Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause

Hormones for therapy of climacteric afflictions

Abstract

Background
In Western countries hormone replacement therapy (HT) is widely used in the treatment of climacteric women who are affected with hot flashes and night sweats. Besides, long-term HT was frequently used to manage the higher risks for osteoporosis and heart attack in postmenopause. Estrogens alone or combined with progestin feature most frequently in HT.

Objectives
This HTA report addresses the questions on medical efficacy and cost-effectiveness of HT as a treatment of hot flashes and night sweats as well as in the primary prevention of osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopause in general healthy women.

Methods
The literature search for articles published after 1998 was conducted in March 2004 in standard medical and economic databases. The analysis included randomised controlled trials, systematic reviews, meta-analysis and economic evaluations considering relevant clinical endpoints in English or German language. The quality of the studies was assessed using checklists corresponding to the study type.

Results
HT is highly effective in treating hot flashes in climacteric women. The question of economical efficiency cannot be answered due to the scarce database. As the positive effects (lower risk for fractures and endometrial cancer) do not outweigh the negative effects (higher risk for breast cancer and general cardiovascular risk) estrogen-progestin combination HT cannot be recommended for primary prevention of osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women.

Discussion
The observation period of most of the studies regarding therapy of hot flashes and night sweats were too short to evaluate possible risks of long-term HT. The economic publications assessing HT for this indication varied vastly in terms of applied methods and were not carried out with respect to the German health care system.

Conclusions
HT can be recommended in the short-term treatment of hot flashes and night sweats in climacteric women. To explore the economic effects of...
Zusammenfassung

Hintergrund

Viele Frauen in westlichen Ländern sind von klimakterischen Beschwerden wie Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen betroffen, die häufig mit einer Hormontherapie (HT) behandelt werden. Darüber hinaus wurde das erhöhte Osteoporose- und Herzinfarktrisiko nach der Menopause (Postmenopause) häufig langfristig mit HT behandelt. Die wichtigste Rolle in der HT spielen bis heute die Estrogene, einzeln oder kombiniert mit Gestagenen.

Fragestellung

Ziel dieses Health Technology Assessment (HTA)-Berichts ist es, bei allgemein gesunden Frauen medizinische Effektivität und ökonomische Effizienz der HT zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislauferkrankungen in der Postmenopause anhand publizierter Studien zu bewerten.

Methodik

In den Datenbanken von MEDLINE, EMBASE, Int. Health Technology Assessment, der Cochrane Library u. a. wurden für den Zeitraum 1999 bis 23. März 2004 nur englisch- und deutschsprachige randomisierte Studien, systematische Übersichtsarbeiten und ökonomische Evaluatio- nen zu patientinnennahen Endpunkten berücksichtigt und bei Erfüllung qualitativer Mindestanforderungen bewertet.

Ergebnisse

Zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen im Klimakterium erwies sich die HT als effektiv. Die Frage der ökonomischen Effizienz konnte aufgrund einer schwachen Datenbasis nicht beantwortet werden. Kombinations-HT kann nicht zur Primärprävention von Osteoporose und Herz-Kreislauferkrankungen bei postmenopausalen Frauen empfohlen werden, da die negativen (erhöhtes Brustkrebs- und allgemeines kardiovaskuläres Risiko) durch die positiven (reduziertes Fraktur- und Darmkrebsrisiko) Effekte nicht aufgewogen werden.

Diskussion

Die Mehrzahl der Studien zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen war zu kurz, um langfristige Therapieresiken zu beurteilen. Die ökonomischen Untersuchungen variierten stark hinsichtlich der Methodik und wurden nicht vor dem Hintergrund des deutschen Gesundheitswesens durchgeführt.

Schlussfolgerung

Die HT kann zur kurzfristigen Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen empfohlen werden. Zu den ökonomischen Auswirkungen der HT bei dieser Indikation besteht für Deutschland erheblicher Forschungsbedarf. Als primärpräventive Maßnahme bei gesunden Frauen in der Postmenopause kann sie nicht empfohlen werden.
Executive Summary

1. Background

“Natural” menopause occurs when a woman has her last period. All over the world this is usually between 45 and 55 years of age, with an average age of 51. What is termed “induced” menopause occurs after two ovaries are removed through a bilateral ovariectomy operation or when chemotherapy or radiation therapy shuts down ovarian function. Perimenopause refers to the interval just before the onset of “natural” menopause until twelve months later. The menopausal transition or climacteric period describes the change in a woman’s life from the reproductive years to the time of relatively low estrogen. Many women suffer differing levels of psychological and physical complaints when their periods stop, this being the sign of a fall off in the cyclical peaks of estradiol production in the ovaries. While some women have no symptoms between the age of 40 and 60, a large number of women suffer complaints of varying degree. This involves mainly vasomotor symptoms such as hot flushes and night sweats which are usually confined to the upper body. In North America and Europe 45% to 80% of women are affected. In Asia, the number is 10% to 50%. A number of further symptoms which can occur singly or together are often considered part of the menopausal or climacteric syndrome. However, unlike the symptoms already mentioned, these are not specifically menopausal but rather the result of the vasomotor symptoms or are caused by something else. They often include depression, headaches, sleep disturbance, mood swings and impaired concentration or memory loss. The period following menopause is called postmenopause. Here estrogen levels are much lower than during the reproductive years. The menopausal transition, with all these associated health problems, usually stretches from premenopause over several years into the beginning of postmenopause. The vasomotor symptoms and associated problems do taper off or even disappear in the first two years of postmenopause. Many diseases, symptoms and pathological changes are connected beyond the menopausal transition with the lower estrogen levels of postmenopause and are or were seen as medical indications for long-term hormone therapy (HT) at this time of life, especially to prevent fractures due to osteoporosis or a heart attack. Estrogens alone or combined with progestin, based on natural or synthetic hormone preparations, feature most frequently in HT. The combination HT is given to prevent endometrial hyperplasia and endometrial cancer.

The objective of this HTA-report is to assess medically and from an economic point of view, the use of HT to treat hot flushes and night sweats and to prevent osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. Published studies and systematic reviews will be evaluated and summarised according to standardised criteria. The medical assessment will consider the efficacy and the risk factors within the framework of the particular indicators. The economic evaluation will focus on the cost-effectiveness of HT compared with no treatment or between different types of HT.

2. Objectives

The medical efficacy and cost-effectiveness of HT will be evaluated in medical and socio-economic terms. This HTA-report will first address the question of whether HT is an effective method as a treatment for vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats). Furthermore, it will consider whether HT is an effective medication in postmenopause for primary prevention of osteoporosis and cardiovascular disease.

