

# Risikoreduktion einer Hormonersatzbehandlung (ERT/ HRT) Transdermale Östrogene und mikronisiertes Progesteron oral

Alexander Römmler

## Hormontherapie oder Substitution

Seit 40 Jahre liegen Erfahrungen mit einer Östrogentherapie bei menopausebedingten Defiziten vor (ERT= Estrogen Replacement Therapie; HRT = Hormone Replacement Therapie als Östrogen- und Gestagenkombination). Vorzugsweise wurden „natürliche“ Östrogene und synthetische Gestagene (Progestagene) jeweils oral verabreicht.

Von den natürlichen Östrogene sind nur Östradiolvalerat (der Ester wird intestinal und hepatisch abgespalten) und das mikronisierte 17-beta-Östradiol human-physiologisch, während es sich bei den konjugierten Östrogenen um Hormongemische tierischen bzw. pflanzlichen Ursprungs handelt. Von letzteren wird aus dem enthaltenen Östron und Östronsulfat ein Teil in humanes 17-beta-Östradiol metabolisiert, die restlichen Fremdstoffen bleiben mit größtenteils unbekanntem Wirkungen dem Organismus erhalten. Bei den verwendeten Progestagenen handelt es sich um artfremde Substanzen, die bezüglich ihrer Struktur und biologi-

schen Partialwirkungen nicht mit dem natürlichen Progesteron identisch sind.

Somit wird mit Recht die bisher übliche Vorgehensweise als „Hormontherapie“ bezeichnet, während mit einer „Substitution“ lediglich der Ausgleich eines Östrogen- und Progesterondefizits zur Wiederherstellung niedrig-normaler, physiologischer Zustände einer prämenopausalen Frau erreicht werden soll.

## Vorteile und Nachteile einer ERT/HRT: Das „Dilemma“

Ein menopausales Östrogendefizit ist mit zahlreichen ungünstigen Folgen für Morbidität und Mortalität verbunden. Ein Ausgleich deren Defizite bringt entsprechend vielfältige Verbesserungen sowohl für akute (klimakterische Beschwer-



den) als auch chronische Leiden und Erkrankungen (Postmenopause-Syndrom) (8).

Mit großer Enttäuschung wurden daher die Studiendaten zur bisherigen Vorgehensweise aufgenommen, die auch gesundheitliche Nachteile offenbarten. Hierbei sind nicht nur bestimmte erhöhte Ereignisraten bei Spätanwenderinnen mit schon fortgeschrittenen Grunderkrankungen gemeint, sondern die erhöhten Risiken bei offensichtlich alterstypisch gesunden Frauen bereits in den ersten Anwendungsjahren (10, 11, 12): Dazu gehören eine 2-3fach erhöhte Rate von Gallenblasenaffektionen sowie damit verbundener Operationen, ein 3-4fach erhöhtes Risiko venöser Thromboembolien, ein etwa 2fach erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und schließlich ein erhöhtes

Brustkrebsrisiko, das unter europäischen Verordnungsweisen mit 1,5-2fach unter einer ERT bzw. 2-3fach unter HRT anzusiedeln ist, ansteigend mit der Anwendungsdauer sowie Dosierung und ohne „Trost“ einer besseren Prognose (1).

Die Bewertung solcher Beobachtungen führte zu einer unergiebigsten Polarisierung. Die einen „verdammten“ eine ERT/HRT nach Abwägung der Vor- und Nachteile, die anderen meinen die bisherige Östrogen-therapie „verteidigen“ zu müssen, da die Nachteile lediglich Einzelfälle betreffen und angesichts der anderen Vorteile „zu akzeptieren“ seien. Beide Standpunkte erscheinen nicht angemessen und gehen am Kern des Problems, nämlich den möglichen Ursachen solcher Risiken, vorbei.

	<b>transdermale ERT</b> Risiko (RR; OR) Vertrauensbereich (CI 95%)	<b>orale ERT</b> Risiko (RR; OR) Vertrauensbereich (CI 95%)
1) Scarabin et al. 2003	0,9 (CI 0,5-1,6)	3,5 (CI 1,8-6,8)
2) Jick et al. 1996 : alle Dosen		3,6 (CI 1,6-7,8)
0,325 mg konj. Östrogene		2,1 (CI 0,4-11,1)
0,625 mg konj. Östrogene		3,3 (CI 1,4-7,8)
1,25 mg konj. Östrogene		6,9 (CI 1,5-33,0)
3) Miller et al. 2002		3,49 (CI 2,3-5,6)

RR/OR=Relatives Risiko gegenüber Nichtanwenderinnen; CI=Vertrauensbereich;

1: Fall-Kontrollstudie; Patientenalter 62 ±6,8 Jahre; 155 Fälle und 381 Kontrollen; mittlere Östrogen-Tagesdosis 50 mg (0,05 mg) transdermal, 1,5 mg oral.

