

# Endokrinologische Aspekte der Anti-Aging-Medizin

Alexander Römmler

Facharzt für Gynäkologie, Gyn-Endokrinologie, Prävention und Anti-Aging-Medizin, München

Reviewer: Ludwig Wildt, Innsbruck, und Andreas Lenhard, Bad Segeberg

## Zusammenfassung

Physiologisches Altern und seine degenerativen Folgeerscheinungen werden zunehmend als »ungesund« und »interventionsbedürftig« erkannt. Sie werden von hormonellen Dysbalancen begleitet, die manchen klassischen Endokrinopathien ähnlich sind und so wie diese auch substitutiv bzw. therapeutisch beeinflusst werden können. Seitens der Sexualhormone gehört zu den etablierten Maßnahmen die Gabe von Estrogen und Progesteron (in der Peri- und Postmenopause), Testosteron (bei Andropause) und nun auch Dehydroepiandrosteron (DHEA bei Adrenopause), ergänzt durch zahlreiche nichthormonelle Adjustierungen. Jedoch sind manche Anwender über kontroverse Studienberichte zu solchen Hormongaben verunsichert und stellen ihren Einsatz zurück. In einem Überblick neuer Studiendaten werden hierzu evidenzbasierte Nutzeffekte und Risiken, die bei einer regelbasierten und eher physiologischen Substitution vermeidbar sind, dargestellt, was bei der Entscheidungsfindung über Hormongaben im Alter hilfreich sein kann.

## Akute Beschwerden als Symptome von Alterungsprozessen

Ältere Patientinnen kommen meist wegen akuter Beschwerden in die gynäkologische Praxis. In der Perimenopause stehen uterine Blutungsstörungen sowie klimakterische Beschwerden im Vordergrund, die sich psychovegetativ (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlaf- und Stimmungsprobleme) und somatisch (z. B. vaginale Trockenheit, Dyspareunie, Harninkontinenz) manifestieren können.

Mit fortschreitender Postmenopause treten häufig weitere Befunde hinzu, die sich als Postmenopause-Syndrom zusammenfassen lassen: Effluvium und Hautatrophie, Arthrose und Osteoporose mit steigender Inzidenz zu Frakturen, arteriosklerotische Veränderungen und schließlich mentale bzw. kognitive Beeinträchtigungen (Tab. 1, Tab. 10). Wenn auch solche Befunde als multifaktoriell bedingt anzusehen sind, ist eine wesentliche Mitbeteiligung von Defizienzen der Estrogen- und Progesteronspiegel naheliegend, wie Wissenschaft und Klinik inklusive Interventionserfolge belegen (Lauritzen 2001; Römmler 2014g).

Viele der Menopause-assoziierten Altersveränderungen sind »physiologisch«, sie werden aber zunehmend als »ungesund« erkannt und deren beschwerliche Folgen als Krankheit und sogar Volkskrankheit eingestuft. Zu ihnen zählen Hypertonie und Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Arthrose und osteoporotische Frakturen, später dann Demenz und Malignome. Ihre Inzidenzen bei einer zunehmend älter werdenden Bevölkerung belasten durch Kranksein, Invalidität und Pflegebedürftigkeit die sozialen Sicherungssysteme und Ressourcen der Gesellschaft (Kuzuya 2012). Daher ist es sinnvoll und moralisch geboten (Caruso et al. 2012; Farrelly 2010), sie schon lange vor der klinischen Manifestation durch Prävention und Intervention im Sinne einer Anti-Aging-Medizin zu beeinflussen und die gesunden Lebensjahre zu verlängern (Tab. 1).

