

Progesteron: Genitale und extragenitale Wirkungen

Alexander Römmler, Josefine Römmler

Schlüsselwörter

Gestagene, Progesteron, Hormonersatz, Brustkrebs, systemische Wirkungen

Zusammenfassung

Die Progesteronsubstitution im Alter stellt im Genitalbereich einen gewissen Karzinomschutz dar. Auch extragenital werden immer mehr gesundheitsfördernde Wirkungen erkannt, die vor allem das Nervensystem, kardiovaskuläre Endothelprotektion und den Knochen betreffen. Damit rückt Progesteron als mögliche hormonelle und nebenwirkungsarme Präventionsmaßnahme im Alter zunehmend in den Blickpunkt der Medizin.

Das Steroidhormon Progesteron ist vorwiegend als Leithormon des ovulatorischen Zyklus einer Frau bekannt. Zugleich ist es der wichtigste hormonelle Schutzfaktor vor einem Endometriumkarzinom [4,61]. Ob es auch auf die Brustdrüse karzinomprotektiv wirkt, wird kontrovers diskutiert. Die vorherrschende skeptische Meinung stützt sich auf Studiendaten zur herkömmlichen Hormonersatztherapie mit Östrogen und „Gestagen“ (HRT), die meist eine höhere Brustkrebsrate haben erkennen lassen [48]. Demnach wird nur dann ein Gestagen zum Östrogen hinzugegeben, wenn noch ein Uterus vorhanden und daher ein Endometriumschutz erforderlich ist [50]. Andere weisen aber auf Risikounterschiede hin, die bei einer HRT zwischen einem synthetischen Gestagenderivat und dem natürlichen Progesteron bestehen können. Letzterem ist eine Frau in der Geschlechtsreife langjährig ohne erkennbare Nachteile ausgesetzt. Progesteron wäre dann am

Brustgewebe nicht nachteilig und könnte sogar karzinomprotektiv sein, abgesehen von seinen extragenitalen Wirkungen, die gesundheitlich vorteilhaft eingeschätzt werden [52,53].

Biphasisches Wirkungsprofil von Progesteron

Durch Östrogene proliferiert das Endometrium in der Follikelphase. Unter dem Einfluss von Progesteron kommt es in der Lutealphase zu einer zur sekretorischen Transformation, d.h. die glandulären Zellen reifen aus. Zum anderen wird die weitere östrogenstimulierte Zellproliferation gestoppt, indem mitotische Teilungen bereits in der späten G1-Phase des nachfolgenden Zellzyklus arretiert werden [8]. Dieser Doppelleffekt am Endometrium ist auch am glandulären Mammaepithel beobachtet worden und führte zum Modell eines „biphasischen“ Progesteroneffekts [20,39]. Progesteron sei demnach nicht per se proliferativ oder antiproliferativ. Es entwickelt vielmehr anfangs stimulierende und dann bei fortdauernder Einwirkung inhibierende Einflüsse auf östrogenstimulierte Zellreifung und Teilung, deren molekulare und genetische Mechanismen intensiv erarbeitet werden [17,18,20,27,31]. Der initiale Stimulus des Progesterons lässt den Zellzyklus somit vollenden, macht das Gewebe voluminöser sowie dichter und fördert Nidation bzw. Laktation. Erst der kontinuierliche Progesteroneinfluss wirkt dann antiproliferativ zur Östrogenwirkung und mag zu einer Karzinomprotektion beitragen [1,7,14,20,

63]. So ist auch klinisch immer wieder bestätigt, dass die Inzidenz benigner und maligner Pathologien drastisch ansteigt, wenn Endometrium oder Mammagewebe lediglich einem Östrogen- aber insuffizienten Progesteronspiegel ausgesetzt sind. Am Mammagewebe kann ein solches Risiko nur durch das natürliche Progesteron in ausreichender Dosis und Wirkdauer, aber nicht durch die Mehrzahl der synthetischen Gestagenderivate ausgeglichen werden [3,15,16,28,36,62].