3. Medical evaluation

3.1 Methods

For the group of women without serious preconditions who received HT either as a therapy for hot flushes and night sweats or to prevent osteoporosis and cardiovascular disease, relevant publications were identified using a structured search of the literature through DIMDI on 23 March 2004. For this purpose MEDLINE, EMBASE, Int. Health Technology Assessment, the Cochrane Library, the databank of the NHS Centre for Reviews and Dissemination at the University of York were consulted as well as 19 other databases. This reference search was also extended by looking up internet sites of national and international scientific societies for gynaecology and menopause.

The search parameters focussed on the indications of HT in the menopausal transition (hot flushes and night sweats) and the use of HT for disease prevention in postmenopause (osteoporosis and cardiovascular disease). There was such an abundance of literature that the present review was limited to publications in English and German between 01 January 1999 and 23 March 2004.

The information was sorted according to certain criteria. The basic requirement for the publications that were selected through a structured search and the ongoing review was that the title and abstract made it clear that the publication was about the use of hormones to treat women with hot flushes and night sweats and to pre-vent osteo-
porosis and cardiovascular disease in postmenopause. Studies where it was clear from the title or abstract that authors were looking exclusively at HT for women with serious problems such as carcinoma or post hystereotomy were not included. The selected studies also had to consider clinically relevant endpoints such as death or disease and not just bio-chemical markers as a surrogate parameter, e.g. bone density measurement or laboratory results. The publications identified in this way were categorised according to the quality of their methodology as well as relevance and then evaluated for this HTA-report, if they met the basic quality requirements. The checklist of the ‘Scientific Working Group: Technology Assessment for Health Care’ provided the criteria for medical quality. Studies which did not meet the given criteria were not evaluated. The results are presented below for each individual publication.

3.2 Results

For the evaluation of HT in the treatment of hot flushes and night sweats during the menopausal transition, out of the total of 272 identified published papers, 16 publications reporting the results from 18 studies fulfilled the given medical inclusion criteria and the requirements in terms of high quality methodology and transparency. The evaluated studies all showed that HT can be regarded as an effective method for treating these complaints during the menopausal transition. The hormonal preparations that were studied in these papers showed a significantly higher efficacy of 75% to 95% compared with placebos for postmenopausal women. For women who were still perimenopausal, the few results available suggest a much smaller or no difference between HT and placebos. There were differences in the efficacy of the same medication depending on the dose but no significant differences between differing hormonal preparations by intra-nasal versus oral or transdermal application. Other forms of medication were not examined in the selected studies. For the evaluation of HT to prevent osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women, only ten publications out of the total 272 identified sources met the set medical inclusion criteria and the requirements in terms of high quality methodology and transparency. The studies gave the following results. Postmenopausal women using HT as compared to a placebo showed:

- a 24% to 27% lower risk of any fractures (47 to 59 less fractures per 10,000 women per year);
- a 33% lower risk of hip fractures (five fractures less per 10,000 women per year);
- a 22% higher risk of cardiovascular disease (including heart attack, stroke and thromboembolic events) (27 more per 10,000 women per year);
- a 41% higher risk of stroke (eight strokes more per 10,000 women per year);
- a 111% higher risk of thromboembolic events (18 more cases per 10,000 women per year);
- a 24% higher risk of breast cancer (ten more breast cancer cases per 10,000 women per year);
- a higher risk of ovarian cancer and a slightly lower risk of endometrial cancer (neither of which were statistically significant);
- no change in risk for total mortality.

Overall, it was shown that HT containing equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate does not prevent osteoporosis and cardiovascular disease in healthy postmenopausal women. For other medication or combinations of HT, there is only information from good randomised studies for the risk of fractures and thromboembolic diseases, but not for the other outcomes.

3.3 Discussion

The authors of the studies see HT as an effective method for treating vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats). However, since the majority of the studies under scrutiny were sponsored by the producers of the medications in question, the critical discussion of the results and the methods used in the study are rather superficial. The women in the study populations were mostly postmenopausal and thus only partly representative for women who are often still perimenopausal and are receiving HT in everyday clinical practice for hot flushes and night sweats. Overall the relatively short observation periods of these studies, mainly for three and seldom for more than six months is not usual practice where the women affected are often treated over a much longer time scale. In the assessment concerning the prevention of osteoporosis and cardiovascular disease among healthy women in postmenopause, after careful consideration, the positive effects don’t seem to outweigh the negative effects. Thus HT cannot be regarded as a suitable primary preventative measure for healthy postmenopausal women. Strictly speaking, definitive claims cannot be made for forms of HT other than the estrogen-progestin combination, which has been investigated the most. The effects on women in other age groups may also differ from those found here.

4. Economical evaluation

4.1 Methods

The proceeding of information retrieval and economic assessment correspond to the stated medical assessment. The relevant criteria in this context are screened on the basis of the checklist for assessment of health economic studies by the ‘German Scientific Working Group: Technology Assessment for Health Care’.

4.2 Results

Out of the identified 42 citations that were implemented into the evaluation, merely six publications conformed to the inclusion criteria. One more article was identified.
through hand search. Therefore to address the study questions two publications were evaluated regarding ‘Treatment of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) and five studies regarding ‘Primary prevention of osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women’.

For the use of HT as a treatment for hot flushes and night sweats the results of one study showed HT as a cost-effective alternative to the ‘no therapy’ strategy. One further study evaluated costs and consequences of two alternative supplements for HT, but none of these alternatives proved to be significantly beneficial. However, these studies varied vastly in terms of study groups, study drugs with regard to type and dose as well as to choice of study perspective. Thus the question of whether HT for this medical indication (hot flushes and night sweats) could be economically efficient cannot be answered based on available information.

Two of the economic evaluations for the use of HT in primary prevention of osteoporosis and cardiovascular disease showed the HT not as a cost-effective alternative to the ‘no therapy’ strategy under almost all scenarios. One further study, which explicitly included the results of the WHI-study regarding estrogen + progesterin therapy, accounted for a net harm associated with HT, consequently the consideration of cost-effectiveness was not relevant. By contrast a further study indeed arrived to a positive conclusion regarding the cost effectiveness of HT for primary prevention of osteoporosis and cardiovascular disease, but given that a pivotal assumption of this study from a contemporary point of view proved false, this result should be regarded under reserve. Equally a fifth study with a positive result regarding the cost-effectiveness of HT could not be included, because it only selectively considered the effects of HT on fracture incidence but no other with HT associated events like breast cancer or cardiovascular disease were taken into consideration. This does respectively did not reflect the state of scientific findings – neither currently nor at the time of the study implementation.

4.3 Discussion

The included studies assessing the questions of cost-effectiveness of HT as a treatment for vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) and for primary prevention of osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women were mostly cost-benefit analyses based on Markov modelling. This methodological approach measures up to the object of research, since quality of life is a crucial outcome parameter in the assessment of both medical indications. Furthermore, Markov models allow for simplified pictures of complex structures and especially they enable the consideration of long-term effects in the economic evaluation, as required for showing the antidiromic effects associated with HT over a longer time horizon.