Tabelle 1: Häufige Menopause-assoziierte Altersveränderungen, hormonelle Beeinflussung zur Prävention und Therapie möglich (nach Schultz-Zehden 1999; Römmler 2007; Goodman et al. 2011; Bühling et al. 2013; Prairie et al. 2015)

| Frühe Postmenopause   | Mittlere Postmenopause   | Späte Postmenopause   |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Hitzewallungen</li><li>• Schwitzen</li><li>• Schlaflosigkeit</li><li>• Zyklusschwankungen</li><li>• psychische Symptome</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Vaginalatrophie</li><li>• Dyspareunie</li><li>• Harninkontinenz</li><li>• Hautatrophie</li><li>• Gelenkschmerzen</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Osteoporose/ Frakturen</li><li>• Arteriosklerose</li><li>• koronare Herzkrankheit</li><li>• zerebrovaskuläre Erkrankungen</li></ul> |



Allgemeine Maßnahmen zur Gesunderhaltung im Alter werden bereits wissenschaftlich diskutiert (Belsky et al. 2015; Mallmann et al. 2015; Morley 2015; Morley et al. 2013; Sanford u. Morley 2014), wozu Aspekte der Lebensführung und Lebensumstände sowie genetisch und metabolisch bedingte Risikofaktoren gehören. In diesem Sinne kann auch endokrinologisch interveniert werden. Etabliert sind Hormongaben bei der Altershypothyreose (Thyroxin), bei Menopause-bedingten Estrogen- und Progesterondefizienzen (Hormon-Replacement-Therapie, HRT), beim Altershypogonadismus des Mannes (Testosteron) und nun auch bei einem Ausgleich der Adrenopause (Dehydroepiandrosteron) und Somatopause (Wachstumshormon) sowie bei altersassoziierten Dysbalancen mancher Neurotransmitter (Römmler 2014a). Eine Hormonsubstitution im Alter wird jedoch kontrovers beurteilt, denn Studiendaten haben nicht einheitlich deren Sicherheit und Vorteile belegen können. Ergänzende Daten sind erforderlich.

Der ratsuchende Patient fragt aber schon heute nach präventiven, regenerativen und therapeutischen Maßnahmen, die auch den Ausgleich seiner abgeschwächten endokrinen Systeme betreffen. Somit werden neuere Studiendaten im Überblick dargestellt, die bei der Entscheidungsfindung zur Hormonsubstitution helfen können. Hierbei werden relevante Unterschiede einer physiologischen versus pharmakologischen Vorgehensweise sowie praktische Anwendungserfahrungen berücksichtigt.

### Fazit

Der Menopause-bedingte Hormonabfall ist bei zahlreichen Frauen nicht nur mit eher »lästigen« klimakterischen Beschwerden verbunden, die therapeutisch zugänglich sind. Er trägt vielmehr zur Entwicklung und dann klinischen Manifestation degenerativer Folgeerscheinungen bei, die eine gewisse Latenzzeit benötigen. Diese kann für Maßnahmen der Prävention genutzt werden.

### Estrogensubstitution

#### Akuttherapie

Eine ausgewogene Estrogensubstitution, sei es durch 17 $\beta$ -Estradiol, konjugierte Estrogene oder Estradiolvalerat, beseitigt innerhalb weniger Tage klimakterische Beschwerden, auch kann eine akute klimakterische Arthritis der kleinen Gelenke bereits lokal durch transdermale Anwendung gelindert werden (Hendrix et al. 2005; Huber 1996; Lauritzen 2001; Ortmann et al. 2009; Robinson u. Cardozo 2003). Bezüglich urogenitaler Störungen werden Dyspareunien, Infektionen und Atrophien günstig beeinflusst, wobei vaginale Anwendungen bereits ausreichen.

#### Prävention

An vielen Organsystemen lassen sich degenerative Folgen durch eine estrogene Einzelmaßnahme um 30–60 % vermindern (Lauritzen 2001; Mueck 2012b; Rabe et al. 2006). Dies zeigen frühzeitig begonnene Präventionsstudien bei postmenopausalen Frauen auch an der Haut (Brincat 2000; Huber 1996; Raine-Fenning et al. 2003), bei osteoporotischen Frakturen (Manson et al. 2013; Mosekilde et al. 2000), der Entstehung arteriosklerotischer Plaques an den Karotiden (Le Gal et al. 2003) und sogar bei der Prävention kolorektaler Karzinome (Csizmadia et al. 2004), mit günstigen Auswirkungen auf die Lebenserwartung insgesamt (Grodstein et al. 2006; Lauritzen 2001; Salpeter et al. 2004). Verbesserungen bei Schlaf und Stimmungen, Seh- und Hörfunktionen, einer diabetogenen Stoffwechsellentwicklung sowie von Gedächtnisleistungen sind weitere günstige Folgen.

