

Stellungnahme der Deutschen Menopausegesellschaft

Eingeleitetes Stufenplanverfahren Stufe II

A. Mueck, H. Kuhl, W. Braendle

Mit Schreiben vom 10.02.2003 an die Hersteller von Präparaten zur Hormontherapie (HT – neue Abkürzung statt HRT) hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) das Stufenplanverfahren Stufe II für alle eingeführten "Estrogen- und Estrogen-Gestagen-haltige Arzneimittel zur Hormonsubstitution" eingeleitet (1). Dieses Schreiben ergänzt die bereits mit einem Schreiben vom 31.Mai 1999 vorgeschlagenen Texte für Fach- und Gebrauchsinformationen (2), wonach insbesondere auf erhöhte relative Risiken von thromboembolischen Reaktionen und Brustkrebs hingewiesen werden sollte, als Reaktion zu HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Trial) (3) und zur Oxford-Reanalyse der Studien zu Mammakarzinom (4). Anlass des nun eingeleiteten Verfahrens der Stufe II ist der vorzeitige Abbruch des Armes der Women's Health Initiative (WHI mit konjugierten equinen Estrogenen kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat (5) – bekanntlich wird der Studienarm mit Estrogen-Monobehandlung der hysterektomierten Frauen weiter geführt. Im jetzigen Stufenplanschreiben des BfArM werden Ergänzungen und Änderungen genannt, die nunmehr nicht nur "empfohlen", sondern gesetzlich auferlegt werden sollen, soweit die betroffenen Hersteller dies nicht durch entsprechende Stellungnahmen entgegen können.

Die vom BfArM geplanten Änderungen betreffen vorrangig die folgenden Abschnitte der Fach- und Gebrauchsinformationen:

- (A) Gegenanzeigen
- (B) Nebenwirkungen
- (C) Hinweis auf "Situationen, die eine besondere Überwachung erfordern"
- (D) speziell geplante Einschränkungen im Indikationsbereich Osteoporose
- (E) Sog. "Core-SPC", das sind Erläuterungen im Sinne von Textpassagen, welche die Hinweise begründen oder weitergehend ergänzen.

Die geplanten Änderungen werden im folgenden für die wichtigsten Gebiete der HT genannt und kommentiert. Bezüglich Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und "Zu beachten"-Hinweisen (A-C) sind die vom BfArM genannten, als notwendig erachtete Veränderungen, im allgemeinen nachzuvollziehen, da es die primäre Aufgabe des Institutes wohl ist, v.a. auf potentielle Risiken hinzuweisen, die aus forensischen Gründen im Sinne eines 'Class-labelings' auch möglichst weit gefasst werden sollen. **Kritisch sind die geplanten Auflagen mit Einschränkungen zur Indikation Osteoporose zu werten (D), da dadurch wichtige Therapiemöglichkeiten den Patientinnen vorenthalten werden können.**

Kritik erscheint vor allem aber an den "ergänzenden Erläuterungen" (E) angebracht, die im wesentlichen die Beurteilung der jeweiligen Studienlage aus einseitiger, zumeist nur auf Risiken ausgerichtete Sicht der Behörden beinhalten. Sie sollen "zum Zwecke der Standardisierung einer EU-einheitlichen Produktinformation" dienen. Da diese Informationen aber als Text innerhalb der Gebrauchsinformationen genauso wie etwa gelistete Kontraindikationen oder Nebenwirkungen die Patientinnen erreichen, sollten solche Ergänzungen dahingehend geprüft werden,

inwieweit sie durch einseitige Herausstellung von Risiken ohne etwa kritische Wertung von Mängeln in einzelnen Studien nicht zu einer Verunsicherung der Patientinnen führen müssen, die dann der behandelnde Arzt in mühevoller und zeitaufwendiger Arbeit wieder ausräumen muss, um die notwendige Therapie durchzuführen.