Progesteron und Gestagene wirken unterschiedlich

Mit dem Oberbegriff „Gestagen“ sind sowohl das physiologische Progesteron als auch die synthetischen, d.h. unphysiologischen Steroidderivate bzw. Pharmaka mit gestagener Wirkung (Progestagen) zusammengefasst. Beide Stoffklassen können erhebliche Unterschiede in ihren Wirkspektren aufweisen, sie sind also nicht identisch:

- Am **Endometrium** ähneln sich ihre Wirkungen am ehesten, indem sie unter einer üblichen therapeutischen Dosierung und Anwendungsdauer gleichermaßen antiproliferativ und damit karzinomprotektiv sind [4,61]. Die meisten Progestagene – nicht aber Progesteron – sind wegen ihres antiovulatorischen und antigonadotropen Effekts (dosisabhängig) als kontrazeptive Substanz sowie als Therapeutikum bei hormonellen Blutungsstörungen oder wegen beispielsweise antiandrogener

Tab. 1 Studien zum Einfluss alleiniger Östrogengabe zur HRT auf das Brustkrebsrisiko.

Studien mit Mono-Arm Östrogene (konjugierte Östrogene, Östradiol)	Relatives Risiko*, adjustiert mit 95% Vertrauensbereich
(A) Kontrollierte, randomisierte, verblindete Studien	
WHI Monoarm CEE (USA)	adjustiert ohne „gap-time“
■ Subgruppe ohne vorherige HRT	0,65 (0,46–0,92) [47, 57]
■ Subgruppe mit vorherige HRT	1,02 (0,70–1,50) [47, 57]
(B) Beobachtungsstudien	
Million Women Study, Großbritannien	1,30 (1,21–1,40) [3]
E3N-Kohorte, Frankreich	1,29 (1,02–1,65) [16]
MARIE-Studie, Deutschland	1,15 (0,99–1,34) [13]
Opatrny et al., Großbritannien	1,02 (0,98–1,07) [42]
(C) WHI-Studie neu ausgewertet	
„gap-time“ unter 5 Jahre	adjustiert inkl. „gap-time“
■ Subgruppe ohne vorherige HRT	1,12 (0,39–3,21) [47]
■ Subgruppe mit vorherige HRT	1,00 (0,66–1,51) [47]
„gap-time“ über 5 Jahre	
■ Subgruppe ohne vorherige HRT	0,58 (0,36–0,93) [47]
■ Subgruppe mit vorherige HRT	0,77 (0,33–1,80) [47]

* Relatives Risiko RR oder Hazard Ratio HR; WHI = Women Health Initiative Study; HRT = Hormon-Ersatz-Therapie; CEE konjugierte equine Östrogene

„Gap-time“

Darunter versteht man die Zeitspanne (Jahre) zwischen Eintritt der Menopause und dem ersten Beginn einer ERT/HRT.

Gap-time und Brustkrebsrisiko

Die WHI-Arbeitsgruppe versuchte selber, dieses unplausible Paradox aufzulösen [46,47]. In einer Reanalyse wurde die Adjustierung der Studienergebnisse um die „gap-time“ (s. Kasten) erweitert. Während üblicherweise die meisten behandelten Frauen (75–85%) in den ersten 5 Jahren nach der Menopause mit der Hormontherapie beginnen, traf dies im WHI-Monoarm nur für ca. 10% der Frauen zu, was also eine Besonderheit darstellt; die überwiegende Mehrzahl hatte eine erhebliche gap-time von etwa 10–25 Jahren. Dies mag bedeutsam sein, da nach einer solch langen Zeit die Drüseninvolution des Mammagewebes fortgeschritten sein kann und dann die residuale Brustdrüse anders oder kaum noch auf stimulierende Hormone reagieren könnte. Unter Beachtung der gap-time war nun kaum noch ein Risikounterschied beim Brustkrebs zwischen WHI-Monoarm und größeren Beobachtungsstudien erkennbar (➔ Tab. 1, C). Auch für die kombinierte Hormongabe (HRT) konnte ein Einfluss der gap-time belegt werden [46]. Der übliche frühe Beginn einer ERT/HRT innerhalb von 5 Jahren nach der Menopause hat also ein höheres Brustkrebsrisiko als ein späterer Beginn.