2: Sammelstatistik zahlreicher Studien (Meta-Analyse), Patientenalter 50-74 Jahre; Risikoauflösung nach Östrogendosis.

3: Sammelstatistik zahlreicher Studien (Meta-Analyse), meist konjugierte Östrogene, Daten vom 1. Anwendungsjahr

**Tabelle 1:** Venöse Thromboembolien (Erstereignisse) unter alleiniger Östrogengabe (ERT). Im Risikovergleich: Vorteil einer transdermalen gegenüber einer oralen Darreichung (nach Römmler A, 2005)

## Auswege zur Risikoreduktion

### 1. Östrogene und Thrombose

Eine Fülle von Surrogatparametern zeigt, dass es die hepatische Belastung durch die in hoher Konzentration anflutenden oral verabreichten Östrogene ist, die für einen Großteil der Risiken verantwortlich ist. Dazu zählen die exzessiv erhöhten Östronspiegel im Blut beispielsweise mit seinen nachteiligen Auswirkungen auf die Brustdichte unter einer HRT (16), die meist ungünstigen Veränderungen zahlreicher Parameter des Gerinnungssystems, 2-3fache Anstiege des Angiotensinogens sowie des C-reaktiven Proteins als Einflussgrößen für Blutdruck sowie Entzündungsreaktionen am Gefäßendothel, ungünstige Erhöhungen gentoxischer Östro-

genmetabolite, Erhöhungen von Triglyzeriden und Transportproteinen sowie die Absenkung des IGF-1 als wichtigen Mitspieler bei der Muskel-Fettverteilung (3, 11, 12, 13).

*Resümee:* Es sind nicht „die Östrogene an sich“, sondern es ist das „orale Darreichungsprinzip“ mit seiner ersten Leberpassage, das in vielerlei Hinsicht risikobehaftet ist. Es stellt auch keine natürlichen, d.h. physiologischen Östrogenverhältnisse wieder her. Wird das Problem durch eine transdermale Darreichung umgangen, wird ein Großteil der hepatisch bedingten Östrogenrisiken vermeidbar sein.

Gerade an dem bedeutsamen klinischen Endpunkt „venöse Thromboembolien“ lässt sich der Einfluss allein schon der Darreichungsform belegen. In einer sorgfältig durchge-

ERT-Anwendung bis zu 5 Jahren	RR	95% CI	Statistik
Beral V et al. 2003 (4)			
Östrogene implantiert	1,65	1,26 – 2,16	p<0,0001
Tibolon	1,45	1,25 – 1,67	p<0,0001
Östrogene oral	1,32	1,21 – 1,45	p<0,0001
Östrogene transdermal	1,24	1,11 – 1,39	p<0,0001
Fornier et al. 2005 (6)			
Östrogene wenig oral, meist transdermal	1,2	0,8 – 1,7	n.s. (p= 0,14)

CI = Vertrauensbereich; n.s. = statistisch nicht signifikant

**Tabelle 2:** Alleinige Östrogenanwendung (ERT), nach Darreichungsart ausgewertet, Auswirkungen auf das relative Brustkrebsrisiko (RR) (nach Römmler A, 2005)

fürten und verifizierten Studie aus Frankreich, veröffentlicht im August 2003 in Lancet, wird der Unterschied – wohl-gemerkt bereits bei Erstereignissen – recht deutlich (14): Transdermale Östrogene erhöhen nicht mehr das Thrombo-serisiko (Tab. 1). Die weitere Analyse sowie der Vergleich mit Meta-Analysen zeigt ferner, dass der Zusatz eines Progesta-gens (HRT) an den absoluten und relativen Risikoverhält-nissen beider Darreichungsformen nichts verändert. Es sind also tatsächlich „die Östrogene“ und hierbei „ihre Darrei-chungsformen“, die das Risikoprofil bei venösen Thrombo-sen unter einer ERT/HRT wesentlich bestimmen.