Allgemeine Anmerkungen zu Mängeln in den Interventionsstudien

Die Ergebnisse der abgebrochenen WHI-Studie (5) lösten bekanntlich in Verbindung mit stark emotional und politisch gefärbten Kommentaren eine allgemeine heftige Diskussion zur HT aus, die offensichtlich auch das BfArM in der Beurteilung der Studie beeinflusst hat. Die WHI und weitere neue Interventionsstudien werden vom BfArM im Teil "Ergänzende Erläuterungen" ("Core-SPC") in einer Weise dargestellt, die den Patientinnen und wohl auch vielen Ärzten den Eindruck einer eindeutigen Datenlage vermitteln müssen. **Die Beurteilung der HT muss jedoch die gesamte Datenlage berücksichtigen und insbesondere auch die Tatsache, dass auch diese neuen, sicher wichtigen Interventionsstudien mit Mängel behaftet sind, auf die in wirklich auffallender Weise in keiner einzigen vom BfArM vorgeschlagenen Textpassage eingegangen wird.**

Randomisierte, doppelblind plazebokontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCTs) sind der Goldstandard für Entscheidungen im Sinne der Evidence based Medicine. Alle bislang mit HT durchgeführten Studien haben jedoch erhebliche, z.T. schwer wiegende Mängel, wie z.B. bezüglich der WHI von H.P.G. Schneider für die International Menopause Society sehr überzeugend zusammengefasst (6). Hier erwähnt sei nur die hohe Selektion vor Start der WHI – von 373.092 primär für die WHI gescreenten Frauen wurden nur 16.608 (4,5%) in die Studie aufgenommen, die hohe Abbruchrate (37%) und die Entblindung der Studie für 42% der Fälle unter HT gegenüber nur 6% in der Plazebogruppe. Die häufige Notwendigkeit zur Entblindung unter HT während der Laufzeit der Studie, insbesondere aufgrund von Blutungen, verdeutlicht, dass plazebokontrollierte Langzeitstudien mit einer HT in der Praxis so gut wie unmöglich sind, da Arzt und Patientin das Hormonpräparat nach kurzer Zeit zumeist erkennen. Problematisch ist auch die univariat durchgeführte Statistik, die bei den 7 Studienendpunkten mit über 70 Einzeltesten aus statistischen Gründen zu falsch positiven Ergebnissen führen muss. Die Statistik mit Adjustierung führt in der WHI nur für venöse Thromboembolien und osteoporotische Frakturen zu einer Signifikanz - in voller Übereinstimmung mit bereits bekannten Hormonwirkungen (5).

Ein besonderes Problem der RCTs sind die (im Vergleich z.B. zu Kohortenstudien) häufig nur geringen Fallzahlen in klinisch relevanten Subgruppen sowie auch die zumeist durchgeführten "Intent To Treat Analysen" (ITT), die zu Verzerrungen führen können, welche die klinische Realität nicht mehr real widerspiegeln (Beispiele WEST-Studie, siehe unten). Bei hohen Abbruchraten, z.B. bedingt durch fehlende Compliance während der Studie, sollten ITT-Analysen durch "Per Protocol"-Auswertungen ergänzt werden, d.h. mit der Studienpopulation, die den zu bewertenden Studienendpunkt auch tatsächlich erreicht haben.

Die vermutlich wichtigste Einschränkung der Aussage von RCTs gegenüber vor allem kontrollierten Kohortenstudien ist die aus Kostengründen notwendige Beschränkung der Prüfung auf nur ausgewählte Präparate(kombinationen), in fixen

Dosierungen, meist nur in einer Applikationsform, mit relativ kurzen Behandlungszeiten. **Pharmakologisch völlig unsinnig wäre es, solche Ergebnisse für ein definiertes Präparat auf andere Formen einer HT ohne weitere Studien zu übertragen. So weisen z.B. auch die Autoren der WHI explizit darauf hin, dass ihre Ergebnisse "nicht auf niedrigere Dosierungen, andere orale Estrogene oder Gestagene oder auf transdermale Applikationsformen übertragen werden können" (5).**

Für die vom BfArM zu erstellenden Auflagen hinsichtlich der Verfassung von Fach- und Gebrauchsinformationen durch die Hersteller gilt allerdings das allgemeine Prinzip des "Class-labelings". Danach müssen so lange Gruppenhinweise erfolgen – in diesem Fall für alle eingeführten HT-Präparate – so lange für einzelne Präparate nicht das Gegenteil erwiesen wurde. Aus forensischen Gründen neigen die Hersteller bekanntlich aber dazu, die Beipackzettel ihrer Präparate eher zu überladen. Jedoch sollte ein Querverweis auf Gruppeneigenschaften so lange im Konjunktiv erfolgen, so lange die Übertragung auf andere Präparate nur möglich, aber nicht erwiesen ist.