Fazit: Gemischtes Nutzen-Risiko-Profil der HRT

Somit bleibt für die herkömmliche postmenopausale Hormonersatztherapie ein gemischtes Nutzen-Risiko-Profil bestehen [48]:

- Eine Monoöstrogengabe in der üblichen frühen bis zumindest mittleren Postmenopause schützt nicht vor

Partialeffekte klinisch weit verbreitet und hilfreich.

- Am **Brustepithel** scheint das physiologische Progesteron die Brustkrebsrate nicht zu erhöhen. Dies legen langjährige klinische Erfahrungen bei Frauen in der Geschlechtsreife und Schwangerschaft sowie Studienauswertungen mit Progesteron zur postmenopausalen Hormonersatztherapie (HRT) nahe [7,11,16,42]. Diese wichtige Aussage für das Kollektiv einer HRT mit natürlicher Progesteronkomponente muss jedoch durch größere Untersuchungszahlen und Anwendungsjahre abgesichert werden.

Dagegen sind die meisten Progestagene nicht karzinomprotektiv, sie steigern sogar noch das Brustkrebsrisiko bei einer herkömmlichen HRT zeitabhängig und signifikant [3, 13, 54]. Da die gestagene Substanzen sowie deren Dosis, Darreichung und Anwendungsdauer bei einer HRT erheblich variieren können, werden auch Unterschiede bei Histologie, Rezeptorprofil und duktaler bzw. lobulärer Lokalisation der Tumore zu beobachten sein [13, 16].

Die offensichtlich konträren Schutzeffekte vieler Progestagene an der Brustdrüse im Vergleich zum natürlichen Progesteron gegenüber dem gleichermaßen karzinomprotektiven Schutz am Endometrium können als bedeutsame neue Erkenntnis eingestuft werden.

Alleinige Östrogene (ERT) schützen nicht vor Brustkrebs

Fast alle größeren Beobachtungsstudien zur postmenopausalen Monotherapie mit Östrogen lassen dosis- und zeitabhängig eine leichte Risikozunahme bei der Brustkrebsinzidenz erkennen, die aber nicht immer Signifikanzniveau erreicht (➔ Tab. 1, B). Überraschenderweise ergab sich aber in einer Subgruppenanalyse (ohne bzw. mit vorheriger ERT) im Monoarm der Women-Health-Initiative-Studie (WHI) eine signifikante Risikoreduktion [47, 57] (➔ Tab. 1, A). Diese Beobachtung ist bedeutsam, weil es sich hierbei um die bisher einzige placebokontrollierte ERT-Studie handelt.

Brustkrebs, genauso wie sie nicht vor einem Endometriumkarzinom bewahrt.

- Ein möglicher proliferativer und damit karzinomsteigernder Effekt von Östrogen am Endometrium und der Brustdrüse kann durch gleichzeitige Gabe von „Gestagenen“ nur am Endometrium antagonisiert werden. An der Brustdrüse gelingt dies offensichtlich nur mit dem Progesteron – zumindest für belegte 7–10 Jahre Beobachtungszeit; es neutralisiert den stimulierenden Östrogeneffekt und steigert kaum bzw. nicht das Brustkrebsrisiko (➔ **Tab. 2**).
- Weitere mögliche ERT-/HRT-Risiken wie Thromboembolien, Schlaganfall und Komplikationen im Bereich der Gallenwege [21, 35, 48] sind vorwiegend mit hepatischen Belastungen von oral dargereichten Östrogenen assoziiert [33, 51–53]. Werden die Östrogene transdermal appliziert, können solche Risiken weitgehend vermieden werden. Zum erhöhten Ovarialkarzinomrisiko scheint wie auch beim Brustkrebs eher die synthetische Progestagenkomponente beizutragen [5, 24, 48, 65].

