeschwerden	0,1	0,2	0,1
Kreislaufbeschwerden	2,7	3,4	2,3
Hypertonie	0,7	1,5	0,4
Wassereinlagerung in den Beinen	1,0	2,4	0,4
Wadenkrämpfe	0,2	–	0,3
Müdigkeit/Trägheit	0,4	0,5	0,3
Schlafstörungen	0,2	0,2	0,2
Depressionen	1,2	1,2	1,2
Zwischenblutungen/unrögelmäßige/zu starke Blutungen	8,1	9,3	7,6
Wiedereinsetzen der Monatsblutungen	3,6	7,7	1,7
Regelschmerzen	0,3	0,7	0,1
vaginale Probleme	0,4	0,4	0,3
Mastodynie/Brustspannen	3,0	3,2	2,9
Knoten, Zysten in den Brüsten	0,5	0,8	0,3
Myome	0,7	1,3	0,4
Ovarialzysten	0,2	0,3	0,1
Endometriose	0,1	0,2	0,1
Haar-/Hautprobleme	2,0	2,2	1,7
Zunahme der Libido	0,05	–	0,1
Abnahme der Libido	0,2	–	0,2
<i>Ärztlicher Rat</i>			
Entscheidung/Anraten des Arztes/Apothekers	5,2	3,2	6,2
Absetzen wegen geplanter OP/Bettruhe	1,7	4,2	0,7
Wechsel zu niedrig dosierten Präparaten	0,5	0,2	0,6
Wechsel auf höher dosierte Präparate	0,5	–	0,7
<i>Gefürchtete gesundheitliche Risiken</i>			
Erhöhtes, individuelles Thromboserisiko	1,4	3,2	0,6
Erhöhtes Brustkrebsrisiko	0,05	0,2	–
Allgemeine Angst vor Nebenwirkungen	0,6	1,0	0,4
Abneigung gegen Hormoneinnahme	0,7	1,7	0,2
<i>Aufgetretene Krankheiten</i>			
Thrombose, AMI, Schlaganfall	0,5	1,2	0,1
Krebs	1,5	4,7	0,1
Sonstige Erkrankungen	1,4	2,7	0,8
<i>Beschwerden gebessert</i>			
Besserung der Beschwerden	2,3	5,9	0,7
keine Notwendigkeit mehr	0,3	0,8	0,1
Alter	0,3	0,5	0,1
<i>Keine Besserung der Beschwerden</i>			
Keine Besserung der Symptome/Beschwerden	4,5	7,2	3,3
<i>Persönliche Gründe</i>			
Zwang zur regelmäßigen Einnahme	0,2	0,3	0,1
Allgemeine Tablettenmüdigkeit	0,3	0,3	0,2
Applikationsart unangenehm	2,2	1,7	2,4
Finanzielle Gründe	0,3	–	0,4
Herstellungsart	0,05	–	0,1
Freiwillige Einnahmepause	0,2	–	0,2

^a Wurde derselbe Grund von einer Frau mehrfach angegeben, wurde er nur einmal gezählt.^b Von 19 HRT-Jemals-Nutzerinnen fehlen Angaben zwecks Zuordnung zur Ex- bzw. Jetzt-Nutzung

Tab. 6 Zusammengefasste Gründe für HRT-Wechsel bzw. -Abbruch für 40- bis 56-jährige Frauen mit HRT-Nutzung. Frauen ohne Wechsel/Abbruch der HRT sind in dieser Tabelle nicht berücksichtigt

Wechselgründe	Nennungen bei Ex-Nutzerinnen n = 589		Nennungen bei Jetzt-Nutzerinnen n = 729		Gesamt-Nennungen ^a n = 1 325	
	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%
Beobachtete Nebenwirkungen	357	60,6	480	65,8	843	63,6
Rat des Arztes	45	7,6	113	15,5	158	11,9
Furcht vor Gesundheitsrisiken	36	6,1	16	2,2	52	3,9
Aufgetretene Krankheiten	51	8,7	14	1,9	66	5,0
Beschwerden gebessert	43	7,3	12	1,7	55	4,2
Hilft nicht gegen Beschwerden	43	7,3	46	6,3	89	6,7
Andere persönliche Gründe	14	2,4	48	6,6	62	4,7

^a Differenz zur Summe der Ex- plus Jetzt-Nutzerinnen durch 7 unklare Angaben bedingt