Since the included economic publications assessing HT as a treatment of hot flushes and night sweats varied vastly in terms of study groups, studied drugs, choice of study perspective and in addition they were not carried out with respect to the German health care system, for Germany a considerable demand of health economic evaluations can be stated. Further economic evaluations particularly should consider the following aspects. The study groups should be differentiated more clearly in respect to peri- and postmenopausal women. Furthermore dose and type of HT under evaluation should be specified in more detail. The validity of model results would be enhanced by usage of empirical data of the considered setting. The implementation of further evaluations with consistently confined subgroups which will consider certain combinations of agents from the same perspective and which in addition will use a standardized methodology to deduct aggregated measures of benefits would be desirable.

Of particular interest are - beyond a mere comparison with the alternative ‘no therapy’ - evaluations of the cost-effectiveness relation of several agents respectively doses with each other given that with the varying impact on bleeding patterns also the compliance with the therapy likely will vary. To address the question of economical effects in the primary prevention of postmenopausal osteoporosis and cardiovascular disease only one health economic study considered the latest scientific findings about positive and negative effects of long-term HT. Because from the medical point of view the results of the Women’s Health Initiative (WHI) showed that the benefits of combined HT do not outweigh the risks, it can be assumed, that further evaluations regarding the cost-effectiveness of the HT for primary prevention are not useful.

5. Ethical evaluation and sociological aspects

The current ethical discussion about the menopausal transition and HT has become controversial; Lyerly et. al. [1] mention the feminist approach which on the one hand criticizes the attitude of the medical profession, namely that problems experienced by women during the menopausal transition are categorised as ‘psychological’ and therefore ‘not real’. On the other hand, a large part of the literature classified as feminist criticises gynecologists and society for the predominant medical approach to the menopausal transition, a universal experience of women. By giving the menopausal transition a pathological image they have turned a natural process into a medical condition. This is emphasized in the choice of the term ‘estrogen deficit disease’ which led to HT being prescribed for life. Since the relative lack of estrogen is part of a natural process and is not a disease as such, the more neutral term, ‘hormone therapy’ should be used rather than ‘hormone replacement therapy’, as the former does not imply a pathological condition.

Regarding further research, the question of ethical implications needs to be addressed: it would be worthwhile to have more accurate estimates of the frequency of hot flushes and night sweats.
flushes and night sweats and also additional symptoms associated with the menopausal transition in the general female population. There is also a lack of good quality population based studies on how it affects the quality of life of the woman affected. There is also a need for research in order to be better able to estimate the benefit and risk of treating hot flushes and night sweats with HT over a long period. There are very few studies of women with premature menopause or of cured can-cer patients (urogenital or breast cancer) who suffer from hot flushes after their ovaries have been removed. In particular, perimenopausal women are given HT to treat hot flushes and night sweats despite insufficient knowledge from good quality studies about its effects for these women. Given the current research findings, peri- and postmenopausal women will probably be less inclined to take part in hormone therapy studies in the future. This gives rise to another relevant aspect, with the conti- nual development of new or different doses of pharma- ceutical therapies; there is a danger of perpetuating the concept of “medicalising” peri- and postmenopausal wo- men.

Randomised, controlled studies like those carried out within the framework of the Women’s Health Initiative (WHI) and the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) are seen as the ‘gold standard’ in medicine for investigating the efficacy of therapies and preventive measures. Estimates of the positive and negative effects of therapies are usually expressed in relative risks (risk ratio, hazard ratio) which is of little help in choosing a therapy. They should be translated into absolute risks in order to provide an important prerequisite for an infor- med, responsible and willing participation by the patient in her choice of therapy. This matches the now accepted ideal of the ‘responsible’ patient as it is promoted within the concept of shared decision making. This model of shared decision making, which is encour- aged in the United States and more and more in other health systems, is based on a dialogue of partnership between the medical advisor and the patient, where both take an active part in the decision making process and try through discussion to come to an agreed approach. It is the doctor’s responsibility to give the patient compre- hensive, helpfully presented medical information and to support the patient so that she can crystallize her valued judgments, preferences and wishes. The responsibility for the therapy that is decided and agreed upon by both parties is shared. As has been shown, decisions based on consent and sound information about treatment opti- ons, including possible risks and side effects, lead to higher patient therapy compliance/adherence. It is thus important within a doctor’s consultation, when the woman concerned is trying to decide on a therapy, to make use of the autonomy principle in the sense of free will. Within the model of shared decision making, it is most important to include the patient’s psychological and social context, that is the patient’s subjective outlook concerning the existence and the explanation of problems arising in connection with the menopausal symptoms she is expe- riencing. The patient’s preferences are just as important in evaluating the clinical and economic aspects of HT. In any case, the use of aggregated measures of benefit as are used in considering the outcome parameter quality of life, e. g. with QALY (quality adjusted, additional years of life) hides an underlying problem, which is dealt with by Lyerly et al. [1] aggregated measures of benefit regard- ing particular health conditions promote generalization about all women and overlook individual differences. The paradox that this approach focuses on the preferences of the women as a group, which may not equate with the actual preferences of the individuals within the group cannot be resolved. But according to Lyerly et al. [1], for an ethically acceptable version of aggregated measures like QALY, the benefits and limits of its claims should be taken into consideration. Moreover this report concludes that the fall off in the cycle of ovarian estradiol production in women is not a patho- logical condition necessarily requiring hormone therapy. If a woman’s quality of life is reduced to the extent that HT will relieve the menopausal symptoms, prescribing HT as a long-term treatment, without careful, individually based consideration of the benefits and risks, seems- based on the new information in this HTA-report – to have no ethical justification also considering possible pharma- cological and non-pharmacological therapy alternatives. In order to achieve an optimal set of parameters for a differentiated information exchange during the medical consultation, a number of points need to be considered. On the one hand there are indications that it can take five to 15 years for scientific knowledge to be completely ab- sorbed into medical practice. Some possible ways to shorten this process markedly would be to produce qua- lifying measures such as therapy guidelines that include current scientific/medical knowledge about HT as well as alternative pharmacological and non-pharmacological therapy options. On the other hand, many patients seek medical and other information around the whole topic of the menopausal transition from sources other than their doctor and often arrive well informed at their doctor’s appointment. In this situation also, helpful information should be made available so that the patient has a sound basis on which to make a responsible decision.

6. Legal considerations

Within the parameters of this HTA-report, the authors did not identify any specific legal concerns about the use of HT.

7. Summarising discussion of all results

The medical efficacy of HT for hot flushes and night sweats was clearly shown in the present HTA-report. Al- though the medical studies included considered a large number of different medications and combinations of hormones, only the alternative therapy norethindrone (norethisterone) acetate/ethinyl estradiol (NETA/EE) was investigated in the current economic studies for HT.
Therefore future studies should evaluate HT where there is medical evidence for its efficacy in treating hot flushes and night sweats. In doing so, combination preparations, especially those used in Germany should be considered. With this in mind, the information discussed in the medical section of this HTA-report concerning a balanced benefit/risk ratio, needs to be carefully considered to decide whether it is wise to model the area of primary preventive HT application, to avoid osteoporosis and cardiovascular disease using data specific to Germany.