Extragenitale Aspekte

Schon lange sind zahlreiche genitale und extragenitale Wirkungen des Progesterons etabliert [52, 53]. Zu Ersteren gehören der Proliferationsstopp am Endometrium, die sekretorische Transformation an Endometrium und Brustdrüse sowie die Mukusverdichtung an der Zervix uteri. Von den extragenitalen Effekten sind der positive thermogenetische Effekt sowie die Stimmungsveränderungen hin zur Beruhigung, Entspannung und Angstlösung allgemein bekannt. Gerade bei Angststörungen und Panikattacken kann Progesteron hilfreich sein (off-label).

Erst in den letzten Jahren wurde tierexperimentell, histologisch und molekularbiologisch belegt, dass Progesteron nicht nur ein Sexualhormon ist. Es hat

Tab. 2 Für Europa repräsentative Übersicht* über mögliche Brustkrebsrisiken unter östrogenen Monotherapie sowie in Kombination mit diversen Gestagenen (nach [16]).

Hormonanwendungsart ERT/HRT	RR	Vertrauensbereich 95%, adjustiert
Östrogen allein	1,29	1,02–1,65 p < 0,001
Östrogen mit Progesteron	1,00	0,83–1,22 n. s.
Östrogen mit Dydrogeston	1,16	0,94–1,43 n. s.
Östrogen mit Progestagen	1,69	1,50–1,91 p < 0,001

* 80 377 postmenopausale Frauen; mittleres Alter 52,4 Jahre bei Beginn einer ERT/HRT; mittlere Anwendungsdauer 7 Jahre; mittlere Beobachtungszeit 8,1 Jahre (E3N-Kohorte). ERT = Estrogen-Replacement-Therapie; HRT = Hormon(Estrogen + Gestagen)-Replacement-Therapie; RR = relatives Risiko; n. s. = nicht signifikant

wie Östrogene und Androgene vielfältige systemische Auswirkungen und kann damit wichtige Beiträge zur Gesunderhaltung und Prävention im Alter liefern. Hierzu bedarf es aber noch weiterer klinischer Endpunktstudien am Menschen.

- **Gefäßendothelien:** Progesteron, nicht aber viele der Progestagene, verbessert mehrere endotheliale Gefäßfunktionen [22, 23, 38, 43, 58]. Es stimuliert bereits kurzfristig das endotheliale NO-System, wodurch unter Belastungen eine stärkere Gefäßdilatation ermöglicht wird sowie spastische Gefäßreize antagonisiert werden können. Ferner greift es schon früh beim Entstehen einer Arteriosklerose schützend ein, indem es Leukozytenadhäsionen an Endothelzellen über das VCAM-1-System vermindert sowie das Lipidprofil verbessert.
- **Aldosteronantagonist:** Progesteron vermittelt günstige Einflüsse auf einen klimakterisch-labilen Bluthochdruck und Ödemeigungen, möglicherweise durch seine belegte Eigenschaft als Antagonist des Aldosterons [41, 49].
- **Knochensystem:** Progesteron stimuliert unabhängig vom Östrogen die Osteoblastenaktivität [34, 44, 45, 56]. Stammzellen werden altersunabhängig zur Proliferation und Differenzierung angeregt, was faszinierende Perspektiven einer Präventionsmedizin im Alter eröffnet.
- **Neuroregeneration:** Progesteron und seine Metabolite wirken modulierend