BfArM Stufenplanverfahren: speziell Kardiovaskuläre Erkrankungen

Abkürzungen der RTCs mit klinischen Endpunkten

WHI	Women's Health Initiative Studie
HERS	Heart and Estrogen/progestin Replacement Study
WEST	Women's Estrogen for Stroke Trial
PHASE	Papworth HRT Atherosclerosis Study
WHISP	Womens' Hormone Intervention Secondary Prevention - Pilotstudie
EVTET	Estrogen Venous Thromboembolism Trial)
ESPRIT	EStrogen for Prevention of Reinfarct Trial

Geplante Änderungen in den Fach- und Gebrauchsinformationen

Bezüglich Herz/Kreislaufkrankungen beabsichtigt das BfArM, die folgenden Änderungen, soweit nicht bereits von den Herstellern selbst durchgeführt, in den Fachinformationen für alle eingeführten HT-Präparate anzuordnen:

Im Abschnitt "Gegenanzeigen" soll ergänzt, geändert bzw. neu aufgenommen werden:

- frühere idiopathische oder bestehende thromboembolische Erkrankungen (tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien)
- aktuelle oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thrombolische Erkrankung (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt).

Analog soll im Abschnitt "Nebenwirkungen", soweit nicht schon aufgeführt, übernommen werden

- venöse thromboembolische Ereignisse, d.h. tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien
- Herzinfarkt und Schlaganfall

Ergänzend "empfiehlt" das BfArM bezüglich "Situationen, die eine Überwachung erfordern" im kardiovaskulären Bereich zusätzlich (falls nicht schon vorhanden) aufzunehmen:

- Hypertonie
- Migräne oder schwere Kopfschmerzen
bzw. nennt als "Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch"
- signifikante Erhöhung des Blutdruckes und
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen.

Kommentar:

Diese vom BfArM vorgesehenen Ergänzungen für die in den Fach- und Gebrauchsinformationen wichtigsten Abschnitte wurden für die Mehrzahl der eingeführten HT-Präparate bereits vorgenommen. Sie sind zu befürworten, da es sich um schwerwiegende Risiken handelt, die in kürzlichen Interventionsstudien gesehen wurden und die nach heutigen medizinischen Wissen auch biologisch plausibel sind.

Wie eingangs ausgeführt, ist für die Neufassung der Beipackzettel jedoch zusätzlich vorgesehen, dass die im Teil "Kontraindikationen" und "Nebenwirkungen" genannten Risiken in speziellen Abschnitten auch erläutert werden sollen, wobei von den Behörden vorgegebene Texte verwendet wird, sollen ("Core-SPC"). Wie im folgenden erläutert werden, vermitteln die dazu derzeit vorgelegten Texte ein sehr einseitig negatives Bild. Dies muss (gewollt oder ungewollt) dazu führen, dass eine Vielzahl von Patientinnen unbehandelt bleibt, für die bei adäquater HT - hinsichtlich Präparatewahl, Dosierung und Dauer der Behandlung - und der notwendigen sorgfältigen Überwachung der Nutzen gegenüber den in absoluten Zahlen insgesamt erwiesenermaßen niedrigen Risiken weit überwogen hätte.

Ergänzende Erläuterungen ("Core-SPC") als wissenschaftliche Grundlagen zur Produktinformation: Kardiovaskuläre Bereiche

1. Schlüsselstudien zur Bewertung des kardiovaskulären Risikos unter HT

Folgende vier Studien werden vom BfArM zur wesentlichen Begründung der vorgeschlagenen Änderungen aufgeführt, und deren Beurteilung durch das BfArM soll in die Fach- und Gebrauchsinformationen übernommen werden: 1. WHI-Studie (5) 2. HERS I (3) 3. HERS II (7) 4. WEST (8). Desweiteren bezieht sich das BfArM in der Bewertung der Nutzen/Risikosituation sehr wesentlich auch auf eine zusammenfassende Analyse von Beral et al., 2002 (9).

Die Studien wurden bereits mehrfach kommentiert und werden daher hier im Detail nicht weitergehend diskutiert (6, 10, 11, 12 u.a.). Die Ergebnisse für die klinischen Endpunkte finden sich in **Tabelle 1** zusammengestellt. In den vom BfArM vorgegebenen Texten werden die beobachteten Risiken in breiter Form dargestellt, ohne dass auf wesentliche Mängel der einzelnen Studien eingegangen wird. Wie oben bereits ausgeführt, ergeben sich aber bereits zu Anlage, Durchführung und statistischer Auswertung der einzelnen Studien erhebliche Bedenken, die so gewonnenen Ergebnisse kritiklos ohne Kommentare zu übernehmen. Zusätzlich gibt es noch inhaltlich klinisch relevante Problempunkte, über die der Leser der Beipackzettel mit den jetzigen beabsichtigten Änderungen nicht informiert wird.