Further research is needed into the treatment of hot flushes and night sweats, especially for long-term use (>1 year) and for perimenopausal women, as little is known about it at this stage. Prescription of HT to treat hot flushes and night sweats should also be limited to cases where the women concerned are suffering a significantly reduced quality of life. Comprehensive, helpful information for the patient about the benefits and risks she can expect in her actual situation should underpin a decision about therapy. This is not only ethically advisable but also important for subsequent therapy compliance/adherence. This significantly influences the medical efficacy and the economic efficiency of the treatment.

8. Conclusions

In the present HTA-report, the concern about using hormone therapy, first to treat hot flushes and night sweats and secondly to prevent osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women, was reviewed from the standpoint of medical efficacy and cost effectiveness. It can be concluded, based on the publications identified and evaluated, that HT is medically effective for the treatment of hot flushes and night sweats. Despite a large variation in the medications and combinations of hormones used, all the HT products examined were effective in reducing the number of hot flushes per day. Up until now there has been very little research into the benefits and risks of HT for menopausal problems over the longer term (several years). General, large scale use of HT cannot be recommended due to the possible risks of serious, long-term complications such as thromboembolic events. For shared decision making, (meaning a mutually-agreed decision about therapy) the patient should be given comprehensive information about the expected benefits and risks in her particular situation. Temporarily stopping HT is also recommended currently to evaluate the need for long-term therapy, but there are as yet no results available from good quality studies concerning the optimal procedure when stopping HT. Studies of this kind are currently being carried out in the United States. The currently available health economic evaluations provide no clear statement as to the cost effectiveness of HT for treating hot flushes and night sweats. This is due to the variability in medications examined as well as the lack of studies carried out based on the German health system. However the economic efficiency of this form of HT could be accepted considering the relatively low cost of the medication and the simultaneously significant medical benefit in reducing vasomotor symptoms like hot flushes and night sweats. Further health economic research is necessary to confirm the accuracy of this hypothesis. The results of the articles analysed show that HT is not suitable for the primary prevention of osteoporosis and cardio-vascular disease for postmenopausal women. The pharmacological and non-pharmacological alternatives available need to be looked at more closely for the prevention of these diseases.

Kurzfassung

1. Hintergrund

Der Zeitpunkt der letzten, von den Ovarien gesteuerten Blutung im Leben einer Frau wird als natürliche Menopause bezeichnet, die weltweit meist zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr, im Mittel mit 51 Jahren, eintritt. Im Gegensatz dazu wird von einer induzierten Menopause nach beidseitiger operativer Entfernung der Eierstöcke (bilaterale Ovarektomie) oder nach Ausschaltung der Eierstockfunktion durch Chemotherapie oder Bestrahlung gesprochen. In diesem Zusammenhang bezeichnet die Perimopause den Zeitraum unmittelbar vor Eintritt der natürlichen Menopause bis zwölf Monate danach. Mit Klimakterium oder Wechseljahren wird der Abschnitt im Leben einer Frau bezeichnet, der den Übergang von der reproduktiven Phase in die Zeit des relativen Estrogenmangels darstellt. Neben der Regelblutung als Zeichen des Sistierens der zyklischen Peaks ovarieller Estradiolproduktion, kann es in dieser Zeit bei vielen Frauen zu unterschiedlichen psychischen und/oder physischen Beschwerden kommen. Auch wenn einige Frauen zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr symptomfrei bleiben, ist doch ein großer Teil der Frauen von mehr oder weniger starken Beschwerden betroffen. Sie beinhalten vor allem vasomotorische Symptome, wie Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche, meist auf die obere Körpermitte begrenzt. Prävalenzschätzungen für Nordamerika und Europa reichen von 45% bis 80%, für Asien von 10% bis 55%. Eine Anzahl weiterer Symptome, die einzeln oder zusammen auftreten können, werden häufig auch als Teil des klimakterischen Syndroms bezeichnet. Sie sind jedoch, im Vergleich zu den vorstehend genannten Symptomen, nicht spezifisch für das Klimakterium, sondern eher Folge der vasomotorischen Symptome bzw. anderer Herkunft. Hier werden häufig depressive Verstimmungen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Stimmungs- schwankungen sowie Konzentrations- und Erinnerungs- störungen genannt.

Die Lebensphase nach der Menopause wird als Postmenopause bezeichnet. In dieser Zeit besteht ein relativer Estrogenmangel im Vergleich zu den vorherigen reproduktiven Jahren. Das Klimakterium mit allen oben beschriebenen gesundheitlichen Verschlechterungen erstreckt sich nach seinem Beginn vor der Menopause meist auch über mehrere Jahre in den Anfang der Postmenopause. Die vasomotorischen Symptome und die mit ihnen asso-
zienten Beschwerden nehmen jedoch in den ersten zwei Jahren der Postmenopause ab oder verschwinden ganzlich. Zahlreiche Erkrankungen, Symptome und pathologische Veränderungen werden über das Klimakterium hinaus mit dem reduzierten Estrogenspiegel der Postmenopause in Verbindung gebracht und werden bzw. wurden daher als medizinische Indikationen für eine langfristige Hormontherapie (HT) in dieser Lebensphase angesehen, insbesondere zur Prävention von osteoporotischen Frakturen und Myokardinfarkt.

Die wichtigste Rolle in der HT spielen bis heute die Estrogene enthaltenden Einzel- oder mit Gestagenen kombinierten Präparate, die entweder auf natürlichen oder synthetischen Hormonpräparaten basieren. Die Kombination mit Gestagenen (einschließlich Progesteron) soll eine Endometriumhyperplasie und ein Endometriumkarzinom vermeiden.

Ziel dieses HTA-Berichts ist es, den Einsatz der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause aus medizinischer und ökonomischer Perspektive zu bewerten. Dazu werden publizierte Studien und Übersichtsarbeiten nach einheitlichen Standards bewertet und zusammengefasst. Die medizinische Bewertung orientiert sich an der Wirksamkeit und den Risiken im Rahmen der gestellten Indikation. Die ökonomische Bewertung konzentriert sich auf die Darstellung der Kosteneffektivität der HT im Vergleich zur Alternative „keine Behandlung“ sowie verschiedener Formen der HT untereinander.

2. Fragestellung

Auf Basis des medizinischen und sozioökonomischen Hintergrunds sind die medizinische Effektivität und die gesundheitsökonomische Effizienz der HT zu bewerten. Dieser HTA-Bericht wird zunächst die Frage beantworten, ob die HT eine effektive Behandlungsmethode bei den vasomotorischen Symptomen Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche ist. Des Weiteren wird er der Frage nachgehen, ob HT in der Postmenopause auch eine effektive Maßnahme in der Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen darstellt.