Tab. 7 Rangplätze der Gründe für Wechsel bzw. Abbruch der HRT-Nutzung

Gründe für den Wechsel	Jemals-Nutzerinnen n = 2 002	Ex-Nutzerinnen n = 597	Jetzt-Nutzerinnen n = 1 386
Blutungsstörungen	1	1	1
Kopfschmerz/Migräne	2	3,5	3
Rat des Arztes	3	12,5	2
Keine Besserung der Beschwerden	4	5	4
Gewichtszunahme	5	3,5	5,5
Wiedereinsetzen der Blutung	6	2	11
Gastrointest. Beschwerden	7	8	5,5
Allgemeines Unwohlsein	8,5	10	8
Mastodynie	8,5	14	7
Kreislaufbeschwerden	10	11	10
Besserung der Beschwerden	11	6	15,5
Applikationsart unangenehm	12	18,5	9
Haut-/Haarprobleme	13	17	12
Geplante Operation	14	9	15,5
Krebsdiagnose	15	7	-
Sonstige Erkrankungen	16,5	15	14
Erhöhtes individuelles Thromboserisiko	16,5	12,5	18
Depressionen	18	22	13
Beinödeme	19	16	
Abneigung gegen Hormone	20	18,5	
Hypertonie	21	20	
Wechsel zu höherer Dosierung des Präparates			16
Wechsel zu niedriger Dosierung des Präparates			18
Schlechte Leberwerte			18

der Nennungen gebracht und verglichen, wieweit sich diese Rangfolge bei Ex- und Jetzt-Nutzerinnen nennenswert unterscheidet (Tab. 7). Auf Rangplatz 1 der Nennungen kommen *Blutungsstörungen* (Zwischenblutungen, zu starke Blutungen, unregelmäßige Blutungen und das Ausbleiben der Blutung) (9,3 % der Ex- und 7,6 % der Jetzt-Nut-

zerinnen). Jetzt-Nutzerinnen folgen an 2. Position mit 6,2 % der *Rat des Arztes* als Grund zum Wechsel; an den ehemaligen Nutzerinnen dagegen erst auf Rangplatz 12,5. Geäußerte Nebenwirkungen veranlassen den Arzt offenbar häufiger zu einem Präparatwechsel als zum Absetzen der Therapie.

Bei Frauen, die mit der Einnahme von HRT aufgehört haben, folgt auf Rangplatz 2 der Gründe das *Wiedereinsetzen der Blutung*. Bei den Jetzt-Nutzerinnen spielt diese Abgabe eine geringe Rolle (11. Platz).

Das Auftreten von *starken Kopfschmerzen/Migräne* steht bei Ex- und Jetzt-Nutzerinnen mit Platz 3 an vorderer Position und ist damit sowohl für einen Präparatwechsel als auch für eine Therapiebeendigung bedeutungsvoll. Prozentual gesehen wird das Symptom allerdings bei Ex-Nutzerinnen etwas häufiger (7,4 %) als bei Jetzt-Nutzerinnen (5,1 %) angegeben.

Folgend in der Rangfolge steht die Angabe einer *Gewichtszunahme* – tendenziell etwas häufiger bei Ex- als bei Jetzt-Nutzerinnen. Prozentual geben 7,4 % der Frauen, die mit der Einnahme aufgehört haben, diesen Grund an – im Vergleich zu 3 % der gegenwärtigen HRT-Nutzerinnen.

5,9 % der Frauen, die ihre HRT-Behandlung beendet haben, äußerten Enttäuschung über mangelnde *Symptomverbesserung* (Platz 5). Allerdings gaben dieses auch 3 % (Platz 4) der Jetzt-Nutzerinnen als Grund für einen Wechsel an.

Eine bereits erfolgte *Besserung der Beschwerden* folgt auf Platz 6 (5,9 %) bei Ex-Nutzerinnen, findet sich jedoch bei Jetzt-Nutzerinnen erst auf Platz 15,5 der Wechselgründe.

In 4,7 % (Platz 7) haben Ex-Nutzerinnen angegeben, dass eine *gestellte Krebsdiagnose* der Grund zum Absetzen war, was bei Jetzt-Nutzerinnen nicht genannt wurde.

Rang 8 nahm mit 4,4 % *gastrointestinalen Beschwerden* (Ex-Nutzerinnen) bzw. Platz 6 mit 3 % (Jetzt-Nutzerinnen) ein.

