

Risikoarme Hormonersatz-Therapie

ERSTRANGIG ZU EMPFEHLEN IST DIE KOMBINATION VON TRANSDERMALEM ÖSTRADIOL MIT ORALEM PROGESTERON

Noch vor 100 Jahren betrug die mittlere Lebenserwartung von Frauen etwa 45 Jahre. Heute ist die Lebenserwartung mit über 80 Jahren nahezu doppelt so hoch. Da ab den vierziger Lebensjahren die Lebensphase der sog. Wechseljahre bzw. die Perimenopause beginnt und es zu einem Rückgang zunächst der Progesteron-Konzentration (luteale Insuffizienz) sowie später auch der Östrogen-Konzentrationen kommt, leben die Frauen nicht selten mehr als 30 Jahre in der Postmenopause. Obwohl sich die Frauen ab der Perimenopause noch keineswegs alt fühlen, müssen sie sich somit ab diesem Zeitraum mit dem eingetretenen Hormonmangel und dessen Folgen auseinandersetzen.

Wann hilft eine individuelle Hormonsubstitution?

Dauer und Intensität der sog. Wechseljahre sind sehr unterschiedlich ausgeprägt. Einige Frauen haben gravierende körperliche und psychische Probleme, andere nur mäßige oder keine Beschwerden (Tab. 1). Viele der akuten Symptome lassen sich durch eine adäquate Hormonsubstitution lindern oder beseitigen, denn die Hormone greifen bei den Ursachen dieser Beschwerden an. Bei frühzeitigem Behandlungsbeginn ist aber auch mit schützenden Effekten der Östrogene zumindest auf Blutgefäße und Knochen zu rechnen (1).

Tab. 1: Charakteristische klimakterische Symptome

Hitzewallungen, Schweißausbrüche	Scheidentrockenheit
Müdigkeit, Schlafstörungen	Muskel- und Gelenksbeschwerden
Reizbarkeit, Nervosität	Knochenschwund
Depressive Verstimmungen	Haarverlust und Hautalterung
Harnwegsbeschwerden, Harninkontinenz	Entwicklung von Übergewicht

Tab. 2: Gesundheitsstörungen infolge Sexualhormon-Mangelscheinungen

Quergestreifte Muskulatur:	Kontraktilitätsverlust
Knochen und Gelenke:	Progredienz von Osteoporose und Arthrosen
Blutgefäße:	Arteriosklerotische Veränderungen, erhöhte Herzinfarkt- und Schlaganfall-Inzidenz
Kreislauf:	Anstieg des Blutdruckes
Zuckerstoffwechsel:	Hyperinsulinämie, mögliche Entwicklung eines Diabetes mellitus
Fettstoffwechsel:	Veränderung der Ratio von HDL/ LDL-Cholesterin
Haut:	Abnahme von Spannkraft, Elastizität und Feuchtigkeit, Faltenbildung
Geschlechtsorgane:	Rückbildung der Schleimhäute, Verlust an Feuchtigkeit und Elastizität
Psyche:	Depressive Verstimmungen, Angstgefühle, Konzentrationsstörungen
Gehirn:	Potentielle Entwicklung einer Altersdemenz