Tab1:

Nutzen und Risiko der HT in den drei bislang wichtigsten randomisierten Interventionsstudien

- Relative Risikoberechnung ohne Wertung absoluter Inzidenzen bezüglich der prognostisch wichtigsten potentiell hormonabhängigen Erkrankungen

1.1 WHI: keine "gesunden" Frauen

Der vorzeitige Abbruch des Teils der WHI, indem konjugierte equine Estrogene kontinuierlich kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat verabreicht wurde (5), war der eigentliche Anlass für das nun eingeleitete Stufenplanverfahren. Umso mehr hätte man sich gewünscht, dass in Texten, die Ärzten und Patientinnen für eine individuelle Nutzen/Risiko-Abschätzungen dienen sollen, zumindest andeutungsweise auch auf Mängel hingewiesen wird. Zu einer Verunsicherung dürften besonders Äusserungen führen, nach denen in der WHI ein "gesundes" Kollektiv geprüft worden sei. Die Ärzte sind mittlerweile wohl aufgeklärt, weshalb an anderen Stellen der Ausführungen des BfArM einschränkend das Kollektiv der WHI auch als eine Population "ohne schwere Erkrankungen" oder als ein Kollektiv "mit altersentsprechenden Gesundheitszustand" bezeichnet wird – auch dies ist zumindest nach europäischen Verhältnissen stark anzuzweifeln. Bei der entscheidenden Bedeutung, die das geprüfte Kollektiv für die Ergebnisse einer Studie und daraus zu ziehenden Konsequenzen hinsichtlich Dosierung und individueller Therapiewahl hat, müssen auch für Laien die tatsächlichen Verhältnisse klar dargestellt werden, wenn man – was das BfArM mit allen Aktionen anstrebt – eine umfassende Aufklärung will, wonach auch die Patientin die Entscheidung mitträgt.

Demnach sollte das Kollektiv der WHI nicht mit schönenden Worten umschrieben werden, sondern in den Fach- und Gebrauchtsinformationen zumindest an einer Stelle eindeutig dargestellt werden, d.h. mit expliziter Benennung der anamnestischen Risikofaktoren der in dieser wichtigen Studie geprüften Patientinnen wie Hypertonie (36%), Übergewicht (34 % BMI > 30 kg/m²) und Nikotinkonsum (50%) u.a.. Insbesondere sollte auch erwähnt werden, dass überwiegend ältere Frauen (mittleres Alter 63 Jahre, 21% über 70 Jahre) nach Venenthrombosen und Lungenembolien, nach Herzinfarkt, mit Angina pectoris, nach Bypass-Operationen oder Angioplastie oder auch mit Diabetes (mit wichtigste Ursache für KHK) in diese Studie mit aufgenommen wurden.

1.2 HERS I – kardiovaskulär wichtigste Studie

HERS I ist die bis heute wichtigste Interventionsstudie mit einer HT, da erstmals prospektiv randomisiert und plazebokontrolliert ein definiertes Hochrisikokollektiv, zumeist nach Herzinfarkt, geprüft wurde (3). Erstmals wurde nachgewiesen, dass zumindest unter der angewandten HT, die gleiche wie in WHI, nach akutem Ereignis wie Infarkt nicht nur mit venösen Thromboembolien, sondern initial auch mit arteriellen Komplikationen wie Reinfarkten und Instabilisierung einer Angina pectoris zu rechnen ist, besonders stark in den ersten vier Behandlungsmonaten.

Für praktische Belange erscheint dieses Ergebnis wichtiger, als dass keine Prävention zu erreichen war. Letzteres war schon deshalb nicht zu erwarten, da nahezu alle Patientinnen bereits auf eine etablierte Therapie wie Acetylsalicylsäure, Lipidsenker (Statine), Betablocker, Kalziumantagonisten u.a. eingestellt waren. Dass Estrogene bei bereits vorliegender Arteriosklerose kaum mehr präventiv wirken, wurde allerdings erst in den letzten 3-4 Jahren nachgewiesen (13).