#### Nebenwirkungen und Risiken

Estrogengaben im Alter werden unter Hinweis auf erhöhte Nebenwirkungsraten (an erster Stelle Thrombose-, Schlaganfall- und Brustkrebshäufigkeit, hepatische Belastungen)

unter einer herkömmlichen, d. h. oralen Hormonersatztherapie mit Estrogenen, jeweils mit oder ohne Gestagen, hinterfragt. Die Abwägung zwischen Risiken und Nutzen bedeutet für viele Frauen und Ärzte hierbei ein Dilemma (Tab. 2), wie es auch in Reviews und Konsensus-Statements zum Ausdruck kommt (Manson et al. 2013; Mueck et al. 2012b; Ortmann et al. 2009; Rabe et al. 2006). Als Konsequenz dieser zwiespältigen Datenlage haben sich die Verschreibungen zum menopausalen Hormonersatz weltweit stark reduziert (Bühling 2013; Faber et al. 2005). Eine Alternative wäre jedoch, nach den Ursachen solcher Behandlungsrisiken zu fahnden und diese dann »risikoarm« abzustellen.

Tabelle 2: Das Dilemma unter einer »konventionellen\*« Hormonersatztherapie (HRT)

|                |   |
|----------------|---|
| <b>Nutzen</b>  | Beispiele: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapie klimakterischer/urogenitaler Beschwerden</li> <li>• Prävention degenerativer Folgeerkrankungen (z. B. kardioprotektiv [inkl. Diabetes mellitus Typ 2]), osteo-/dermaprotektiv</li> </ul> |
| <b>Risiken</b> | Beispiele: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombosen: 3- bis 4-fach erhöht (1–2 Anwendungsjahre)</li> <li>• Schlaganfall: 1,2- bis 1,2-fach erhöht</li> <li>• Brustkrebs: 1,3- bis 2-fach erhöht (10 Anwendungsjahre)</li> </ul>            |
| <b>Folgen</b>  | Beispiele: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HRT-Verschreibungen weltweit stark reduziert</li> <li>• Suche nach risikoarmen Anwendungen</li> </ul>   |

\* Konventionelle HRT: Estrogene in oraler Darreichung  $\pm$  unphysiologisches Gestagen

Datenlage: Studien der Women's Health Initiative USA (WHI) seit 2002; Million-Women-Studien (MWS) aus Großbritannien seit 2003; E3N-Kohorte aus Frankreich seit 2005; Römmeler 2014g

## Zwei prinzipielle Wege zur Risikominderung

Viele der möglichen Nebenwirkungen einer HRT lassen sich auf zwei unterschiedliche Ursachenkomplexe zurückführen, die einer ärztlichen Intervention zugänglich sind (Tab. 3).

Tabelle 3: Wesentliche Risikoursachen einer Hormonersatztherapie (HRT) und mögliche Abhilfen (modifiziert nach Römmler 2014g)

|  |   |
|--|---|
| <b>1. Persönliche Risiken erkennen → ärztliche Beratung</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• genetische und metabolische Besonderheiten, belastende Lebensführung</li><li>• höheres Lebensalter und mehr</li><li>• Solche Einflüsse sind auch ohne Hormongaben risikobehaftet.</li></ul>   |
| <b>Methodische Risiken minimieren → ärztliche Verordnung</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Substanz: physiologisches 17<math>\beta</math>-Estradiol und physiologisches Progesteron bevorzugen</li><li>• Dosis: niedrig-physiologische Wirkspiegel anstreben</li><li>• Darreichung: Estradiol transdermal, Progesteron mikronisiert oral</li><li>• Zeitfenster: früher Beginn nach Menopause (&lt; 60. Lebensjahr)</li></ul> |

## Individualität

Zum einen sind »in der Person« liegende Ursachen zu erfassen, die auch ohne Hormongaben zu höheren gesundheitlichen Risiken beitragen können. Hierzu zählen manche genetische Varianten im Gerinnungssystem, Glukose- bzw. Fettstoffwechsel oder Prädispositionen zu Malignomen, ebenso eine risikobehaftete Lebensführung (Bewegungsarmut, Übergewicht; Noxen wie Alkohol, Nikotin, chronischer Stress) oder ein höheres Lebensalter, in dem bereits Gefäßveränderungen, Übergewicht und metabolische Entgleisungen nennenswert fortgeschritten sein können (Bakken et al. 2004; Canonico et al. 2006a; Cushman et al. 2004; Manson et al. 2013; Rabe et al. 2006; Stefanick et al. 2006).