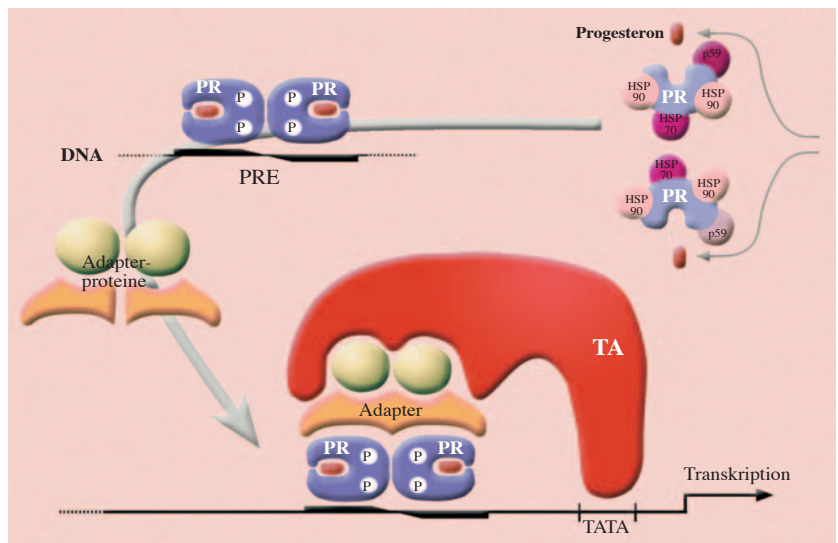


Abb. 1: Wirkmechanismus von Progesteron im Kern der Zielzellen: Das überwiegend lipophile Sexualsteroid gelangt per Diffusion in seine Zielzellen. In diesen bindet es an die Progesteron-Rezeptoren (PR), deren inaktive Form mit verschiedenen Proteinen, insbesondere Hitzeschockproteinen (HSP) komplexiert ist. Der durch Bindung des Hormons aktivierte Rezeptor ändert seine Konformation, wird phosphoryliert (P), dimerisiert und bindet an ein Progesteron-Response-Element (PRE), so dass schließlich die Rate beeinflusst wird, mit der das Progesteron-responsive Gen transkribiert wird (mod. nach D.P. McDonnell, 1995).

Langfristige Folgen eines Hormonmangels auf den Organismus

Progesteron und Östrogene wirken nicht nur auf die primären Fortpflanzungsorgane, sondern auf den ganzen weiblichen Organismus (9). Ein chronischer Hormonmangel ist daher mit nachteiligen Auswirkungen auf den ganzen Menschen verbunden. Insbesondere wird bei einem Hormonmangel über viele Jahre die Entwicklung degenerativer Erkrankungen aufgrund verminderter Reparatur- und Regenerationsleistungen in den Geweben begünstigt, was nach gewissen Latenzzeiten in der Postmenopause zunehmend deutlicher in Erscheinung tritt (Tab. 2).

Wie sicher ist eine Ersatz-Therapie mit Östrogenen?

Mit den Ergebnissen der US-amerikanischen WHI-Studie und weiterer großer Studien konnten zahl-

reiche Nutzeffekte einer Hormonersatz-Therapie (HRT) belegt werden. Zu diesen positiven Effekten gehören neben der Aufhebung klimakterischer Beschwerden die deutliche Absenkung der Rate an Darmkrebs-Erkrankungen und Osteoporose-bedingten Frakturen, aber u.a. auch die Verhinderung bzw. Verzögerung einer atherosklerotischen bzw. einer Alzheimer-Demenz (1, 2, 9).

Andererseits wurden potentielle Risiken erkannt. Dies hat seit 2003 zu einem deutlichen Rückgang der bis dahin üblichen Art und Weise der Hormonanwendungen geführt (1). Seitdem werden potentielle Risiken wie Begünstigung der Entstehung von Thrombosen, Schlaganfällen und Gallenwegserkrankungen sowie ein möglicherweise erhöhtes Brustkrebs-Risiko individuell sehr viel stärker berücksichtigt als früher.

Für diese potentiell erhöhten Risiken lassen sich manche Faktoren benennen. Diese Risiken