1.3 HERS II – eine schlechte Beobachtungsstudie

Im Follow-up von HERS sollte überprüft werden, ob sich die ab dem 3. Jahr in "HERS I" beobachtete Risikosenkung bei Weiterführung der Studie verifizieren lässt, die im Zusammenhang mit den auch in HERS festgestellten positiven Lipideffekten stehen könnte (7): HERS II lief jedoch unverblindet, im Mittel nur über 2,7 Jahre. Da am Ende in der HRT-Gruppe nur noch 45% der Frauen aus HERS I waren und andererseits 8% von HRT auf Plazebo gewechselt hatten, waren nur noch ein Drittel des ursprünglichen Kollektives in dieser Folgestudie. Eine kardiovaskuläre Protektion konnte nicht nachgewiesen werden. Unklar bleibt ein signifikanter Anstieg von ventrikulären Rhythmusstörungen unter der HT, die jedoch das Risiko des plötzlichen Herztodes nicht beeinflussten. Möglicherweise ist dies ein Zufallseffekt wie der 100% signifikante Anstieg (!) von Hüftfrakturen in einer Studie mit ausgesprochen miserablen Studiendesign.

Folgerungen aus dieser Studie, wie sie in der Darstellung des BfArM impliziert werden, sollten nicht gezogen werden und insbesondere sind auch die dargelegten Zusammenfassungen von Studienergebnissen aus HERS I und II abzulehnen.

1.4 WEST – die Tücken von "Intent To Treat" Analysen

Die Analyse der Ergebnisse aus WEST ist ein typisches Beispiel für Verzerrungen durch Intent to Treat-Analysen ausgehend von zu geringen Fallzahlen, die eine kausale Korrelationen zu den geprüften Präparaten nach klinischen Kriterien kaum mehr zulassen. Geprüft wurden 337 Patientinnen nach ischämischem Insult oder nach transitorisch ischämischen Attacken, die über im Mittel 2,8 Jahre mit oralem Estradiol 1 mg/die im Vergleich zu 327 Frauen unter Plazebo behandelt wurden (8) (vgl. Tab.1). Beschrieben wurde eine initiale Risikoerhöhung unter Estradiol, bezogen auf fatale Insulte mit 12 Todesfällen in der Estrogen- gegenüber 4 in der Plazebogruppe. Wie Prüfer der Studie später mitteilten (14), haben jedoch 10 der 12 Frauen in der Verumgruppe zum Zeitpunkt, als sie starben, das Estrogen gar nicht eingenommen. In der Tat haben mindestens 4 Patientinnen Estrogen nur 3 Wochen genommen und sind dann 2 Jahre danach gestorben. Durch die Statistik maskiert wird eine volle Kausalität zur Estrogeneinnahme hergestellt, und wir ziehen Konsequenzen aus solchen Studien!

Es erscheint sehr unwahrscheinlich, dass die Behandlung mit 1 mg Estradiol ohne Gestagenzusatz das Risiko für Re-Insulte erhöht. Solange jedoch keine besseren Daten vorliegen, erscheint es adäquat, nicht nur den Infarkt, sondern auch den Insult neu in die Kontraindikationen für eine HT zu übernehmen. Nach heutigen wirkmechanistischen Erkenntnissen ist eine Sekundärprävention kaum zu erwarten.

1.5 Analyse von Beral et al – unsinnige Summationen aus unterschiedlichen Studien

In Ergänzung zu den vier genannten Studien soll nach der Vorgabe des BfArM auch die bereits genannte Analyse von Beral et al (9) als wissenschaftliche Grundlage in

die Fach- und Gebrauchsinformationen übernommen werden. Im wesentlichen werden bei dieser Analyse die genannten vier Studien zusammengefasst. Absolute Inzidenzen aus HERS I und II wurden einfach addiert, d.h. Ergebnisse aus einer randomisierten plazebokontrollierten Studie und einer offenen Beobachtungsstudie, Studien mit unterschiedlichen Mängeln, zusammengefasst; die absoluten Inzidenzen von WHI und WEST – Studien mit verschiedenen Endpunkten und sehr unterschiedlichen Kollektiven - wurden hinzuaddiert und schliesslich wurden noch die Inzidenzen aller Zielparameter mit gleicher Gewichtung addiert und bilanziert. Zum Teil wurden diese Summationen ergänzt durch Ergebnisse aus der EVTET-Studie, die wiederum ein ganz andere Zielsetzung hatte (15). In EVTET wurde plazebo-kontrolliert die bekannte Tatsache nachgewiesen, dass das Risiko für venöse Thrombosen für Frauen mit bereits anamnestischen Thrombosen unter einer HT erhöht wird. Es erscheint sehr fraglich, ob solche statistischen Manipulationen zu einer individuellen Entscheidungsfindung beitragen können.