## Hormonmethodik

Zum anderen stehen methodisch bedingte Risiken im Fokus der Diskussion. So sind zahlreiche Nebenwirkungen einer HRT nicht durch das Estrogen oder Gestagen an sich bedingt, sondern durch eine risikobehaftete Anwendungsmethode dieser Hormone (s. Tab. 3).

Bekanntlich können Hormonwirkungen und ihre Risiken durch Variation von Substanz, Anwendungsdauer und Dosis sowie Darreichungsform des Hormons wesentlich beeinflusst werden (Römmler 2014g). So ist Ethinylestradiol (EE) als synthetisches Estrogenderivat belastender für Organe wie Leber und Gefäßendothelien als das physiologische Estradiol, was beispielsweise zu höheren Thromboserisiken führen kann. Deshalb ist EE ab der

Perimenopause weder zur Kontrazeption noch zur HRT zu empfehlen. Ebenso haben synthetische Gestagenderivate (Progestagene) ein anderes Partialprofil als das physiologische Progesteron, was bei manchen Frauen zu erhöhten Risiken wie Thromboembolien oder Brustkrebs unter einer HRT beitragen kann (Canonico et al. 2007; Cordina-Duverger et al. 2013; Renoux et al. 2010a).

Während Dosis-Wirkungs-Beziehungen auch in der Endokrinologie ein allgemein anerkanntes Prinzip darstellen, wird der Einfluss unterschiedlicher Hormondarreichungen erst wenig gewürdigt. Dies lässt sich aus der verbreiteten oralen statt transdermalen Estrogengabe zur HRT ableiten. Ein Vergleich zeigt, dass orale Estrogene durch den hepatischen First-Pass-Effekt zu höheren Leberbelastungen führen, wie zahlreiche Surrogatmarker belegen (Tab. 4). Diese können unter gesundheitlichen Aspekten teilweise als »vorteilhaft« eingestuft werden, erscheinen aber zum Großteil »nachteilig«. Entscheidend sind hierbei die klinischen Auswirkungen, die bei oraler Belastung in der Mehrzahl der Endpunkte mit erhöhten Nebenwirkungen assoziiert sind (Tab. 4).

Auch beim Progesteron beeinflusst die Art der Darreichung seine Metabolisierung und das Wirkprofil, sodass sie mit der Indikationsstellung abzuwägen ist: In der Reproduktionsmedizin wird wegen des gewünschten uterinen First-Pass-Effekts eine vaginale Applikation bevorzugt, bei der HRT wegen der hier gewünschten hepatischen Metabolisierung die orale Anwendung, während bei manchen kosmetisch-dermatologischen Fragestellungen eine lokale Progesteronapplikation versucht werden kann (Römmler u. Römmler 2009; Römmler 2014h).

## Fazit

Bei einer HRT sind sowohl persönliche als auch methodische Risikofaktoren gesondert zu beachten. Liegen Kombinationen aus beiden Bereichen vor, ist mit einer Potenzierung von HRT-Risiken zu rechnen: So können sich bei Übergewicht oder Entgleisungen im Gerinnungssystem sowie bei fortgeschrittenen arteriosklerotischen Veränderungen (z. B. durch Alter oder Gefäßerkrankungen) die erhöhten thromboembolischen Inzidenzen noch erheblich potenzieren, wenn nun bei einer HRT »methodisch« das Estradiol oral statt transdermal verordnet wird (Canonico et al. 2006a; Clarke et al. 2002; Cushman et al. 2004; Straczek et al. 2005).