und damit funktionell auf Emotionen und Affekte ein, was vorwiegend über Ionenkanäle wie das GABAa-System vermittelt wird. Darüber hinaus hat es wie andere Neurosteroiden erheblichen Einfluss auf strukturelle Veränderungen des Nervensystems, indem die neuronale Plastizität mit Auswirkungen auf neuronale Protektion, Myelinisierung, Regeneration und Neurogenese gesteigert wird [19, 26, 29, 32, 40, 55, 56, 64]. Dass sich auch ein gealtertes Nervensystem unter hormoneller Stimulation kurzfristig funktionell und strukturell verändern kann – zumindest in Bereichen wie dem limbischen System, eröffnet Ausblicke auf Prävention und Therapie kognitiver und affektiver Defizite im Alter. Allein schon eine fortschreitende Demyelinisierung spielt bei Multipler Sklerose, Diabetes mellitus sowie bei der allgemeinen Gehirn- bzw. Neuronenalterung eine wichtige pathogenetische Rolle [30], bei der Progesteron therapeutische Optionen verspricht.

Anwendung: Darreichung und Dosierungen

Die Indikation einer Progesteronanwendung beeinflusst wesentlich seine Darreichungsform (**Tab. 3**).

- Für seine zentralen Wirkungen ist die **orale** Applikationsform entscheidend, da erst durch die Leberpassage ausreichende Mengen an gewünsch-

Tab. 3 Indikationen, Darreichung und Dosierung von Progesteron.

Indikation	Darreichung	Anwendung
Reproduktionsmedizin	vaginal	Nidation; hormonelle Abortprophylaxe a) 2–3 × täglich z. B. 100–200 mg Kapsel b) 8%ige Vaginalcreme
Dermatologie	transdermal	Antifaltencreme; Mastodynien 5–10%ige Creme, täglich
Substitution (HRT)	oral	Karzinomprotektion (Uterus, Ovar, Mamma) Prävention Nervensystem, Knochen, Gefäße a) 25-tägig oder kontinuierlich: abends 100 mg/d b) 14-tägig zyklisch: 2 × 100 mg/d
Pharmakotherapie	oral	Angststörungen, Panikattacken, Migräne 1–5 × je 100 mg über den Tag verteilt

Dosissteigerung des Östrogens beseitigt dies kurzfristig.

- Bestehen Unverträglichkeiten gegenüber den galenischen Bestandteilen des Progesteronpräparats (z. B. gegen Nussöl), kann mikronisiertes Progesteron in reiner Pulverform als Kapsel rezeptiert werden. Gleiches ist für den Bedarf einer individuellen Dosierung möglich.
- Physiologisches Progesteron beeinflusst wie alle Sexualhormone die reproduktiven Organe. Liegen hier Malignome vor oder besteht der Verdacht darauf, sind Sexualhormone kontraindiziert. Regelmäßige Vorsorge- und Früherkennungsmaßnahmen sind ratsam.

Ausblick

Eine herkömmliche ERT/HRT aus oralen Östrogengaben und ggf. mit synthetischen Progestagenen ist trotz mancher Nutzeffekte auch nennenswert risikobehaftet [48]. Wie teilweise hier dargestellt, mehrten sich die Hinweise, dass physiologisches Östradiol in transdermaler Darreichung sowie physiologisches Progesteron oral zugeführt zu einem „bioidentischen Hormonersatz“ zählen, der effektiver und nebenwirkungsärmer als die herkömmliche HRT zu sein scheint [23, 25, 33, 53]. Zur Absicherung sind weitere kontrollierte Studiendaten erforderlich.

Literatur

Literatur online unter www.thieme-connect.de

ten Metaboliten entstehen [9]. Im Gegensatz zu kristallinem wird mikronisiertes Progesteron im Darmtrakt gut resorbiert, besonders wenn es in einem fettigen Träger wie Nussöl gelöst ist (Utrogest®, Utrogestan®). Eine Dosiskontrolle kann durch eine Blutprobe etwa 3–4 Stunden nach oraler Einnahme erfolgen. Die Endometriumprotektion scheint gewährleistet, wenn es kontinuierlich mit 100 mg/d oder zyklisch mit 200 mg/d substituiert wird [10, 45].