2. Weitere (vorgeschlagene) Erläuterungen zu den Risikobewertungen

Im Zusammenhang mit den geplanten Änderungen hinsichtlich Kontraindikationen und Nebenwirkungen werden in den zum Teil relativ ausführlichen Textpassagen, die als "Core-SPC" in die Produktinformation für alle HT nach Vorgabe durch das BfArM übernommen werden sollen, die einzelnen Risiken erläutert, wobei auch noch weitere Studien genannt werden. Neben Brustkrebs betreffen diese "Ergänzungen zur Produktinformation" im wesentlichen den kardiovaskulären Bereich mit Ausführungen zu den Risiken von Venenthrombosen (VTE), Schlaganfall und koronarer Herzerkrankungen (KHK).

2.1 Risiko venöser Thromboembolien

Die vom BfArM für die **Risikobewertung der VTE** vorgeschlagenen Erläuterungen dürften zum grössten Teil schon in den Beipackzetteln der eingeführten HT enthalten sein – ausgehend von den drei gleichzeitig im Lancet 1996 publizierten epidemiologischen Studien (16, 17, 18) und ergänzt von späteren weiteren Beobachtungsstudien muss eine Risikoerhöhung von mindestens 1-2 zusätzlichen VTEs pro 10.000 Frauenjahre angenommen werden. Dabei ist immer noch unklar, inwieweit diese "spontanen" Thrombosen nicht letztlich durch individuelle Dispositionen bedingt sind. Ein diesbezüglicher Hinweis ergibt sich aus der WHI-Studie, wonach die Absolutzahlen der VTE um etwa eine Zehnerpotenz höher liegen – wie ausgeführt, wurde in der WHI ein Kollektiv mit zum grossen Teil bereits vorbestehendem kardiovaskulärem Risiko geprüft.

Künftig sollen für Angaben zum absoluten VTE-Risiko die Ergebnisse aus der WHI zugrunde gelegt werden. Dies ist nachvollziehbar, da für die Beipackzettel wohl nach dem "worst case" Prinzip vorgegangen werden sollte. Auch den Ausführungen des BfArM ist zuzustimmen, wonach eine Dosisabhängigkeit vermutet werden kann, oder auch eine Verringerung des Risikos unter transdermaler HT, aber bislang wegen zu kleiner Fallzahlen nicht nachgewiesen wurde. Offen ist derzeit auch noch die Frage des Gestageneffektes auf das VTE-Risiko unter HT.

2.2 Risiko von Insulten

Ein Nutzeffekt der HT war bereits in den neueren Auswertungen von Beobachtungsstudien in Frage gestellt worden, z.B. durch eine Analyse von 29 Studien der letzten 25 Jahre (19). Die nun vom BfArM herausgestellten Risiken beziehen sich im wesentlichen auf die Ergebnisse von WEST, die per se fraglich sind und das Hochrisikokollektiv nach Insult betreffen, sowie auf die Ergebnisse von WHI, d.h. wiederum aus einem Risikokollektiv.

Wünschenswert wäre, dass in Erläuterungen, die Arzt und Patientinnen erreichen, hervorgeht, auf Basis welcher (schwachen) Datenlage die ohne Zweifel notwendigen Informationen zustande kommen. Eine Risikoerhöhung bei prädisponierten Frauen erscheint auch nach experimentellen Befunden möglich, vermutlich vor allem betreffend ischämische Insulte. Vergessen vom BfArM wurde, dass es Hinweise auf Dosisabhängigkeit gibt (20, 21), und das Risiko möglicherweise durch Gestagenzusatz erhöht wird (20).

2.3 Risiko koronarer Herzerkrankungen

Ein möglicherweise erhöhtes Risiko von KHK wird vom BfArM im wesentlichen durch Ergebnisse aus HERS und WHI begründet und bezieht sich damit primär vor allem auf ältere Frauen mit bereits vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Risikofaktoren wie Adipositas, Hypertonie, Nikotinkonsum u.a.. Dies geht aus den vom BfArM vorgeschlagenen Erläuterungen nicht hervor. Richtigerweise wird herausgestellt, dass **erhöhte Risiken sowohl in HERS als auch WHI nur initial** gesehen wurden. Keine Erläuterungen findet man zur möglichen Dosisabhängigkeit, wie dies z.B. in Nurses Health Study nachgewiesen wurde (20), bzw. zu der für die geprüfte Altersgruppen (65 Jahre) nach heutigen Erkenntnissen zu hohen Dosierung. **Völlig fehlend sind auch Ausführungen zu möglichen Gestageneffekten mit entsprechenden Hinweisen auf eine Estrogenmonotherapie nach Hysterektomie, nachdem immer deutlicher wird, dass die negativen Effekte von Gestagenen bei der Hormonsubstitution bislang unterschätzt wurden (22, 23).**