3. Medizinische Bewertung

3.1 Methodik

Die Identifizierung relevanter Publikationen erfolgte für die Zielpopulation von Frauen ohne gravierende Vorerkrankungen, die entweder zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen oder zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause HT erhielten, mittels einer strukturierten Literaturrecherche durch das DIMDI am 23. März 2004. Dabei wurden neben MEDLINE, EMBASE, Int. Health Technology Assessment, der Cochrane Library sowie den Datenbanken des NHS Centre für Reviews and Dissemination der University of York 19 weitere Datenbanken berücksichtigt. Ergänzt wurde die Recherche durch Handsuche einschließlich der Internetseiten nationaler und internationaler Fachgesellschaften für Gynäkologie und Menopause.

Die Suchparameter orientierten sich an den eingeschlossenen Indikationen der HT im Klimakterium (Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche) und der HT zur Primärprävention von Erkrankungen (Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen) in der Postmenopause. Aufgrund der umfangreichen Literatur wurde nach Erstellung der Recherche eine Einschränkung der zu verwendenden Literatur auf die Sprachen Englisch und Deutsch sowie auf den Publikationszeitraum 01. Januar 1999 bis 23. März 2004 vorgenommen.

Die Bewertung der Information erfolgte gestaffelt: Grundvoraussetzung für eine weitergehende Begutachtung der durch die strukturierte Suche gefundenen Literatur war zunächst, dass aus dem Titel oder dem Abstract hervorging, dass sich die Publikation mit dem Themenfeld des Einsatzes von Hormonen bei Frauen zur Therapie von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen oder zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause beschäftigte. Studien, aus deren Titel oder Abstract ersichtlich wurde, dass die HT ausschließlich bei Frauen mit ernsthaften Vorerkrankungen wie z. B. Karzinomen oder nach einer Hysterektomie (Gebärmutterentfernung) untersucht, wurden nicht berücksichtigt. Zudem wurde darauf geachtet, dass die ausgewählten Studien klinisch relevante Endpunkte wie Tod oder Erkrankung berücksichtigten und nicht ausschließlich biochemische Marker als Surrogatparameter wie z. B. Knochendichtemessung oder Laborwerte als Zielgrößen verwendet. Die so identifizierte Literatur wurde strukturiert hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und Relevanz analysiert und anschließend bei Erfüllung qualitativer Mindestanforderungen im Rahmen dieses HTA-Berichts bewertet.

Als Kriterien für die medizinische Qualität dienten die Checklisten der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care. Ausgeschlossen von der Beurteilung wurden Studien, die die genannten Kriterien nicht erfüllten. Die Ergebnisdarstellung erfolgt gesondert für jede einzelne Publikation.

3.2 Ergebnisse

Für die Bewertung der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen im Klimakterium erfüllten 16 Publikationen mit Ergebnissen aus 18 Untersuchungen von den insgesamt 272 identifizierten Literaturstellen die medizinischen Einschlusskriterien und die Anforderungen hinsichtlich guter methodischer Qualität und Transparenz. Die bewerteten Studien kamen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass die HT zur Behandlung dieser klimakterischen Beschwerden als eine wirksame Methode angesehen werden kann. Die untersuchten Präparate zeigten für postmenopausale Frauen
mit 75% bis 95% signifikant höhere Wirksamkeiten im Vergleich zu Placebos, die 40% bis 60% erreichten. Für Frauen, die noch in der Perimenopause waren, deuten die wenigen vorliegenden Ergebnisse eine geringere oder fehlende Überlegenheit der HT im Vergleich zu Placebos an. Es fanden sich dosisabhängige Wirksamkeitsunterschiede für den gleichen Wirkstoff, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen unterschiedlichen Hormonpräparaten oder intranasaler vs. oraler bzw. transdermaler Applikationsform. Andere Applikationsformen wurden in den berücksichtigten Studien nicht untersucht.

Für die Bewertung der HT zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen in der Postmenopause erfüllten nur zehn Publikationen von den insgesamt 272 identifizierten Literaturstellen die medizinischen Einschlusskriterien sowie die Anforderungen hinsichtlich der methodischen Qualität und Transparenz. Die Studien kamen insgesamt zu folgenden Ergebnissen: Postmenopausale Frauen haben unter HT im Vergleich zu Placebo:

- ein um 24% bis 27% signifikant geringeres Risiko für alle Frakturen (47 bis 59 Frakturen weniger Frakturen pro 10.000 Frauen pro Jahr)
- ein um 33% signifikant geringeres Risiko für Oberschenkelhalsfrakturen (fünf Frakturen weniger pro 10.000 Frauen pro Jahr)
- ein um 37% signifikant geringeres Risiko für kolorektale Karzinome (sechs Karzinome weniger pro 10.000 Frauen pro Jahr)
- ein um 22% signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Myokardinfarkt, Apoplex und thromboembolische Ereignisse zusammengefasst) (27 Ereignisse mehr pro 10.000 Frauen pro Jahr)
- ein um 41% signifikant erhöhtes Risiko für Apoplex (acht Schlaganfälle mehr pro 10.000 Frauen pro Jahr)
- ein um 111% signifikant erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse (18 Ereignisse mehr pro 10.000 Frauen pro Jahr)
- ein um 24% signifikant erhöhtes Risiko für Karzinome der Brust (zehn Karzinome mehr pro 10.000 Frauen pro Jahr)
- ein erhöhtes bzw. ein leicht erniedrigtes Risiko für Karzinome der Ovarien bzw. des Endometriums (beide statistisch nicht-signifikant)
- kein verändertes Risiko hinsichtlich der Gesamt mortalität

Insgesamt zeigte sich, dass die HT mit konjugierten equinen Estrogenen plus Medroxyprogesteronacetat bei gesunden Frauen in der Postmenopause zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen nicht geeignet ist. Für weitere Wirkstoffe bzw. Kombinationen in der HT existieren nur bzgl. des Risikos für Frakturen und thromboembolische Erkrankungen Erkenntnisse aus guten randomisierten Studien, jedoch nicht für die anderen Zielgrößen.

3.3 Diskussion

In der Behandlung von vasomotorischen Symptomen (Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen) sehen die Autoren der Studien die HT als eine wirksame Methode an. Da die Mehrzahl der berücksichtigten Studien jedoch von den Herstellern der untersuchten Präparate gefördert wurde und oft Teil des Zulassungsprozesses für Medikamente war, wird die kritische Diskussion der Ergebnisse und der Studienmethoden eher oberflächlich geführt. Die Frauen in den Studienpopulationen waren überwiegend in der Postmenopause und waren daher nur zum Teil repräsentativ für die oft noch perimenopausalen Frauen, die im klinischen und Praxisalltag wegen Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen HT erhalten. Insgesamt entsprechen auch die relativ kurzen Beobachtungszeiten der Studien von überwiegend drei Jahren derjenigen der HT in der klinischen Praxis. Streng genommen lassen sich zu anderen Formen der HT als der vornehmlich untersuchten Estrogen + Gestagen-Kombination geringere Kombinationen mehr analytische Aussagen machen. Auch könnten die Wirkungen bei Frauen in anderen Altersgruppen sich von den hier gefundenen unterscheiden.