## Risikoreduktion durch Variation der Hormonanwendung

### Klinischer Endpunkt: vaskuläre Prozesse, Gallenwege

Durch Umgehung der ersten Leberpassage, d. h. durch transdermale statt orale Estrogengabe, können viele der gesundheitlich nachteiligen hepatischen Veränderungen deutlich abgeschwächt bzw. vermieden werden, was vor allem Auswirkungen auf Gerinnungsmarker, Gallenwege, Bindungsproteine und inflammatorische Marker hat (Tab. 4). Im Einklang damit sind mittels transdermalen

Estrogengabe gegenüber Nichtanwendern oder oralen Gaben keine Anstiege der Thromboseraten mehr feststellbar, auch nicht oder kaum in besonderen Risikogruppen wie Frauen mit Übergewicht und Adipositas oder prothrombotischen Mutationen (Canonica et al. 2006a, 2006b; Clarke et al. 2002; Mueck 2012a; Olié et al. 2010; Renoux et al. 2010a; Rott 2014; Scarabin et al. 2003; Straczek et al. 2005). Auch die erhöhten Risiken bei Schlaganfall sowie die fast verdoppelten Inzidenzen bezüglich Erkrankungen der Gallenwege unter oraler HRT sind im Vergleich zur transdermalen Anwendung nicht mehr nachweisbar (Hart et al. 2008; Liu et al. 2008; Renoux et al. 2010b; Rott 2014). Da auch manche Progestagene einige thromboembolische Risiken steigern können – offensichtlich aber nicht das natürliche Progesteron –, können solche Unterschiede bei der Therapieentscheidung zusätzlich berücksichtigt werden (Canonica et al. 2006b; Cushman et al. 2004; Rott 2014; Smith et al. 2004).

**Tabelle 4: Veränderungen hepatischer Risikomarker im Blut durch orale Estrogenbelastungen\* und mögliche klinische Auswirkungen (modifiziert nach Römmler 2006b)**

### Fazit

Viele der hepatisch bedingten Risikosteigerungen unter einer oralen Estrogengabe (z. B. zahlreiche vaskuläre Risiken, Gallenwegsprobleme) lassen sich durch transdermale Anwendung weitgehend vermeiden. Bezüglich der Gestagene sind bei oraler Darreichung des Progesterons bisher keine erhöhten (vaskulären) Risiken beschrieben worden.

\* unter Einschluss von konjugierten Estrogenen, Estradiolvalerat, mikronisiertem Estradiol

Klinische Bewertung: »+« günstig; »-« ungünstig

CRP: C-reaktives Protein; HDL: High-density Lipoprotein; IGF: Insulin-like growth factor; LDL: Low-density Lipoprotein; PAI: Plasminogen-Aktivator-Inhibitor

| Bewertung | Hepatische Marker                          | Kombination   |
|-----------|--|---|
| -         | Anstieg Estron und Metabolite              | belegt hohe Estrogenbelastung, verstärkt Brustdichte  |
| -         | Anstieg Bindungsproteine                   | Überwachung weiterer Systeme erforderlich, z. B. Schilddrüse, Androgene, Vitamin D  |
| -         | biliäre Belastungen                        | vermehrt Gallensteinbildung und deren Operationen   |
| -         | Anstieg Angiotensinogen                    | steigt 1- bis 2-fach an; kann als Plasma-Renin-Substrat zum Blutdruckanstieg beitragen  |
| -         | Veränderungen von Gerinnungsfaktoren       | prothrombotische und fibrinolysehemmende Faktoren überwiegen; kann Thrombose-, Embolie- und Schlaganfallrisiko erhöhen                      |
| +         | Absenkung PAI-1                            | stört Fibrinolyse; Absenkung trägt zum Thrombose-/Embolieschutz bei   |
| -         | Anstieg CRP                                | unabhängiger akuter inflammatorischer Marker, steigt 1- bis 3-fach an; fördert Thrombose und Arteriosklerose                                |
| +         | Anstieg HDL-Cholesterin                    | gesundheitlich günstig; Anstieg wird durch manche Progestagene abgeschwächt   |
| +         | Abfall LDL-Cholesterin und Lipoprotein (a) | verbessertes Lipidprofil, damit antiarteriosklerotisch und antithrombotisch wirksam   |
| -         | Anstieg Triglyzeride                       | fördert Arteriosklerose und Fettansatz  |
| -         | Abfall IGF-1                               | vermittelt Wirkungen des Wachstumshormons; Abfall verringert Mager-, verstärkt Fettmasse, fördert Osteoporose und Schwäche des Bindegewebes |