Die Verallgemeinerung der aus HERS und WHI hochgerechneten Risiken wird begründet mit den negativen Ergebnisse der PHASE-Studie mit transdormaler HT (24), wobei allerdings der Hinweis erfolgt, dass die in dieser Studie beobachtete Risikoerhöhung nicht signifikant war. Bei der Bedeutung, die der Frage von möglichen Gruppeneffekten zukommt, hätte man auch die Mängel dieser Studie erwähnen müssen: Es wurden 134 Frauen mit KHK mit transdermale Estradiol 80 µg/die, sequentiell kombiniert mit 120 µg NETA/die (Kombi-Pflaster) plazebokontrolliert geprüft, wobei 40% v.a. wegen Blutungen im Mittel bereits nach 7 Monaten abbrechen. Abgesehen davon, dass die transdermale Estradioldosis für die geprüfte Altersgruppe (66 Jahre) viel zu hoch (adäquat 25 µg/die) und dazu passend die Gestagendosis zu niedrig ist, sind Fallzahlen wie etwa in HERS notwendig, um relevante Aussagen zu liefern.

Mit gleicher Berechtigung hätte man neben PHASE auch die WHISP-Studie erwähnen können, in der nach akutem Koronarsyndrom mit oralem Estradiol 1 mg/NETA 0.5 mg pro die behandelt wurde und innerhalb eines Jahres kein erhöhtes Risiko gesehen wurde (25). Auch hier ist die geprüfte Fallzahl von insgesamt 100 Patientinnen für relevante Aussagen zu gering. Selbst die Autoren der kürzlich publizierten ESPRIT-Studie (26) räumen ein, dass Ergebnisse aus ihrer Studie nur

mit Einschränkungen zu werten sind aufgrund zu geringer Fallzahlen, weshalb vermutlich auch Signifikanzen verfehlt wurden. **In der ESPRIT-Studie wurden immerhin 1.017 postmenopausale Patientinnen nach Infarkt plazebokontrolliert geprüft, mit dem Ergebnis, dass mit Estradiolvalerat 2 mg/die (ohne Gestagenzusatz!) die kardiale Mortalität um 67% gesenkt wird, umso stärker, je früher nach frischem Infarkt mit dem Estradiol begonnen wurde.**

Diese doch interessante Studie wird vom BfArM nicht erwähnt. **Keine Erwähnung findet auch, dass es über 1000 experimentelle Arbeiten und ca. 40 Fall/Kontroll- und Kohortenstudien sind, die auf einen primärpräventiven Effekt hinweisen.** Der Hinweis auf "Healthy/Selections- und andere Bias" in den letzteren "Beobachtungsstudien" ist bei dieser Menge von Daten kaum stichhaltig, zumal Risikoreduktionen auch nach entsprechenden Korrekturen nachgewiesen wurden. **So wird mit keinem Wort die Nurses Health Study erwähnt, eine Kohortenstudie, gestartet 1976 mit 121.700 Krankenschwestern, mit einem hohen Anteil von prä- bzw. perimenopausalen Frauen - alle seitdem regelmäßig durchgeführten Auswertungen zeigen eine Risikoreduktion für KHK, in der letzten Auswertung um 40% (20).** Die gleiche Studie wird andererseits vorrangig herangezogen, um relative Risiken wie Venenthrombosen oder Brustkrebs hochzurechnen bzw. hatte in den (Meta-)Analysen zur HT mit verschiedenen Zielsetzungen bislang das stärkste Gewicht.

Erwähnenswert wären auch die bahnbrechenden, über 20jährigen Arbeiten der Gruppe Clarkson gewesen, die Hinweise zur antiatherosklerotischen Wirkung von Estrogenen liefern, die am Menschen nicht gewonnen werden können (13). Danach erscheint eine **Primärprävention möglich, wenn früh nach der Menopause adäquat substituiert wird.** Bestätigt wird dies auch durch andere Studien, wie etwa eben auch durch die Nurses Health Study, in der ein hoher Anteil primär prä- und perimenopausaler Frauen schon früh substituiert wurden, oder durch Studien, die etwa randomisiert plazebokontrolliert mittels sonographischer Intima media Messungen bereits mit 1 mg Estradiol (allerdings ohne Gestagenzusatz) gleiche Hemmung der Atheroskleroseprogression wie mit Statinen nachweisen (27).