4. Ökonomische Bewertung

4.1 Methodik

Die Methodik der Informationsgewinnung und der strukturierten Bewertung entspricht dem geschilderten Vorgehen für die medizinische Bewertung. Die hier relevanten Kriterien werden anhand der Checkliste zur Bewertung gesundheitsökonomischer Studien der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care überprüft.

4.2 Ergebnisse

Von den auf Basis der Literaturrecherche ermittelten 42 Quellen, die in die weitere Bewertung eingingen, erfüllten lediglich sechs Studien die Auswahlkriterien. Eine weitere Quelle wurde über Handsuche identifiziert, sodass zur Beantwortung der Forschungsfragen zwei Studien für den Bereich „Therapie von vasomotorischen Symptomen (Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche)“ und fünf Studien für den Bereich „Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskuläre Erkrankungen in der Postmenopause“ herangezogen werden konnten. Für den Bereich der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen zeigten die Er-
gebnisse einer Studie die HT als kosteneffektive Alternative im Vergleich zur Strategie „keine Therapie“. Eine weitere Studie untersuchte die Kosten und Konsequenzen von zwei alternativen Präparaten zur HT, von denen sich aber keines als signifikant vorteilhaft erwies. Diese Studien unterschieden sich allerdings deutlich hinsichtlich Studiengruppen, untersuchten Medikamenten nach Art und Dosis sowie Wahl der Studiendesign. Die Frage, ob die HT bei dieser Indikation ökonomisch effizient sein könnte, kann aufgrund der hier vorliegenden Informationen nicht beantwortet werden.

Zwei für den Bereich der primärpräventiven Anwendung der HT zur Vermeidung von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen vorliegenden ökonomischen Evaluationen zeigten die HT überwiegend nicht als kosteneffektive Alternative im Vergleich zur Strategie „keine Behandlung“. Eine Studie, die explizit die WHI-Studienergebnisse zur Estrogen + Gestagen-Kombinationstherapie einbezog, wies in der Nettobilanz einen mit der HT assoziierten Schaden aus, infolgedessen war die Kosteneffektivitätsbetrachtung nicht relevant. Im Gegensatz dazu kam eine weitere Studie zwar hinsichtlich der Kosteneffektivität der HT zur Vermeidung von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen zu einem positiven Ergebnis, da eine zentrale Annahme dieser Studie aber aus heutiger Sicht als falsch zu bewerten ist, sollte das positive Ergebnis mit Vorbehalt betrachtet werden. Ebenso konnte eine fünfte Studie mit positivem Ergebnis bezüglich der Kosteneffektivität der HT nicht einbezogen werden, da hier selektiv lediglich die Effekte der HT-Anwendung auf die Frakturinzidenz berücksichtigt wurden, ohne dass andere mit der HT assoziierte Ereignisse wie Brustkrebs oder kardiovaskuläre Erkrankungen in Betracht gezogen wurden, was nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – aktuell und zur Zeit der Studien­durchführung – entspricht bzw. entsprach.

4.3 Diskussion

Die zur Bewertung der Kosteneffektivität der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen einbezogenen Studien basieren überwiegend auf Kosten-Nutzwert-Analysen, die auf Markov-Modellierungen beruhen. Diese methodische Herangehensweise wird dem Forschungsgegenstand gerecht, da zu einem bei der Untersuchung beider Indikationen die Lebensqualität ein wesentlicher Ergebnisparameter ist. Zum anderen ermöglichen Markov-Modelle die Abbildung komplexer Strukturen und insbesondere auch die Berücksichtigung längerfristige Effekte bei der gesundheitsökonomischen Evaluation, wie es bei den mit der HT über einen längeren Zeithorizont verbundenen, teils gegenläufigen Auswirkungen erforderlich ist.

Da die für den Bereich der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen einbezogene ökonomische Literatur stark hinsichtlich Studiengruppen, untersuchten Medikamenten, Wahl der Studiendesign und Untersuchungsansatz variiert und nicht vor dem Hintergrund des deutschen Gesundheitswesens erstellt wurde, kann für Deutschland erheblicher gesundheitsökonomischer Forschungsbedarf identifiziert werden. Im Einzelnen sollten in zukünftigen ökonomischen Evaluationen die folgenden Punkte berücksichtigt werden: Eine genauere Abgrenzung der Studiengruppen hinsichtlich peri- und postmenopausalen Frauen sowie die Spezifizierung der HT nach Art und Dosis. Die Validität der Ergebnisse von Modellierungen gewinnt durch weitgestehende Verwendung empirischer Daten aus dem zu untersuchenden Setting. Wünschenswert wäre die Durchführung von weiteren Evaluationen mit einheitlicher Abgrenzung der untersuchten Subgruppen, die sich der Untersuchung bestimmter Wirksamkeitskombinationen aus gleicher Perspektive widmen und zudem eine einheitliche Methodik zur Ableitung der verwendeten Nutzwerke wählen. Von besonderem Interesse sind – über den Vergleich mit der Alternative „keine Behandlung“ hinausgehende – Untersuchungen der Kosteneffektivitätsrelation mehrerer Wirkstoffe bzw. Dosierungen untereinander, da hier aufgrund des unterschiedlichen Einflusses auf die Blutungs muster auch mit Variationen in der Therapiecompliance/­adhärenz zu rechnen ist.

Für die Frage nach den ökonomischen Auswirkungen der primärpräventiven Anwendung der HT zur Vermeidung von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen wurden neuere wissenschaftliche Erkenntnisse über positive und negative Auswirkungen der Langzeit-HT bis jetzt lediglich in einer gesundheitsökonomischen Studie berücksichtigt. Da jedoch nach den Ergebnissen der Untersuchungen der women’s Health Initiative (WHI) aus medizinischer Sicht der Nutzen der Kombinations-HT nicht die Risiken überwiegt, ist davon auszugehen, dass weitere Untersuchungen zur Kosteneffektivität der HT zur Primärprävention nicht sinnvoll sind.