Von 4,2 % der Ex-Nutzerinnen (Platz 9) wurde eine *geplante Operation* als Absetzgrund angegeben (bei Jetzt-Nutzerinnen in 0,7 %).

Allgemeines Unwohlsein/Unverträglichkeit rangiert bei den ehemaligen HRT-Nutzerinnen an 10. Position, bei den gegenwärtigen Nutzerinnen an 8. Stelle der Begründungen.

Mastodynie/Brustspannen führt bei gegenwärtigen Nutzerinnen mit Rang 7 deutlich häufiger zu einer Therapieveränderung als mit Rang 14 bei den Ex-Nutzerinnen.

Auch die Symptome *Depression, Haut- und Haarprobleme sowie Applikationsart unangenehm* finden sich bei der Rangbetrachtung weiter vorne bei Jetzt- im Vergleich zu Ex-Nutzerinnen.

Die Stopp-, und Wechselgründe wurden für Jetzt- und Ex-Nutzerinnen in drei *Altersgruppen* analysiert (Daten nicht gezeigt):

Bei jüngeren Ex- und Jetzt-Nutzerinnen (40–49 Jahre) kommen einige Absetz-/Wechselgründe häufiger vor als in höherem Lebensalter, wie z. B. *Besserung der Beschwerden, Gewichtszunahme, Blutungsstörungen und allgemeines Unwohlsein*. Diese Gründe sind offenbar für jüngere Frauen bedeutungsvoller als für ältere. Das *Wiedereinsetzen der Blutung* wird wesentlich häufiger von *älteren Frauen (60–65 Jahre)* angegeben.

Kopfschmerz/Migräne nehmen bei Ex- und Jetzt-Nutzerinnen mit zunehmendem Alter in der Häufigkeit ab.

Diskussion

Auf der Grundlage der Deutschen Kohortenstudie zur Frauengesundheit kann über Wechsel- bzw. Abbruchgründe in einem längeren Lebensabschnitt berichtet werden (fast 11 000 HRT-Behandlungsjahre), was diese Untersuchung von den meist auf Querschnittsdaten oder Kurzzeitbeobachtungen beruhenden Studien der Literatur unterscheidet.

Fast jede zweite über 40-jährige Frau unsere Kohortenstudie nahm während der menopausalen Umstellung oder danach Hormonpräparate ein. Wie bekannt schwankt die Prävalenz der HRT-Nutzung international sehr stark, ist in West- und Nord-Europa, Nord-Amerika und Australien höher als in Ost- und Süd-Europa und China [7, 11, 13, 14, 17]. Zwei Drittel der Frauen unserer Langzeituntersuchung geben Probleme im Zusammenhang mit der Hormoneinnahme an, die zu einem oder mehreren Medikamentenwechseln geführt haben. Bei der Analyse der *Häufigkeiten* für einen Wechsel des HRT-Präparates wurde festgestellt, dass nur gut ein Drittel der jemals HRT nutzenden Frauen der Kohorte ihre Behandlung nie gewechselt haben. Das bedeutet, dass knapp zwei Drittel der Frauen in irgendeiner Weise mit dem HRT-Regime nicht zufrieden waren und ein- oder mehrmals einen Wechsel anstrebten, was aus anderen Untersuchungen bekannt ist [10]. In Übereinstimmung mit der Literatur [4] wechselten ältere Frauen etwas häufiger als jüngere und auch öfter mehrmals, allerdings in unserer Untersuchung statistisch nicht signifikant. Eine mögliche Begründung in der längeren Nutzungsdauer bei älteren Frauen und damit längerer Möglichkeit eines Wechsels, konnten wir nur begrenzt bestätigen. Auch Einflüsse wie Bildungsstand oder auch vorangegangene OC-Nutzung bieten nach unseren Analysen allerdings in Übereinstimmung mit der Literatur keinen ausreichenden Erklärungsansatz [17].

Bei der Betrachtung der *Gründe* für einen Wechsel bzw. Abbruch der Behandlung fällt ein Überwiegen der vermuteten Nebenwirkungen von HRT im Vergleich zu anderen Begründungen auf, Gründen wie z. B. Ängste vor gesundheitlichen Risiken, wie ärztlicher Rat oder andere persönliche Gründe.