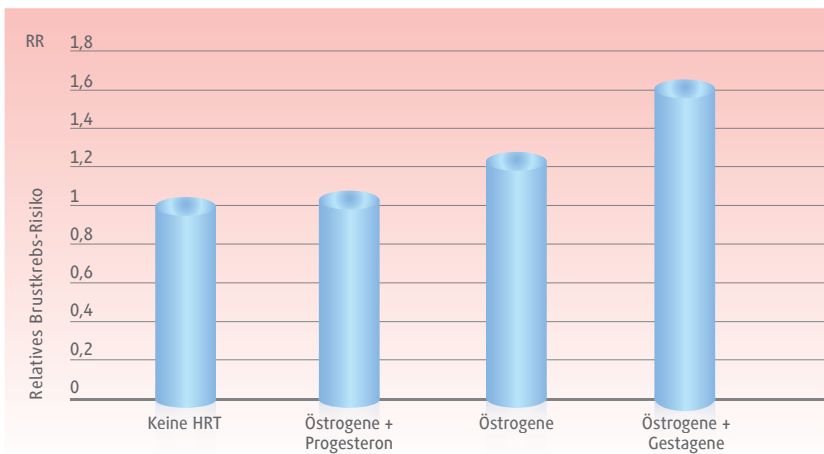


Abb. 2: Relatives Risiko für die Diagnose einer Brustkrebs-Erkrankung bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen unter Anwendung von Östrogenen allein bzw. Östrogen-Kombinationen mit Progesteron oder synthetischen Gestagenen im Vergleich zu gleichaltrigen unbehandelten Frauen (Ergebnisse der E3N-Studie).

sind zu einem großen Teil auf die persönlichen Prädispositionen der peri- bzw. postmenopausalen Frauen selbst zurückzuführen bzw. darauf, dass erst spät mit der Behandlung begonnen wird (1, 9). Andere Risiken basieren auf der bisherigen Art und Weise der Hormonanwendungen, wobei insbesondere die Tagesdosen der Hormone und deren Darreichungsform sowie die Art der angewandten synthetischen Gestagene risikobestimmend sind (9).

Zahlreiche neuere Studien haben jedenfalls bestätigt:

- ♦ Die Zufuhr von Östrogenen über den Magen-Darm-Trakt (orale Applikation) ist vor allem bezüglich vaskulärer (thromboembolischer) Erkrankungen risikobehaftet (7, 8).
- ♦ Die Kombination der Östrogene mit bestimmten synthetischen Gestagenen (Progestagenen) ist vor allem mit einem erhöhten Brustkrebs-Risiko verbunden (2, 6).
- ♦ Treffen persönliche und methodische Risiken zusammen, ist häufig mit einer Addition oder gar Potenzierung bestimmter Gefährdungen zu rechnen (9).

Gestützt auf die neuen Erkenntnisse wurden alsbald nach 2003 die Regime der Hormonersatz-Therapien angepasst:

1. Das ärztliche Risikomanagement wurde im Hinblick auf individuelle genetische, biochemische und Lebensstil-abhängige Prädispositionen bzw. Risiken personalisiert (individuell angepasste Medizin).
2. Durch die Verabreichung der Östrogene über die Haut (transdermale Applikation) und die Kombination der Östrogene mit dem natürlichen Gelbkörperhormon (Progesteron) in Form von peroral einzunehmenden Kapseln konnten sowohl das Thromboembolie- als auch das Brustkrebs-Risiko deutlich gesenkt werden.

Welche persönlichen Risikofaktoren sind zu beachten?

Die vaskulären Risiken für die Entstehung von Thromboembolien können erhöht sein, wenn beispielsweise genetische Prädispositionen im Gerinnungssystem oder Belastungen durch Übergewicht/Adipositas gegeben sind. Methodisch sind diese Risiken erhöht, wenn die Östrogene bei diesen Prädispositionen anstatt transdermal peroral verabfolgt werden, wie dies früher nahezu der Fall war (7, 8, 9). Zudem kann davon ausgegangen werden, dass sich die Risiken beträchtlich potenzieren, wenn persönliche und methodische Risikofaktoren zusammentreffen.

Ähnliches gilt für das Brustkrebs-Risiko: Neben der Art der angewandten Hormone und deren Applikationsform können zahlreiche Einflüsse aus dem persönlichen Umfeld der Patientin das Risiko erhöhen (1, 6, 9). Die diesbezüglich individuellen Risikofaktoren sind vielfältig (siehe Tab. 3).