5. Ethische Bewertung/Soziale Aspekte

Die ethische Diskussion, die im Zusammenhang mit der Menopause und HT geführt wird, vollzieht sich kontrovers: Lyerly et al. [1] erwägen in diesem Zusammenhang den feministischen Diskurs, der auf der einen Seite den medizinischen Berufsstand dafür kritisiert, dass Schwierigkeiten, die von Frauen im Zusammenhang mit der Menopause erlebt werden, „psychologisch“ und daher als „nicht real“ eingeordnet werden. Auf der anderen Seite kritisiert ein Großteil der als feministisch einzustufenden Literatur Gynäkologen/Gynäkologinnen sowie die Gesellschaft für die vorherrschende medizinische Konstruktion der Menopause als universaler Erfahrung von Frauen, die, gekennzeichnet durch ein pathologisches Bild der Menopause, zur Medikalisierung eines natürlichen Prozesses führte. Dies wird insbesondere durch die Wahl des Begriffs der Estrogenmangelkrankheit verdeutlicht, die letztlich auch zu Ansätzen einer lebenslangen HT-Gabe führten. Da der relative Estrogenmangel auf einem natürlichen Prozess beruht und primär keinen Krankheitswert hat, sollte der neutralere Begriff der „Hormontherapie“ anstelle der
„Hormonersatztherapie“ verwendet werden, da er keine Pathologisierung impliziert. Die Frage ethischer Implikationen stellt sich für die Durchführung weiterer wissenschaftlicher Forschungen: So wären zunächst einmal genauere Abschätzungen der Häufigkeiten von Hitzewallungen, nächtlichen Schweißausbrüchen und weiteren mit der Menopause assoziierten Symptomen in der weiblichen Allgemeinbevölkerung erstrebenswert. Es fehlen weiterhin qualitativ gute bevölkerungsbezogene Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen. Um Nutzen und Risiken der Langzeitbehandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen mit HT besser einschätzen zu können, besteht ebenfalls erheblicher Forschungsbedarf. Weiterhin gibt es kaum Untersuchungen bei Frauen mit vorzeitiger (prämaturer) Menopause oder bei überlebenden Krebspatientinnen (urogenitale Karzinome oder Brustkrebs), die nach Entfernung der Ovarien von Hitzewallungen betroffen sind. Insbesondere perimenopausale Frauen erhielten HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen, ohne dass es genügende Erkenntnisse aus qualitativ guten Studien über deren Effekte auch für diese Patientinnen gibt. Für peri- aber auch postmenopausale Frauen wird das Interesse zur Teilnahme an weiteren HT-Studien aufgrund aktueller Forschungsergebnisse in Zukunft wahrscheinlich deutlich geringer sein. In diesem Zusammenhang ist noch ein weiterer Aspekt von besonderer Relevanz: Es besteht die Gefahr, mit immer neuen, ggf. anders dosierten Pharmakotherapien das Konzept der Medikalisierung von peri- und postmenopausalen Frauen fortzuschreiben.

Randomisierte, kontrollierte Studien, wie sie im Rahmen der Women’s Health Initiative (WHI) und Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) durchgeführt wurden, gelten in der Medizin als Goldstandard zur Untersuchung der Wirksamkeit von Therapien und präventiven Maßnahmen. Schätzungen der positiven und negativen Therapieeffekte werden üblicherweise in relativen Maßen (risk ratio, hazard ratio) ausgedrückt, die für die Therapieentscheidungsfindung wenig hilfreich sind. Sie sollten unbedingt in absolute Risiken übersetzt werden, um eine wichtige Voraussetzung für eine aufgeklärte, eigenverantwortliche und selbstbestimmte Beteiligung der Patientin an der Therapieentscheidung zu schaffen. Dies entspricht dem heute geltenden Ideal der „mündigen“ Patientin, wie es z. B. im Rahmen des „shared-decision making“ gefordert wird. Dieses in den USA und zunehmend auch in anderen Gesundheitssystemen favorisierte Modell des „shared-decision making“ basiert auf dem partnerschaftlichen Dialog zwischen ärztlichen Beratern und Patientin, beide Seiten nehmen aktiv am Entscheidungsprozess teil und versuchen, ihre Präferenzen abzuspeichern. Dabei kommt der ärztlichen Beratung die Aufgabe zu, der Patientin in adäquater Weise umfassende Informationen über die fachlichen Hintergründe zu vermitteln und die Patientin bei der Konkretisierung ihrer Wertvorstellungen, Präferenzen und Wünsche zu unterstützen. Die Verantwortung für die in beiderseitigem Einverständnis getroffene Therapieentscheidung wird gemeinsam getragen. Wie gezeigt werden konnte, führen Entscheidungen, die auf einem Konsens beruhen und fundierte Informationen über Behandlungsoptionen einschließlich möglicher Risiken und Nebenwirkungen umfassen, auch zu höherer Therapiecompliance/-adhärenz der Patientinnen. Innerhalb einer ärztlichen Beratungssituation ist es daher wesentlich, wie im Zusammenhang mit der Entscheidungsfindung von betroffenen Frauen Gebrauch vom Autonomieprinzip im Sinn von Willensfreiheit gemacht wird. Innerhalb des Modells des „shared-decision making“ ist der Einbezug des psychischen und sozialen Kontexts der Patientin, d. h. der subjektiven Sicht der Patientin für die Entstehung und Erklärung der im Zusammenhang mit den erlebten klimakterischen Symptomen auftretenden Schwierigkeiten von besonderer Bedeutung für Kommunikation und Behandlung. Ebenso sind die Präferenzen der Patientinnen gleichermaßen entscheidend sowohl bei der Bewertung klinischer als auch ökonomischer Effekte der HT. Allerdings birgt die Verwendung aggregierter Nutzemaße, wie sie bei der Berücksichtigung der Zielgröße Lebensqualität z. B. in Form von QALY (qualitätsadjustierten gewonnenen Lebensjahren) benutzt werden, ein inhärentes Problem, das von Lyerly et al. [1] aufgegriffen wird: Die Aggregation von bestimmten Gesundheitszuständen zugeordneten Nutzwerthen begünstigt eine Generalisierungstendenz über alle Frauen und wird individuellen Unterschieden nicht gerecht. Das Paradoxon, das der Fokus auf Nutzwerterfassungen der „Frauen“ als Gruppe, den Nutzwerterfassungen der Individuen innerhalb dieser Gruppe möglicherweise nicht entspricht, lässt sich nicht auflösen. Hier sollte aber nach Lyerly et al. [1] für eine ethisch akzeptable Konstruktion von aggregierten Nutzwertmaßen wie QALY gleichzeitig der Nutzen und die Grenzen hinsichtlich ihrer Aussagekraft beachtet werden. Vor diesem Hintergrund kann für den hier vorliegenden Bericht zusammengefasst werden, dass das Sistieren der zyklischen ovariellen Estradiolsekretion bei Frauen kein pathologischer Zustand ist, der zwingend einen Ausgleich in Form einer Hormongabe erfordert. Sollte die Lebensqualität der betroffenen Frauen derart vermindert sein, dass eine HT zur Linderung der klimakterischen Symptome erwogen wird, erscheint - basierend auf den im vorliegenden HTA-Bericht gewonnenen Erkenntnissen – die Verordnung einer längerfristigen HT ohne eine sorgfältige, einzelfallbezogene Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung möglicher pharmacologischer und nicht-pharmacologischer Therapiealternativen nicht gerechtfertigt.