In unserer Kohortenstudie wurden Abbruch- und Wechselgründe nicht getrennt erhoben. Nur durch die Aufgliederung der Jemals-Nutzerinnen nach Ex- und Jetzt-Nutzerinnen können Rückschlüsse auf Wechsel und Abbruchgründe gemacht werden. Bei Jetzt-Nutzerinnen kann es sich nur um Wechselgründe handeln; bei Ex-Nutzerinnen können Wechsel- und Abbruchgründe genannt werden, wobei es möglich ist, aus den Unterschieden in den Häufigkeiten der Gründe beider Nutzergruppen auf eher Abbruch- oder aber Wechselgründe rückzuschließen.

Da in der Literatur vorwiegend Abbruchgründe analysiert wurden, sind Vergleiche mit unseren Ex-Nutzerinnen am ehesten geeignet. Der von uns gefundene hohe Anteil von vermuteten Nebenwirkungen an den Wechsel-/Abbruchgründen, insbesondere Gewichtsprobleme, Blutungsstörungen bzw. Wiederauftreten der Blutung, aber

auch Kopfschmerzen, Brustspannen und Hautprobleme bestätigen sich in vergleichbaren Größenordnungen in der Literatur [1–3, 5, 9–11, 16, 19]. So fanden Ettinger et al. [3] bei Frauen im Alter von 50–55 Jahren z. B. in je 6–7 % Kopfschmerzen und Gewichtszunahme. In unserer Studie waren es bei 50- bis 59-jährigen Frauen in 8,6 % Kopfschmerzen und in 8,2 % Gewichtszunahme.

Die in vielen Studien gefundenen hohen Raten von Gewichtszunahme in der Postmenopause wird von van Seumeren [18] in einer Verminderung des metabolischen Umsatzes mit einer Umverteilung des Fettes und einer damit verbundenen Zunahme des „Waist-Hip Ratio“ gesehen. Er postuliert, dass es sich zwar um einen allgemeinen Glauben handelt, dass es aber keinen Beweis eines Zusammenhangs mit der Hormontherapie gibt.

In unserer Kohorte wurden keine Analysen zu bestimmten HRT-Nutzertypologien – wie z. B. in der Literatur beschrieben – gemacht [20].

Für Frauen, die ihre Hormontherapie beendeten, tragen außer Nebenwirkungen auch gefürchtete und in den Medien aufgebauscht Risiken im Zusammenhang mit der Hormoneinnahme, aber auch das zwischenzeitliche Manifestieren von Krankheiten wesentlich zu einer Abbruchentscheidung bei.

Wie Ettinger et al. [3] fanden auch wir altersbedingte Differenzen in den Begründungen für einen Abbruch oder Wechsel der Hormontherapie. Wir fanden bei jüngeren Frauen häufiger die Gründe Blutungsstörungen, Gewichtszunahme und Kopfschmerzen für einen Wechsel oder Abbruch der Behandlung. Allerdings fanden wir keine nennenswerten Altersdifferenzen in der Häufigkeit der Angabe von gefürchteten Risiken einer Hormoneinnahme. Bei Ettinger et al. [3] haben jüngere Frauen häufiger als ältere Angst vor Krebs und anderen gesundheitlichen Risiken angegeben.

Die subjektiv empfundene Schwere der störenden Begleiterscheinungen und der gleichzeitig empfundene Leidensdruck, der zur Einnahme der Hormonpräparate führte, können die Frau zu einer Entscheidung des Absetzens oder des Wechsels des Medikamentes bewegen. Hier spielt die kompetente Beratung des Gynäkologen eine entscheidende Rolle. Nur er kann einschätzen, ob es sich bei den geschilderten Beschwerden um hyperöstrogene Reaktionen – wie z. B. starke Blutungen oder Brustspannen – handelt oder eher um gestagenbedingte Störungen. Seine Aufgabe ist es, die niedrigste individuelle Östrogenosis herauszufinden [2, 15]. Die Bedeutung des ärztlichen Rates in dem Entscheidungsprozess wird durch die HRT-nutzenden Frauen selbst bestätigt, indem sie in unserer Studie als zweit häufigsten Grund für einen Wechsel den „Rat ihres Arztes“ angeben. Nur mit Minimierung der störenden Begleiterscheinungen kann das Ziel einer Verbesserung der Lebensqualität durch die Einnahme von Hormonen erreicht werden.