Ein entsprechendes Risikomanagement im Hinblick auf die Prävention von Komplikationen bzw. Erkrankungen gehört allerdings ohnehin zu den wichtigen ärztlichen Aufgaben, auch unabhängig davon, ob eine Hormonersatz-Therapie eingeleitet werden soll oder nicht.

Welche methodischen Risikofaktoren sind von klinischer Relevanz?

Voraussetzung für eine risikoarme Anwendung von Hormonen in den frühen postmenopausalen Lebensjahren sind niedrig-physiologische Wirkspiegel. Dies hängt vor allem von der Form der Applikation des Östrogens sowie der Art des angewandten Gestagens ab, d.h. davon, dass anstatt eines synthetischen Gestagens das natürliche Progesteron eingesetzt wird.

* Famenita® (Weichkapseln à 100 mg und 200 mg), Hersteller: Velvian Germany GmbH, Ismaning.

- **Östrogen:** Bei einer Hormonsubstitution soll definitionsgemäß lediglich ein Mangel ausgeglichen werden, d.h. es sollen niedrig-physiologische Wirkspiegel wiederhergestellt werden, um unerwünschte Wirkungen zu vermeiden. Durch die orale Anwendung von Östrogenen in Form von Tabletten ist ein solches Ziel nicht zu erreichen: Werden zum Beispiel 1-2 mg 17β-Östradiol bzw. Östradiolvalerat oral zugeführt, entstehen kurz nach der enteralen Aufnahme des Hormons sehr hohe Östradiol- und Östronspiegel im Serum, die sodann allmählich wieder abfallen, um nach der folgenden Applikation erneut auf hohe Konzentrationen anzusteigen etc. Die hohen Hormonkonzentrationen sind als Surrogatmarker zu bewerten und belegen, dass die Leber hochwirksam angeregt wird, eine Reihe von Funktionsproteinen einschließlich einiger Gerinnungsfaktoren in überhöhten Mengen zu bilden, was mit Risiken einschließlich eines erhöhten Risikos für Thromboembolien verbunden sein kann (7, 8, 9).

Bei der transdermalen Applikation von 17β-Östradiol genügen kleinste Mengen, um stabile physiologische Östron- und Östradiolspiegel im Blut zu erzielen. Die Zufuhr des Östrogens über die Haut ist daher nicht mit nachteiligen Effekten auf Blutgerinnung, Entzündungsmarker im Serum, Blutdruck, Funktion der Bauchspeicheldrüse sowie Galle- und Fettstoffwechsel etc. verbunden, wie dies bei der oralen Applikation von Östrogenen der Fall sein kann.

- **Progesteron:** Die spezielle Herstellung des natürlichen Gelbkörperhormons Progesteron (mikronisiert statt kristallin) und dessen Einbettung in Öllösungen ermöglicht eine hohe Bioverfügbarkeit nach oraler Darreichung (4), die bei Einnahme des Hormons mit einer Mahlzeit häufig sogar noch gesteigert werden kann (5). Die Anwendung eines solchen mikronisierten Hormons* in Tagesdosen von 200 mg, zyklisch über 12 Tage in der 2. Hälfte des Zyklus gegeben, gewährleistet die sichere Transformation eines proliferierten Uterusendometriums, so dass ein effektiver Endometrium-Schutz erreicht wird (3). Bei kontinuierlicher oraler Gabe reichen auch 100 mg des mikronisierten Progesterons pro Tag aus, um das Endometrium stabil zu halten.

Welche Auswirkung haben die Gestagene auf das Brustkrebs-Risiko?

