



Dr. Kade/Besins

## Neuorientierung bei der Hormonsubstitution

# Mit transdermalem Estrogen Risiken senken

Bei individuellen Gesundheitsrisiken muss darauf geachtet werden, dass eine notwendige Hormonsubstitution möglichst risikoarm ist. Aktuelle Studien zeigen, dass die transdermale Zufuhr von Estrogenen bei Frauen mit Thrombophilie und/oder Übergewicht hinsichtlich des Thromboserisikos sicherer ist als die orale Gabe. Für natürliches Progesteron gilt, dass es zusammen mit einer überwiegend transdermalen Estrogensubstitution im Vergleich zu synthetischen Gestagenen das Brustkrebsrisiko nicht erhöht, selbst wenn über einen Zeitraum von rund fünf Jahren substituiert wird.

Die Sicherheit der Hormonersatztherapie ist nicht nur bei Risikopatientinnen wichtig, betonte Priv.-Doz. Dr. Alexander Römmler\*, München. Einige Risiken sind durchaus vermeidbar: Allein durch die Kombination der natürlichen Sexualsteroiden Estradiol und Progesteron sinkt die Wahrscheinlichkeit für venöse Thrombosen. Unter einer überwiegend oralen Hormonsubstitution mit Estrogenen und Gestagenen steigt das Grundrisiko (im Falle einer Kombination mit Norpregnanen) auf das Drei- bis Vierfache, was beim Einsatz von transdermalem Estrogen allein nicht der Fall ist (OR 0,9). Die Kombination mit natürlichem Progesteron (OR 0,4) scheint dabei zusätzlich Sicherheit zu bieten, wie Römmler anhand der neuen Daten der ESTHER-Studie aufzeigte.

### Transdermale Zufuhr risikoärmer

Übergewichtige Frauen profitieren besonders von der transdermalen Applikation, betonte Prof. Heinz-Günther Bohnet, Hamburg: Bei einem Body-Mass-Index (BMI) von 25–30 kg/m<sup>2</sup> ist das Grundrisiko (Odds Ratio, OR) für venöse Thrombosen deutlich erhöht (OR 2,7) und steigert sich unter oralen Estrogenen dann auf das Dreifache (OR 10,2), wogegen die transdermale Zufuhr dasselbe Risiko trägt wie keine Hormongabe (OR 2,9). Noch deutlicher wird dies bei den adipösen Patientinnen: Hier lassen orale Estrogene gegenüber keiner Anwendung einer HRT das Risiko auf das Fünffache (OR 20,6) ansteigen, bei transdermalen Gabe erhöht es sich da-

gegen nur unwesentlich (OR 5,4 versus 4,0 ohne Hormongabe).

Insgesamt sei die transdermale Anwendung von Estrogenen (wie Gynokadin® Dosiergel) bei Patientinnen ohne Thrombophilie sehr wahrscheinlich nicht mit einem erhöhten Thromboembolierisiko verbunden, erläuterte Bohnet. Bei Vorliegen einer Thrombophilie führt die transdermale Estrogensubstitution zu keiner zusätzlichen Steigerung des Risikos.

\* Symposium „Neuorientierung bei der Hormonersatztherapie: Transdermales Östrogen und natürliches Progesteron vorteilhafter“ im Rahmen der 6. Konferenz der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Anti Aging Medizin am 19. Mai 2006 in Düsseldorf; Veranstalter: Dr. Kade/Besins Pharma GmbH, Berlin

Nach Scarabin, 11th World Congress on the Menopause, 21.10.2005, Buenos Aires

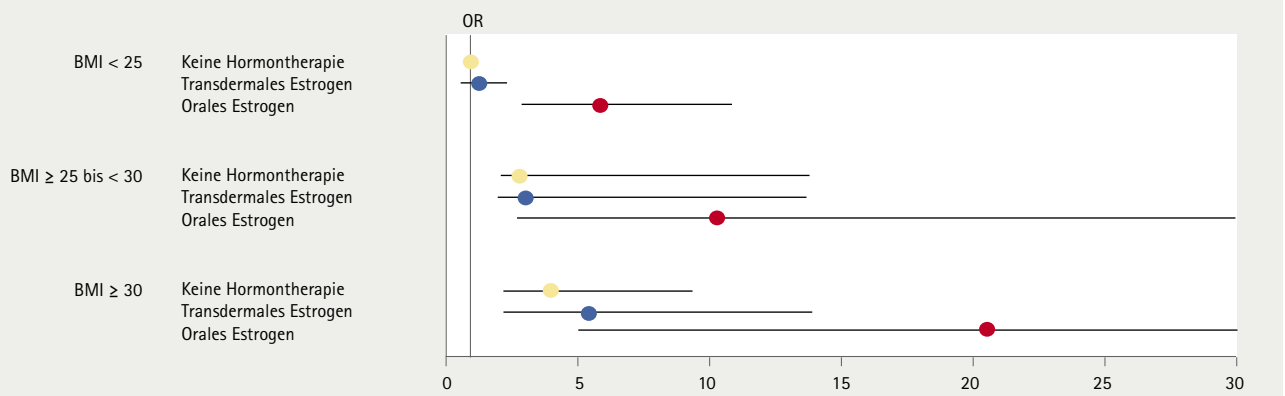


Abb. 1: Risiko für venöse Thrombosen bei Übergewicht und Adipositas unter Estrogensubstitution.

Auf den Kombinationspartner achten

# Natürliches Progesteron wirkt mammaprotektiv

Als „epochale Erkenntnis“ im Zusammenhang mit dem Brustkrebsrisiko wertete Priv.-Doz. Dr. Alexander Römmler die Ergebnisse der großen Studien, nach denen Gestagene offenbar nicht mammaprotektiv zu wirken scheinen. Die Frage liegt nahe, ob dabei ein Unterschied zwischen synthetischen und natürlichen Gestagenen besteht.