- Durch **transdermale** Progesterongaben in höherer Konzentration (8–10%ige Creme) werden zwar Blutspiegel zwischen 1 und 3 ng/ml zu erreichen sein, neben günstigen lokalen Effekten (dermaprotektiv durch inhibierte Matrix-Metalloproteasen [60]) reichen sie aber für viele der zentralen und anderen systemischen Wirkungen sowie für eine Endometriumprotektion nicht aus [2, 59].
- In der Reproduktionsmedizin wäre dagegen eine **vaginale** Progesteronanwendung zu bevorzugen, da hierbei der sog. Uterus-first-pass-Effekt mit seiner hohen Progesteronanreicherung im Endometrium im Vordergrund steht [6], speziell zur Förderung der Nidation sowie der hormonellen Abortprophylaxe.

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Progesteron ist als physiologische Substanz in den hier diskutierten niedrigen Dosierungsbereichen gut verträglich.

- Bei oraler Darreichung kann es im Einzelfall zu Blutdruckabfall oder Müdigkeit und Dösigkeit kommen, möglicherweise bedingt durch rasches Anfluten an den Aldosteronrezeptor bzw. zentral wirkender Metabolite. Klingt dies nicht nach wenigen Einnahmen ab, sollte die Dosis reduziert werden.
- Liegen höhere Östrogenspiegel im Blut vor und wird dann Progesteron zugeführt, kann der oben beschriebene biphasische Effekt am Brustgewebe anfangs zu Mastodynien führen. Diese klingen unter weitergeführter Substitution meist nach 1–2 Wochen vollständig wieder ab. Darüber hinaus wäre eine Reduzierung unnötig hoher Östradiolspiegel zu prüfen.
- Progesteron fördert die Inaktivierung des Östradiols zu Östron über das Enzym 17β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase (17β-HSD Typ 2). Liegen bereits grenzwertig niedrige Östradiolspiegel im Blut vor, können diese unter der Progesterongabe daher weiter absinken. Klinisch kann sich das durch uterine Schmierblutungen oder Zunahme eines Effluvioms bemerkbar machen. Eine leichte



**Dr. med.
Josefine Römmler**
Innere Medizin
(Endokrinologie)
Ludwig-Maximilian-Universität München (LMU)
Ziemssenstraße 1
80336 München
E-Mail:
josefine.roemmler@
med.uni-muenchen.de

Dr. Josefine Römmler absolvierte das Studium der Humanmedizin an den Universitäten Budapest und Würzburg und promovierte auf dem Gebiet der Klinischen Neurophysiologie der Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg. Seit Oktober 2005 ist sie als Assistenzärztin und wissenschaftliche Mitarbeiterin an der LMU München beschäftigt. Ihre Forschungsschwerpunkte liegen auf dem Gebiet der Endokrinologie, insbesondere in der Diagnostik und Therapie von Hypophyseninsuffizienz, Akromegalie und Morbus Cushing.



**Privatdozent Dr. med.
Alexander Römmler**
Deutsche Gesellschaft
für Prävention und
Anti-Aging Medizin e. V.
München (GSAAM)
Siebenbürgener Str. 13
81377 München
E-Mail: ADRROE@aol.com

Dr. Alexander Römmler arbeitet als Facharzt für Gynäkologie mit den Schwerpunkten Endokrinologie und Reproduktionsmedizin sowie Andrologie. 1981 gründete er das Hormonzentrum München, wo er seitdem praktiziert. Außerdem ist er Gründer und langjähriger Präsident der GSAAM e. V. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen auf dem Gebiet „Endokrinologie, Prävention und Anti-Aging-Medizin“.