Alle relevanten Studien zur Hormonersatz-Therapie haben gezeigt, dass viele der synthetischen Gestagene

Tab. 3: Persönliche Brustkrebs-Risikofaktoren

Frühe Menarche	Genetische Vorbelastung
Nulliparität, Späte Primiparität	Nachteilige Ernährung
Späte Menopause	Erhöhter Alkoholkonsum
Zunehmendes Lebensalter	Nikotinabusus
Veränderungen des Brustgewebes	Bewegungsmangel
Hohe Mammadichte	Übergewicht/Adipositas

gene (Progestagene) zu einer beträchtlichen Steigerung des Brustkrebs-Risikos führen. Dieses Risiko kann sich bezogen auf 10 Anwendungsjahre in etwa verdoppeln, wenn das Östrogen im Rahmen einer HRT mit synthetischen Gestagenen kombiniert wird (2, 6, 9). Bei Kombination mit dem natürlichen Progesteron ist dies nicht der Fall. Wie die französische E3N-Studie auf der Basis der Ergebnisse in unterschiedlich behandelten Kollektiven gezeigt hat, ist der Einsatz von Progesteron im Hinblick auf das Mammagewebe risikoarm (6, 9).

In der E3N-Studie wurden über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 8,9 Jahren die Zusammenhänge zwischen den unterschiedlichen Regimen zur Hormonsubstitution und dem Brustkrebs-Risiko an nahezu 88.000 peribzw. postmenopausalen Frauen untersucht: Längerfristige Therapien mit Östrogen allein sowie der Östrogen-Kombination mit synthetischen Gestagenen waren mit höheren Brustkrebs-Risiken verbunden. Hingegen ergab sich unter der Kombination von vorwiegend transdermale Östrogen mit natürlichem Progesteron im Vergleich zu unbehandelten Frauen keine Risikosteigerung (siehe Abb. 2).

Weitere günstige Effekte bei der Anwendung von Progesteron

Anders als synthetische Gestagene erhöht oral angewandtes Progesteron neben dem Brustkrebs-Risiko auch nicht das Thrombose-Risiko, wie klinisch und experimentell gezeigt werden konnte (7, 8, 9). Wird Progesteron zudem mit transdermale Östrogen kombiniert, entfallen weitere methodische Risiken, die mit unerwünschten vaskulären Ereignissen verbunden sein können (7, 8, 9).

Wie die Östrogene wirkt auch Progesteron nicht nur auf den Uterus, sondern auf nahezu

alle Gewebe des Organismus (9): Wesentlich ist, dass Progesteron stimmungsaufhellende, angstlösende und durch Stressreduktion auch schlaffördernde Effekte entfaltet. Zudem hat das Hormon eine leicht entwässernde und Blutdruck-senkende Wirkung. Da Progesteron – anders als manche synthetischen Gestagene – stoffwechselneutral wirkt, sind ferner keine nachteiligen Wirkungen auf Gefäße und Blutfett-Werte zu beobachten.

Nicht zuletzt eröffnen die neuro- und osteoprotektiven Effekte von Progesteron neue Anwendungsperspektiven – auch außerhalb einer HRT.

Ist womöglich die frühzeitige Progesteron-Substitution sinnvoll?

Es liegt die Annahme nahe, dass bereits eine frühzeitig-perimenopausale (präventive) Progesteron-Substitution dem Anstieg des Endometrium- und Mammakarzinom-Risikos mit Beginn der sog. Wechseljahre entgegenwirken könnte: Das Nachlassen der Östrogen-Produktion macht sich durch klimakterische Symptome bemerkbar. Hingegen geht die vorausgehende Minderung der Progesteron-Sekretion eher mit unterschwelligen, allerdings risikobelasteten Störungen und Beschwerden einher. Wird somit eine solche „riskante“ Progesteron-Defizienz frühzeitig ausbalanciert, sollte sich dies günstig auf Brustgewebe, Endometrium und verschiedene Körperfunktionen auswirken.

Fazit:

Bei der Verordnung einer substitutiven Hormontherapie sind zahlreiche Personen- sowie Methoden-bezogene Aspekte zu berücksichtigen (siehe Tab. 4).