ERT/HRT-Design	RR	95% CI adjustiert
ERT (11%) und HRT (89%)	0,98	0,65-1,48 n.s.
nur HRT davon Östrogene: – 83% transdermales Östrogen-Gel – 17% Östrogen-Pflaster, orale konjugierte Östrogene davon Gestagene: – 58% Progesteron – 10% Dydrogeston – 3% Medroxyprogesteronazetat (MPA) – restl. synthetische Gestagene	1,10	0,73-1,66 n.s.

*Design: prospektive Studie, 3175 Frauen (Alter MW 50,0 J.); mittlere Beobachtungszeit 9,3 Jahre  
ERT= Östrogen-Ersatztherapie; HRT= Östrogen-Gestagen-Ersatztherapie  
CI = Vertrauensbereich; n.s. = nicht signifikant gegenüber Nichthormon-Anwenderinnen*

**Tabelle 3:** Relatives Brustkrebsrisiko (RR) bei einer HRT vorwiegend aus transdermaletem Östrogen (über 83%) und natürlichem oralem Progesteron (de Lignieres et al. 2002) (nach Römmler A., 2005)

## 2. Brustkrebsrisiko

### a) Östrogeneinfluss

Von den geprüften Darreichungsformen der Östrogene (Implantat; orale Tibolonsubstanz mit östrogenen, androgenen und gestagenen Teilwirkung; orale Östrogene; transdermale Östrogene) hat die transdermale Anwendung – wenn überhaupt – das geringste Risiko, wie im direkten Vergleich sowohl die „Millionen-Frauen-Studie“ als auch die „französische E3N-EPEC-Kohortenstudie“ ergaben (Tab. 2).

Dass tendenziell überhaupt eine leichte Risikoerhöhung zu registrieren war, ist erklärungsbedürftig. Zum einen werden unter der transdermalen Östrogengabe – im Gegensatz zu den anderen Darreichungsformen – die postmenopausalen Eierstöcke nicht unterdrückt, sondern sie können sogar

zusätzlich wieder eine stärkere Eigenproduktion aufnehmen (12, 13). Das führt dann, ohne Anpassung der Dosis, zu einer höher als beabsichtigten Östrogenbelastung. Zum anderen könnte tatsächlich eine diskrete Risikosteigerung auch durch transdermale Östrogene vorliegen, weil Schutzfaktoren, wie beispielsweise das natürliche Progesteron, fehlen.

### b) Gestageneinfluss

Wie schon aus US-Studien bekannt, zeigt sich auch unter europäischen Verordnungsweisen einer ERT ein mäßiges, jedoch ein beträchtlich, erhöhtes Brustkrebsrisiko unter einer HRT, wenn also Progestagene (synthetische Gestagene) hinzugefügt werden (2, 4, 6, 7, 9, 15). Eine HRT verdoppelt es im Durchschnitt gegenüber Nichtanwenderinnen, ansteigend mit der Anwendungsdauer und sogar schon ab den ers-

ERT / HRT-Anwendungsart (Dauer 2,4 – 3,1 Jahre)	RR (95% CI) adjustiert	Signifikanz (ohne Hormone)
Schwache Östrogene: Östriol, vaginales Östradiol	0,7 (0,4 – 1,2)	n.s.
Östrogene allein: selten oral, <b>meist transdermal</b>	1,1 (0,8 – 1,6)	n.s.
Östradiol <b>transdermal</b>		
– <b>mit Progesteron</b> (natürliches, oral)	<b>0,9 (0,7 – 1,2)</b>	<b>n.s.</b>
– <b>mit Progestagenen</b> (synthetische, oral)	<b>1,4 (1,2 – 1,7)</b>	<b>p &lt; 0,001</b>
Östrogene <b>oral</b>		
– <b>mit Progestagenen</b> (oral)	<b>1,5 (1,1-1,9)</b>	<b>p &lt; 0,001</b>
– mit Progesteron	keine Daten*	

*Design: 54.548 postmenopausale Frauen, mittleres Alter 55,9±4,9 (40-66,1) J. mittlere Anwendungsdauer 2,8 ±1,9 (2,4- 3,1) Jahre; mittlere Beobachtungszeit 5,8 ± 2,4 (0,1-10,6) Jahre; 948 Brustkrebsfälle.*

*E3N: Etude epidemiologique des femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale; EPIC: European prospective investigation into cancer and nutrition; n.s. = nicht signifikant. \* nur vereinzelte Fälle*

**Tabelle 4:** Relatives Brustkrebsrisiko (RR) unter Beachtung der Darreichungsart der Östrogene und Art des Gestagens in der „E3N-EPIC-Kohorte“ (Fournier A et al. 2005) (nach Römmler a, 2005)

ten Anwendungsjahren (4, 6, 7, 9, 15). Damit muss leider die Hoffnung begraben werden, dass Progestagene einen natürlichen und risikoarmen Hormonersatz darstellen würden. Ebenso kann nicht mehr angenommen werden, eine solche orale HRT würde erst nach mehr als 5 Jahren zu erhöhten Brustkrebsrisiken führen.