Tabelle 5: Repräsentative Übersicht über Brustkrebsrisiken unter Hormonersatztherapie (HRT) (modifiziert nach Römmler u. Römmler 2009)

| Anwendungsart Hormon       | Relatives Risiko (RR) | Vertrauensbereich 95 %, adjustiert |
|----------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| Nichtanwenderinnen         | 1,00                  |                                    |
| Estrogen allein            | 1,29                  | 1,02–1,65, p < 0,001               |
| Estrogen mit Progesteron   | 1,00                  | 0,83–1,22, n. s.                   |
| Estrogen mit Dydrogesteron | 1,16                  | 0,94–1,43, n. s.                   |
| Estrogen mit Progestagen   | 1,69                  | 1,50–1,91, p < 0,001               |

80.377 postmenopausale Frauen; mittleres Alter: 52,4 Jahre bei Beginn der HRT; mittlere Anwendungsdauer: 7,0 Jahre; mittlere Beobachtungszeit: 8,1 Jahre; E3N-Kohorte Frankreich (Fournier et al. 2008a, b)

Relationen stehen im Einklang mit neueren Langzeit-Auswertungen wie Million Women Study (Beral et al. 2011), Women's Health Initiative (WHI: Anderson et al. 2012; Chlebowski et al. 2010; Prentice et al. 2009), Cecile-Study (Cordina-Duverger et al. 2013) n. s.: nicht signifikant

#### Klinischer Endpunkt: Brustkrebs

Kombinierter Hormonersatz (HRT): Es ist immer wieder gezeigt worden, dass viele der »synthetischen« Progestagene bei einer kombinierten HRT das Brustkrebsrisiko dosis- und zeitabhängig steigern und auch zu einer höheren Brustdichte, Mammografie- und Biopsierate führen können, sowohl in den USA als auch in Europa (Bakken et al. 2004; Cordina-Duverger et al. 2013; Fournier et al. 2008a; Rossouw et al. 2002; Stute 2014). Auch in den umfangreichen Langfristauswertungen der Women's Health Initiative USA (WHI) und der Million Women Study aus Großbritannien (MWS) kommen diese erhöhten Risiken signifikant zum Ausdruck (Anderson et al. 2012; Beral et al. 2011; Chlebowski et al. 2010). Für Estrogengaben in Kombination mit dem natürlichen Progesteron trifft das kaum oder zumindest in viel geringerem Ausmaß zu (Tab. 5), wobei bisher knapp zehnjährige Beobachtungen abgedeckt werden (Cordina-Duverger et al. 2013; de Lignières et al. 2002a, b; Fournier et al. 2008a, b; Lyytinen et al. 2009; Opatrny et al. 2008).

Ein solcher risikoarmer Progesteroneffekt erscheint aus Praxissicht auch plausibel: Sind doch Endometrium- und Mammakarzinome bei der geschlechtsreifen gesunden Frau sehr selten, während eine Lutealinsuffizienz für beide Karzinome bereits als Risikofaktor gilt (Micheli et al. 2004; Yang et al. 2011), ebenso die nachlassende Progesteronsekretion in der Peri- und Postmenopause, die mit deren stark ansteigenden Inzidenzen assoziiert ist (Ohlinger et al. 2006; Schuback 2005).

#### Fazit

Die berichteten erhöhten Brustkrebsrisiken bei einer kombinierten HRT aus Estrogen und zahlreichen Progestagenen können vermindert oder gar vermieden werden, indem »methodisch« physiologisches Progesteron als gestagene Komponente bevorzugt wird.

#### Estrogene Monosubstitution (ERT), »gap-time«

Aus der repräsentativen Übersicht zum Brustkrebsrisiko geht hervor, dass unter alleiniger Estrogengabe (meist oral konjugierte Estrogene, Estradiolvalerat, mikronisiertes Estradiol; neuerdings auch transdermales Estradiol) dosis- und zeitabhängig ein leichter Risikoanstieg zu beachten ist (Tab. 5).