Hinsichtlich der Wahl des Gestagens, mit dem das möglichst transdermal zu applizieren-Östrogen kombiniert werden soll, sind therapeutische und substitutive Aspekte zu unterscheiden: Bei gynäkologischen Erkrankungen wie Blutungsstörungen oder funktionellen Ovarialzysten können potente Progestagene zeitweilig medizinisch indiziert sein. Zur risikoarmen HRT ist hingegen das physiologische Progesteron zu bevorzugen, entweder bei kontinuierlicher oraler Anwendung in der Dosierung von 100 mg pro Tag oder – so insbesondere zu Beginn einer HRT – in der Dosierung von 200 mg pro Tag bei sequentieller Einnahme.

Wird mit transdermale Östrogen und oralem Progesteron individuell adäquat substituiert, können bei ausreichendem Endometrium-

Tab. 4: Voraussetzungen für eine substitutive Hormontherapie

Erhebung der Eigen- und Familienanamnese	Möglichst niedrige Dosierung der Hormone
Gynäkologische Untersuchung	Transdermale (statt orale) Applikation des Östrogens
Abklärung persönlicher Risiken	Statt synthetischer Gestagene natürliches Progesteron anwenden (abendliche orale Applikation)
Frühzeitiger Beginn der Substitution	Regelmäßige Kontrollen

Schutz und fehlendem Brustkrebs-Risiko im weiblichen Organismus zahlreiche Effekte erzielt werden, die sich zunehmend als relevant für Gesundheit und Wohlbefinden der Frau in der Peri- und Postmenopause erwiesen haben.

Die persönlichen Risikofaktoren einer Patientin, speziell die Risikofaktoren, die auf die individuelle Lebensführung zurückzuführen sind, können zumeist wenig beeinflusst werden, wie die tägliche Erfahrung lehrt. Dagegen ist die Art und Weise der Hormonanwendung nicht nur ein entscheidender, sondern ärztlicherseits auch ein einfach zu realisierender Faktor zur Gewährleistung einer risikoarmen HRT.

Literatur:

1. Zürcher Gesprächskreis, Birkhäuser M, Hadji P, Imthurn B, Mueck AO, Neulen J, Thaler C, Wiegatz I, Wildt L: 10 Jahre Women's Health Initiative (WHI) – was haben wir gelernt? Frauenarzt 2013; 54: 346-357;
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen and Progestin in Healthy Postmenopausal Woman. Principal Results from the Woman's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA 2002; 288: 321-333;
3. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of Hormone Replacement Therapy on Endometrial Histology in Postmenopausal Woman. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA 1995; 275: 370-375;
4. Situr-Ware R, Bricairec C, De Lignieres B, Yaneva H, Mauvais-Jarvis P. Oral micronized progesterone. Contraception 1987; 36: 373-402;
5. Simon J, Rocci ML, Robinson DE et al. The absorption of oral micronized progesterone: the effect of food, dose proportionality and comparison with intramuscular progesterone. Fertil Steril 1993; 60: 26-33;
6. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat 2008; 107: 103-111;
7. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conrad J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY. Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women: Impact of the Route of Estrogen Administration and Progesterone: The ESTHER Study. Circulation 2007; 115: 840-845;
8. Canonico M, Fournier A, Carceillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Scarabin PY. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Idiopathic Venous Thromboembolism: Results from the E3N Cohort Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30: 340-345;
9. Römmler A. Die Wahrheit über Hormone. 4. erweiterte Auflage. Südwest Verlag, München, 2013. ■

AUTOREN



PD Dr. med.
Alexander Römmler,
Siebenbürgener Str. 13,
81377 München,
E-Mail: adroe@aol.com



PD Dr. med.
Pedro-Antonio Regidor,
Schmidwegel 2-6,
81241 München,
E-Mail: pedro-antonio.
regidor@velvian.de

IMPRESSUM Redaktion: Dr. med. Hans Uwe Feldmann, Essen

Mit freundlicher Unterstützung durch VELVIAN Germany GmbH, 85737 Ismaning. © 2014 – MiM Verlagsgesellschaft mbH.