Für Römmler gibt es hier keinen Zweifel. Er schreibt dem physiologischen Progesteron eine besondere Schutzfunktion zu. Seine Begründung: Das Brustkrebsrisiko einer Frau sinkt mit der steigenden Zahl von Schwangerschaften, in deren Verlauf bekanntlich zunehmend hohe Konzentrationen an Progesteron in Blut und Gewebe auftreten. Eine Lutealinsuffizienz dagegen ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für prämenopausale Mammakarzinome.

Seit kurzem werden diese Überlegungen gestützt durch die Ergebnisse einer großen französischen Kohortenstudie, in der sich mikronisiertes Progesteron (Utrogest®) im Vergleich mit synthetischen Gestagenen beim Brustkrebsrisiko als vorteilhafter erwiesen hat. Bereits in der Zwischenanalyse nach im Mittel 3,3 Jahren Hormonsubstitution war das Brustkrebsrisiko in der Gruppe von Frauen nicht angestiegen, die Estrogene in Kombination mit Progesteron

angewandt hatten. Die jüngste Auswertung umfasst nahezu 70 000 Frauen, eine Beobachtungszeit von inzwischen 7,7 Jahren, 1896 Brustkrebsfälle und eine mittlere Dauer der Hormonanwendung von 5,5 Jahren. Hier bestätigten sich die Unterschiede, wie Bohnet darlegte: Kein Anstieg des Brustkrebsrisikos (RR 1,0) in der Gruppe mit Progesteron als Kombinationspartner des meist transdermal applizierten Estrogens, dagegen eine signifikante Risikozunahme (RR 1,8) bei Kombination mit synthetischen Gestagenen.

## Fazit der Experten

- Eine Hormonsubstitution ist nicht völlig ohne Risiken. Diese lassen sich jedoch kalkulieren und minimieren.
- Transdermale Estrogene sind sicherer als die orale Zufuhr.
- Das Brustkrebsrisiko insgesamt ist unter einer kombinierten Therapie erhöht, aber nicht alle Formen der Kombinationstherapie weisen das gleiche Risiko auf.

## Nachgefragt

**?** Warum kann Progesteron bei der Hormonsubstitution nicht transdermal appliziert werden?

**Prof. Dr. Heinz-Günther Bohnet:** Über die Haut sind keine ausreichenden Blutspiegel zu erreichen, weil Progesteron schlecht absorbiert wird. Mit den maximal zu erzielenden Serumspiegeln von 1-3 ng/ml ist aber kein ausreichender Endometriumschutz gegeben.



**Priv.-Doz. Dr. Alexander Römmler:** Bei der transdermalen Applikation würden zudem Effekte fehlen, die wir in der Praxis durchaus schätzen. So ist die angstlösende und auch eine schlaffördernde Wirkung des Progesterons abhängig von der Metabolisierung in der Leber. Das Gleiche gilt für die übrigen positiven Wirkungen auf das zentrale Nervensystem. Hinzu kommen die Ergebnisse der französischen Studien, die einen Schutzeffekt von mikronisiertem Progesteron hinsichtlich Brustkrebs nahe legen, wenn mit Östrogenen substituiert wird. Für solche mammaprotektiven Effekte sowie für die ZNS-Wirkungen spielt es auch keine Rolle, ob die Frau hysterektomiert ist. Daher setzen wir das physiologische Progesteron – im Gegensatz zu Progesteronen – auch bei diesen Frauen im Rahmen einer ERT/HRT ein.



- Synthetische Gestagene haben den größten negativen Einfluss, unabhängig vom Applikationsweg der Estrogene, vom Gestagentyp und relativ unabhängig von der Dauer der Einnahme.
- Transdermales Estradiol und mikronisiertes Progesteron erscheinen sicherer als orale Estrogene und synthetische Gestagene.

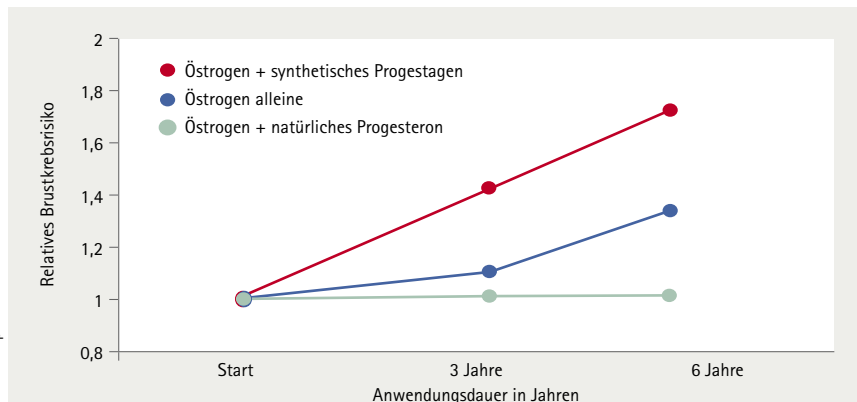


Abb. 2: Relatives Brustkrebsrisiko unter verschiedenen Hormontherapievarianten.

## Impressum

Kongress Report aktuell Nr. 837

Berichterstattung: Dr. Renate Leinmüller  
Redaktion: Dr. Melanie Leshel  
Layout/Herstellung: Martin Lipah

Leitung Medical Communication:  
Ulrich Huber (verantwortlich)

Mit freundlicher Unterstützung der  
Dr. Kade/Besins Pharma GmbH

©Urban & Vogel GmbH,  
München, Juni 2006