Um optimale Rahmenbedingungen für eine in diesem Sinn differenzierte Informationsvermittlung in der medizinischen Beratungssituation zu gewährleisten, sind verschiedene Punkte zu berücksichtigen: Auf der einen Seite gibt es Hinweise darauf, dass die vollständige Verbreitung bzw. Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse in die ärztliche Praxis einen Zeitraum von fünf bis zu 15 Jahren in Anspruch nehmen kann. Mögliche Maßnahmen zur deutlichen Verkürzung dieses Prozesses wären z. B.
Qualifizierungsmaßnahmen sowie Therapieleitlinien, die ärztliches Wissen zur HT, sowie zu alternativen pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen vereinigen. Auf der anderen Seite suchen viele Patientinnen auch außerhalb der ärztlichen Beratungssituation medizinische und andere Informationen rund um die Menopause und gehen vorinformiert in die Beratungssituation. Auch hier sollten adäquate Informationen zur Verfügung gestellt werden, damit die Patientinnen eine fundierte Grundlage für eine verantwortliche Entscheidung erhalten.

6. Juristische Betrachtungen

Im Rahmen dieses HTA-Berichts sind von den Autoren keine spezifischen juristischen Fragestellungen für die Anwendung der HT identifiziert worden.

7. Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Die medizinische Effektivität der HT zur von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen konnte im vorliegenden HTA-Bericht deutlich gezeigt werden. Obwohl die einbezogenen medizinischen Studien eine Vielzahl an unterschiedlichen Medikamenten und Wirkstoffkombinationen berücksichtigt, ist lediglich die Therapiealternative NETA/EE in den vorliegenden ökonomischen Studien zur HT untersucht worden. Daher sollten zukünftige gesundheitsökonomische Studien HT evaluieren, für deren Wirksamkeit zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen medizinische Evidenz vorliegt. Dabei sollten insbesondere in Deutschland verwendete Kombinationspräparate berücksichtigt werden. Ob vor dem Hintergrund der im medizinischen Teil dieses HTA-Berichts gezeigten Erkenntnisse einer ausgeglichenen Nutzen-Risiko-Bilanz eine Modellierung für den Bereich der primärpräventiven Anwendung der HT zur Vermeidung von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen unter Verwendung deutschlandspezifischer Daten sinnvoll erscheint, sollte kritisch abgewogen werden.

Zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen besteht die Notwendigkeit weiterer Forschungen, insbesondere zur langfristigeren Anwendung (>1 Jahr) und bei perimenopausalen Frauen, da hierzu derzeit wenig bekannt ist. Zudem sollte die Verordnung der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen auf die Fälle beschränken, in denen die betroffenen Frauen von einer deutlichen Verringerung ihrer Lebensqualität betroffen sind. Eine umfassende, adäquate Information der Patientin über den in ihrem konkreten Einzelfall zu erwartenden Nutzen und die Risiken sollte dabei als Basis einer Therapieentscheidung dienen. Dies ist nicht nur aus ethischer Sicht zu fordern, sondern auch entscheidend für die nachfolgende Therapiecompliance/-adhärenz, die einen wesentlichen Einfluss auf die medizinische Effektivität und die ökonomische Effizienz der Therapie hat.

8. Schlussfolgerung

Im vorliegenden HTA-Bericht wurde die Problemstellung des Einsatzes der Therapie mit Hormonen erstens zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen sowie zweitens zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen bei Frauen in der Postmenopause aus den Perspektiven der medizinischen Effektivität sowie der ökonomischen Effizienz begutachtet. Aufgrund der identifizierten und bewerteten Publikationen kann gefolgt werden, dass die HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen medizinisch wirksam ist. Trotz großer Variabilität der verwendeten Medikamente und Wirkstoffkombinationen zeigte sich für alle untersuchten HT-Präparate eine deutliche Wirksamkeit in der Reduktion der Anzahl der Hitzewallungen pro Tag. Wirksamkeit und Risiko der HT für Wechseljahresbeschwerden bei mehrjähriger Einnahme sind bisher noch wenig erforscht. Wegen möglicher Risiken für schwerwiegende langfristige Komplikationen wie z. B. Thromboembolien, kann der generelle breite Einsatz der HT nicht empfohlen werden. Der als „shared-decision-making“ bezeichneten gemeinsamen Therapieentscheidung sollte eine umfassende Information der Patientin über den im Einzelfall zu erwartenden Nutzen und die Risiken vorangegangen. Zudem werden Auslassversuche zur Notwendigkeit der längerfristigen Therapie derzeit empfohlen, aber zum optimalen Vorgehen beim Absetzen einer HT liegen bisher keine Ergebnisse aus qualitativ guten Studien vor. Zurzeit laufen entsprechende Studien in den USA. Die gegenwärtig vorliegenden gesundheitsökonomischen Evaluationen lassen aufgrund der Variabilität von untersuchten Medikamenten und Untersuchungsansätzen sowie dem Fehlen von Studien, die vor dem Hintergrund des deutschen Gesundheitssystems durchgeführt wurden, keine eindeutige Aussage zur Kosteneffektivität der HT zur Behandlung von Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen zu. Allerdings könnte unter den Bedingungen relativ geringer Kosten der Medikation und gleichzeitig medizinisch deutlicher Wirksamkeit bei der Vermindерung vasomotorischer Symptome wie Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen die ökonomische Effizienz dieser Form der HT angenommen werden. Weitere gesundheitsökonomische Forschungen zur Überprüfung der Richtigkeit dieser Hypothese sind notwendig.

Die Ergebnisse der ausgewerteten Artikel zeigen, dass HT zur Primärprävention von Osteoporose und kardiovaskulären Erkrankungen bei Frauen in der Postmenopause nicht geeignet ist. Zur Vermeidung dieser Erkrankungen sollten die vorhandenen pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Alternativen verstärkt berücksichtigt werden.
Literatur

1. Lyerly AD, Myers ER, Faden RR. The Ethics of Aggregation and Hormone Replacement Therapy. Health Care Anal. 2001;9(2):187-211.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Johann-Matthias von der Schulenburg Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung, Universität Hannover, Königsworther Platz 1, 30167 Hannover
jms@ivbl.uni-hannover.de

Bitte zitieren als
Eberhardt S, Kulp W, von der Schulenburg JM, Willich SN, Keil T, Greiner W. Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause. GMS Health Technol Assess. 2007;3:Doc03.

Artikel online frei zugänglich unter
http://www.egms.de/en/journals/hta/2007-3/hta000038.shtml

Der vollständige HTA-Bericht steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:
http://gripsdb.dimdi.de/de/hta_berichte/hta127_bericht_de.pdf

Copyright
©2007 Eberhardt et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de). Sie dürfen: den Inhalt vervielfältigen, verbreiten und öffentlich aufführen, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.