Man kann unmöglich die Ergebnisse aus diesem immensen Datenmaterial komplett vernachlässigen bzw. auf Basis von im wesentlichen nur zwei Studien völlig in Frage stellen. Dies beinhaltet nicht, dass derzeit eine HT empfohlen werden sollte, um eine Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen durchzuführen. **Jedoch sollten mit den neuen Auflagen, die Produktinformation durch allgemeine Erläuterungen zu ergänzen, den Ärzten und Patientinnen nicht Daten vorenthalten werden, die unseres Erachtens notwendig sind, um eine objektive individuelle Nutzen/Risiko-Abschätzung vorzunehmen.** Es kann nicht Sinn von Gebrauchsinformationen sein, dass nur potentielle Risiken einseitig herausgestellt werden. Auch sollte ersichtlich werden, dass Beipackzettel dazu dienen, über alle, auch seltene, nicht nur gesicherte, sondern auch potentielle, diskutierte Risiken zu informieren, und dass dies – letztlich auch aus forensischen Gründen – allgemein nach dem Prinzip des "Class-labelings" erfolgt. Im Falle der HT sollten jedoch alle Hinweise auf Gruppeneffekte im Konjunktiv erfolgen, da diese bislang durch einschlägige Studien nicht erwiesen sind.

Literatur

- 1) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Stufenplanschreiben vom 10.02.2003. Gesch.-Z. 7175-A 9543- 14602/03
- 2) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Stufenplanschreiben vom 31.05.1999. Gesch.-Z. 7-A 9543-25924/99
- 3) Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C et al. (1998) Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 280: 605-13
- 4) Beral V (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer). Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350: 1047-1059
- 5) Women's Health Initiative Writing Group (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 288: 321-333
- 6) Schneider HPG (2002) The view of the International Menopause Society on the Women's Health Initiative. Climacteric 5: 211-216
- 7) Grady D, Herrington D, Bittner R et al. (2002) Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). JAMA 288: 49
- 8) Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI (2001) A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med 345: 1243-1249
- 9) Beral V, Banks E, Reeves G (2002) Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. Lancet 360: 942-944
- 10) Kuhl H, Braendle W (Deutsche Menopause Gesellschaft) (2002) Stellungnahme zu den Ergebnissen der WHI-Studie. (Kommentar Breckwoldt M) Geburtsh Frauenheilk 62: 917-920
- 11) Neves-e-Castro M, Samsioe G, Dören M, Skouby SO (European Menopause Society) (2002) Results from WHI and HERS II – Implications for women and the prescriber of HRT. Maturitas 42: 255-258
- 12) Mueck AO, Wallwiener D (2002) Abbruch der Women's Health Initiative berechtigt – Begründung nur bedingt nachzuvollziehen. Geburtsh Frauenheilk 62: 914-916
- 13) Clarkson TB (2002) The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? Int J Fert 47: 61-68
- 14) Sarrel P. North American Menopause Society. 13th Annual Meeting, Chicago (USA), Oct. 3-5, 2002. Panel report and discussion.

- 15) Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickström E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy. Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled Estrogen in Venous Thromboembolism Trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000; 84: 961-967
- 16) Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet*. 1996;348:977-80.
- 17) Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet*. 1996;348:983-7.
- 18) Jick H, Derby LE, Wald Myers M, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet*. 1996;348:981-3.
- 19) Paganini-Hill A. Hormone replacement therapy and stroke: risk, protection or no effect? *Maturitas* 2001; 38: 243-261
- 20) Grodstein F, Manson JE, Colditz GA et al. (2000) A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-941
- 21) Lemaitre RN, Heckbert SR, Psaty BM, Smith NL, Kaplan RC, Longstreth WT. Hormone replacement therapy an associated risk of stroke in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1954-1960
- 22) Kuhl H. Die unterschätzte Bedeutung der Gestagene bei der Hormonsubstitution. *Frauenarzt* 2003; 44: 142-148
- 23) Mueck AO. Arteriosklerose und Hormonsubstitution. Nutzen oder Risiken. *Gynäkologe* 2002; 35: 965-974
- 24) Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM (2002) A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT Atherosclerosis Study. *Br J Obstet Gynaecol* 109: 1056-1062
- 25) Collins P, Stevenson JC (2002) The Women's Hormone Intervention Secondary Prevention (WHISP) Pilot Study. Vortrag anlässlich 10th World Congress on the Menopause, Berlin, 10. – 14. Juni 2002
- 26) ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001-2008
- 27) Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135; 939-953