Zur *Erhöhung der HRT Compliance* könnten die drei an der Therapie beteiligten Partner beitragen: der Hersteller, der Arzt und die betroffene Frau. Zwischen diesen sollte eine enge Verbindung bestehen, die zu positiven Veränderungen der Hormonpräparate selbst mit Reduzierung von

störenden spezifischen Begleiteffekten und damit zum Wohlbefinden der Frauen beiträgt.

Die Aktivitäten könnte man sich in drei Ebenen gegliedert vorstellen:

Forschung/Herstellung:

- Aufmerksame Verfolgung der berichteten bzw. vermuteten Nebenwirkungen,
- Forschung zu pharmakologischen Veränderungen der Produkte zwecks Minimierung negativ empfundener Begleiterscheinungen.

Behandelnder Gynäkologe:

- Umfassende Information der Frau zu Nutzen und diskutierten Risiken,
- individuelle Präparatwahl bzw. Arzneimittelkombination,
- Aufklärung über mögliche Begleiteffekte (vorübergehend bzw. Wechsel des Präparates erwähnen),
- Ermittlung der individuell niedrigsten Östrogenosis zur Minimierung von störenden Begleitreaktionen.

Betroffene Frau:

- Primäre Informationssuche zum individuellen Nutzen, zu möglichen Risiken und eventuellen Begleitreaktionen des Hormonpräparates beim Gynäkologen des Vertrauens,
- bei aufgetretenen störenden Nebeneffekten Rat beim Gynäkologen einholen.

Es ist davon auszugehen, dass bei kontinuierlicher Optimierung dieses Prozesses die Häufigkeit der Nutzung von HRT weltweit weiter steigen wird, was auch die Notwendigkeiten einer systematischen Beobachtung von Aspekten des Nutzens und der Nebenwirkungen unterstreicht.

Danksagung: Den an der Langzeituntersuchung teilnehmenden Frauen wird für ihr Engagement und die aufgebrachte Geduld mit den Nachfragen ganz herzlich gedankt.

Literatur

- ¹ Den Tonkelaar I, Oddens BJ. Determinants of long-term hormone replacement therapy and reasons for early discontinuation. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 507–512
- ² Dören M, Schneider HPG. Long-term compliance of continuous combined estrogen and progestogen replacement in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 25: 99–105
- ³ Ettinger B, Pressmann A, Silver P. Effect of Age on Reasons for Initiation and Discontinuation of Hormone Replacement Therapy. *Menopause* 1999; 6: 282–289
- ⁴ Heinemann LAJ, Garbe E, Winkler UH, Rabe T. Die Deutsche Kohortenstudie zur Frauengesundheit – Zum Nutzen von oralen Kontrazeptiva. Ausführungen zum Studienprotokoll. *Zentralbl Gynäkol* 2000; 122: 112–115

- ⁵ Karakoc B, Erenus M. Compliance Considerations with Hormone Replacement Therapy. *Menopause* 1998; 5: 102–106
- ⁶ Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Use of Hormone Replacement Therapy by Postmenopausal Women in the United States. *Ann Internal Med* 1999; 130: 545–553
- ⁷ Lundberg V, Tolonen H, Stegmayr B, Kuulasmaa K, Asplund K for the WHO MONICA Project. Multinational comparison of use of oral contraceptives and hormone replacement therapy. In: *Woman versus Men with Myocardial Infarction*, UMEA University Medical Dissertations, New Series No 696, ISSN 0345-6612, Umea 2000; pp 29–32
- ⁸ McNagny SE. Prescribing hormone replacement therapy for menopausal symptoms. *Ann Intern Med* 1999; 131: 605–616
- ⁹ Oddens BJ, Boulet MJ. Hormon Replacement Therapy Among Danish Women Aged 45–65 Years: Prevalence, Determinants and Compliance. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 269–277
- ¹⁰ Rabin DS, Cipparrone N, Linn ES, Moen M. Why Menopausal Women Do Not Want To Take Hormone Replacement Therapy. *Menopause* 1999; 6: 61–67
- ¹¹ Ringa V, Jaussent I, Guéguen R, Bréat G. Trends in the use of hormone replacement therapy in eastern France between 1986 and 1993. *Europ J Publ Hlth* 1999; 3: 300–305
- ¹² Ryan PJ, Harrison R, Blake GM, Fogelman I. Compliance with hormone replacement therapy (HRT) after screening for post menopausal osteoporosis. *Brit J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 325–328
- ¹³ Schneider HPG. Cross-National Study of Women's Use of Hormone Replacement Therapy (HRT) in Europe. *Int J Fertil* 1997; Suppl 2: 365–375
- ¹⁴ Schneider HPG, Dören M. Traits for long-term acceptance of hormone replacement therapy—results of a representative german survey. *Europ Menopause Journal* 1996; 3: 94–98
- ¹⁵ Schneider HP, Gallagher JC. Moderation of the daily dose of HRT: benefits for patient. *Maturitas* 1999; 33 (Suppl 1): 25–29
- ¹⁶ Schultz-Zehden B. Hormonersatztherapie – Erwartungen und Ängste von Frauen. *Z ärztl Fortbildung* 2000; 94: 180–188
- ¹⁷ Stadberg E, Mattsson LA, Milson I. Factors associated with climacteric symptoms and the use of hormone replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 286–292
- ¹⁸ Van Seumeren I. Weight gain and hormone replacement therapy: are women's fears justified? *Maturitas* 2000; 34 (Suppl 1): 3–8
- ¹⁹ Vihtamäki T, Savilahti R, Tuimala R. Why do postmenopausal women discontinue hormone replacement therapy? *Maturitas* 1999; 33: 99–105
- ²⁰ Wardell DW, Engebretson JC. Womens anticipations of hormone replacement therapy. *Maturitas* 1995; 22: 177–183