Zwei französischen Studien untersuchten das Brustkrebsrisiko unter Bevorzugung des natürlichen Progesterons (5, 6). Auch wenn die Kohorte von de Lignieres und Mitarbeitern noch ein gewisses Mischkollektiv zusammenfasst, ist der Trend schon eindeutig: Gruppen mit überwiegend transdermaler Östrogendarreichung und natürlichem Progesteron lassen kein erhöhtes Brustkrebsrisiko mehr erkennen (Tab. 3). Noch deutlicher wird die Aufschlüsselung von Fournier und seinen Mitarbeitern (Tab. 4): Kaum auf die Brust wirkende schwache Östrogene (Östriol; niedrig dosiert vaginal angewendetes Östradiol) ließen, genauso wie nur transdermal dargereichtes Östradiol, keine Risikosteigerung erkennen. Würden den Östrogenen – egal ob transdermal oder oral – nun synthetische Gestagene (Progestagene) zugesetzt, kam es zur „Explosion“ des Brustkrebsrisikos auf einen Wert, der für eine so kurze Anwendungsdauer nach bisheriger Kenntnis auch zu erwarten war. Die weitere Aufschlüsselung nach der Anwendungsdauer (hier nicht dargestellt) bestätigt ferner den ansteigenden Verlauf. Wird dagegen natürliches Progesteron eingesetzt, ist auch im Trend keine Risikosteigerung mehr erkennbar, Progesteron schützt bei einer HRT, sowohl kurz- wie auch langfristig.

Die US-amerikanischen sowie europäischen Studien zur ERT/HRT zeigen einhellig, dass es viele der Progestagene in den eingesetzten Dosierungen sind, die das Brustkrebsrisiko besonders häufig erhöhen können. Auch hier bietet sich ein Ausweg an: Statt synthetischer, d.h. körperfremder Substanzen besser das natürliche Progesteron bevorzugen. In der Postmenopause also statt Pharmakotherapie besser die natürliche Substitution wählen (17). Die Evolution hat mit dieser Substanz offensichtlich einen Risikoausgleich geschaffen, um die potenziell karzinomfördernden Brustbelastungen durch Östrogene, wie sie besonders zyklisch als auch in Schwangerschaften auftreten, wieder auszugleichen (11, 12).

**Zusammenfassung:** *Die orale Hormonersatzbehandlung (ERT/HRT) ist auch unter europäischen Verordnungsweisen risikobehaftet. Mitbedingt durch die hepatischen Belastungen oraler Östrogene ist das relative venöse Thrombose-Risiko im ersten Anwendungsjahr um das 3-4fache erhöht, sowohl bei Erst- als auch Zweitereignissen. Innerhalb von fünf Jahren steigen Komplikationen der Gallenwege um das 2,5fache an, das relative Brustkrebsrisiko etwa um das 1,3-1,5fache. Der Zusatz von Progestagenen kann von Anfang an das Brustkrebsrisiko beträchtlich erhöhen, innerhalb von fünf Jahren werden in Europa relative Risiken von 1,5-2,5 beobachtet. Wege zur Risikoreduktion sind gefordert.*

*Bereits die transdermale Darreichung von Östrogenen lässt kein signifikant erhöhtes Thromboserisiko mehr erkennen, sowohl bei Erst- als auch Zweitereignissen. Der Zusatz des natürlichen Progesterons (mikronisiert, oral) über zumindest 25 Tage pro Monat hat in zwei französischen Studien bei Beobachtungszeiträumen bis zu zehn Jahren kein erhöhtes Brustkrebsrisiko mehr erkennen lassen (RR 0,9 bzw. 1,1). Die annähernde Wiederherstellung physiologischer Verhältnisse bei Östrogenen und Progesteron zur Behandlung menopausebedingter Defizite lässt ein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis als bisher erwarten.*

Quellen: [www.anti-aging-professionals.com/quellen010210.pdf](http://www.anti-aging-professionals.com/quellen010210.pdf)

**Privatdozent Dr. med. Alexander Römmler**

Ist gynäkologischer Endokrinologe und Mitbegründer des Hormonzentrums München. Fachliche Schwerpunkte der letzten 10 Jahre sind die Präventionsmedizin und Endokrinologie von Alterserkrankungen. Er ist Mitbegründer und Präsident der Deutschen Gesellschaft für Anti-Aging Medizin e.V. (GSAAM).