Prof. Dr. Lothar A.J. Heinemann
ZEG Berlin
Invalidenstr. 115
D-10115 Berlin
Tel.: +49-30-94 51-01 24
Fax: +49-30-94 51-01 26
E-Mail: heinemann@zeg-berlin.de

Buchbesprechung

Braendle, W.: Das Klimakterium. Endokrinologie, Pharmakologie der Hormone und Hormonsubstitution. 278 S., 59 Abb., kartoniert. Edition Gynäkologie und Geburtsmedizin 12. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2000. ISBN 3-8047-1712-8. Preis: DM 72,-

Im Vorwort zu dem Buch definiert der Herausgeber seine Intention zu diesem Buch wie folgt: „... bei der Frage der Substitutionsbehandlung ist der Arzt Berater seiner Patientinnen. Basis dieser Beratung sollte die Information über bewiesene Effekte sein.“ Dementsprechend sind die einzelnen Kapitel des Buches ausführlich mit Studiendaten belegt oder es werden Studiendaten diskutiert.

Alle relevanten Themen zur Endokrinologie des Klimakteriums werden besprochen. Ausführlich werden die physiologischen Grundlagen im Klimakterium und der Postmenopause, die biologische Wirkung von Steroidhormonen und die Ausfallsymptomatik behandelt.

Ein sehr umfangreiches Kapitel ist der Pharmakologie exogener Estrogene und Gestagene gewidmet. Die unterschiedlichen Partialwirkungen sind anschließend in Einzelkapitel unterteilt. Indikationen und Kontraindikationen werden getrennt diskutiert, sozialmedizinische Aspekte werden aufgezeigt, und ein beson-

deres Kapitel ist den Phyto-Estrogenen gewidmet. Vom Themenspektrum lässt diese Zusammenfassung somit kaum Lücken, was die Fragen in der Praxis betrifft. Es ist das Ziel der Autoren, die wissenschaftlich exakt diskutierten Daten für die Beratung der Patientinnen umzusetzen. Sie wollen hierfür Hilfen geben und haben dafür aktuelle Fakten in kompakten, gut lesbaren Kapiteln dargestellt.

Die Autoren sind allesamt ausgewiesenen Spezialisten für dieses Gebiet, und jeder hat sein Kapitel komprimiert und verständlich behandelt. Die bei der Lektüre monoton anmutenden Darstellungen über Hormonwirkungen werden, wo dies möglich ist, durch Grafiken oder Tabellen aufgelockert.

Ansonsten sind die Kapitel in gut gegliederte Abschnitte unterteilt, die didaktisch geschickt gewählt sind.

Für ein Multiautorenwerk ist dies ein sehr einheitliches Buch, das dem fortgeschrittenen Kliniker oder niedergelassenen Kollegen kompakt neue endokrinologische Informationen als Hilfe für die Behandlung und Beratung klimakterischer Patientinnen bringt. Bei zunehmendem Informationsbedarf der Patientinnen kann dieses Buch für die Erarbeitung dieses Themas empfohlen werden. Als Nachschlagewerk ist es erst nach der Lektüre geeignet.

E. Maier, Münster