„Ich gebe meinem Körper was ihm fehlt.  
Und es geht mir gut.“



**gynokadin<sup>®</sup> DOSIERGEL**  
natürlich. transdermal. individuell.



**Gynokadin<sup>®</sup> Gel, Gynokadin<sup>®</sup> Dosiergel**

Wirkstoff: Estradiol. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 g Gynokadin Gel/Dosiergel enthält 0,62 mg Estradiol-Hemihydrat (entspr. 0,6 mg Estradiol). Sonstige Bestandteile: Carbomer, Ethanol, 2,2',2''-Nitrilotriethanol, gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Beschwerden bei nachlassender Estradiolproduktion der Eierstöcke in und nach den Wechseljahren bzw. nach Ovariectomie (klimakterisches Syndrom), oestrogenmangelbedingte Rückbildungserscheinungen an den Ham- und Geschlechtsorganen. (Hinweis: Die Anwendung dieses Arzneimittels ohne regelmäßigen Zusatz von Gestagenen darf nur bei hysterektomierten Frauen erfolgen.) **Gegenanzeigen:** Keine Anwendung bei: bestehendem oder früherem Brustkrebs bzw. entsprechendem Verdacht, estrogenabhängigem malignen Tumor bzw. entsprechendem Verdacht (v. a. Endometriumkarzinom), früheren idiopathischen oder bestehenden venösen thromboembolischen Erkrankungen (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie), bestehenden oder erst kurze Zeit zurückliegenden arteriellen thromboembolischen Erkrankungen (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt), nicht abgeklärten vaginalen Blutungen, unbehalteter Endometriumhyperplasie, akuter Lebererkrankung oder zurückliegender Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben, Porphyrie, bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem Hilfsstoff. **Anwendung unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung bei:** Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten 1. Grades, Thromboembolien in der Anamnese oder entsprechende Risikofaktoren, Systemischem Lupus erythematoses (SLE), Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose, Hypertonie, Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom), Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße, Cholelithiasis, Migräne oder (schweren) Kopfschmerzen, Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte, Epilepsie, Asthma, Otosklerose, bestehenden oder vorausgegangenen Thrombophlebitiden, Sichelzellenanämie, Herzinsuffizienz, Nierenfunktionsstörungen, Gallenwegserkrankungen, Ödemen, Durchblutungsstörungen, Tetanie sowie Multipler Sklerose. **Gründe für sofortigen Therapieabbruch:** Auftreten einer Kontraindikation sowie Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion, klinisch relevante Erhöhung des Blutdrucks, neues Auftreten migräneartiger Kopfschmerzen, Schwangerschaft, Anzeichen von Venenentzündungen, stärkere Zunahme des Körpergewichts sowie plötzliche Hör- und Sehstörungen. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich: vorübergehende lokale Hautreizungen (Juckreiz, Hautrötung, Hautausschlag), Ödeme, Brustspannen, Fluor vaginalis sowie Gewichtszunahme durch vermehrte extrazelluläre Wassereinlagerung bis hin zu Ödembildung (vorübergehend oder als Zeichen einer Überdosierung), Brustkrebs. **Selten:** migräneartige Kopfschmerzen, Magen-Darmbeschwerden wie Übelkeit und Blähungen, Mastopathie, estrogenabhängige gutartige und bösartige Tumoren wie v. a. Endometriumkarzinom, Herzinfarkt, Schlaganfall, venöse thromboembolische Ereignisse, v. a. Thrombosen der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen sowie Lungenembolien (VTE), Erkrankungen der Gallenblase, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura. **Sehr selten:** Verschlimmerung oder Entzündung von Krampfadern, Blutdruckanstieg, Kontaktlinsenunverträglichkeit, Cholestase. Erhöhtes Risiko für Cholelithiasis und Leberfunktionsstörungen.

**Darreichungsformen und Packungsgrößen:** Gynokadin Gel: OP mit 80 g Gel (N2), OP mit 240 g Gel (N 3); Gynokadin Dosiergel: OP mit 80 g Gel (N2), OP mit 240 g Gel (N3). Stand: November 2003

 **DR. KADE/BESINS Pharma GmbH, Berlin**