- Dies steht im Einklang mit fast allen früheren sowie neueren Beobachtungsstudien zur HRT, die gelegentlich keine, meist aber eine leichte bis mittelstarke Risikozunahme ergaben (Bakken et al. 2004; Beral et al. 2003, 2011; Chen et al. 2006; Cordina-Duverger et al. 2013; Flesch-Janys et al. 2008; Fournier et al. 2008a; Opatrny et al. 2008). Hierzu sind auch die Reanalysen der WHI-Studie kompatibel (Prentice et al. 2009).
- Im Gegensatz hierzu ergaben die ersten und später auch die längerfristigen Auswertungen der Women's Health Initiative Study (WHI) im estrogenen Monoarm eine deutliche Risikoreduktion beim Mammakarzinom, was wegen des placebokontrollierten Studiendesigns eine wichtige Aussage darstellt (Anderson et al. 2012; Stefanick et al. 2006).
- Die WHI-Arbeitsgruppe hat die Aufklärung dieser Diskrepanz durch Reanalyse selbst initiiert. Das Zeitintervall zwischen Menopause und Beginn der HRT lag in den WHI-Studien überwiegend bei 10–20 Jahren (große »gap time«, großes Zeitfenster), während üblicherweise in den ersten ein bis fünf Jahren mit einer HRT begonnen wird (kleine »gap-time« bei Beobachtungsstudien), was die Ergebnisse beeinflusst.

#### Fazit

Die Reanalyse des estrogenen Monoarms zeigte, dass bei einer kleinen »gap time« bis zu fünf Jahren das Brustkrebsrisiko gegenüber Kontrollen nicht abgesenkt war, sondern erst in der Gruppe von Frauen, die eine große »gap-time« aufgewiesen hatten und vorab auch keine brustspezifischen Risikofaktoren erkennen ließen (Prentice et al. 2008a).

Ein ähnliches Verhalten ergab sich auch bei der kombinierten HRT: Ein Beginn in den ersten fünf Jahren nach der Menopause ließ ein fast verdoppeltes Brustkrebsrisiko erkennen, während es bei einem späten Beginn nur noch mäßig erhöht war (Prentice et al. 2008b).

Ein solcher Einfluss der »gap time« auf das Brustkrebsrisiko wurde seitdem von weiteren großen Arbeitsgruppen bestätigt (Beral et al. 2011; Cordina-Duverger et al. 2013; Fournier et al. 2009; Prentice et al. 2009; Stute 2014).

### Bedeutung der »gap-time« für die Praxis

Es ist wissenschaftlich interessant, dass nach einem hormonfreien Intervall im Alter wohl zelluläre Veränderungen stattfinden können (z. B. Involution, Atrophie, Förderung der Apoptose), die bei anschließenden Hormongaben zu einem reduzierten Malignomrisiko beitragen können. Die gelegentlich zu hörende Aussage, »Monoestrogene zur HRT würden das Brustkrebsrisiko senken«, ist also so nicht richtig, da sie nur für die spezielle Situation eines »späten Zeitfensters« zum HRT-Beginn gültig ist.

Dieses späte Zeitfenster zu nutzen, hätte aber kaum eine praktische Relevanz. Denn klimakterische Beschwerden treten üblicherweise früh mit der Menopause auf und solche Patientinnen wollen behandelt werden. Ähnliches gilt für Maßnahmen der Prävention. Wird mit einer HRT länger gewartet, steigt zudem die Gefahr der vaskulären degenerativen Veränderungen, die damit die HRT-Risiken drastisch erhöhen (Cushman et al. 2004; Grodstein et al. 2006; Rossouw et al. 2007).

### Fazit

Bei einem üblicherweise indizierten HRT-Beginn in der Peri- und frühen Postmenopause kann durch eine alleinige (»unopposed«) estrogene HRT das Brustkrebsrisiko gegenüber Nichtanwenderinnen nicht abgesenkt werden, die überwiegende Mehrzahl der Studien zeigt sogar einen mäßigen Risikoanstieg.

### Resümee Estrogensatztherapie

- Eine konventionelle HRT (d. h. Estrogene oral, mit/ohne synthetisches Gestagen) stellt eine pharmakologische Maßnahme dar und ist risikobehaftet. Orale Estrogengaben sind nicht zur Therapie oder Prävention kardiovaskulärer Ereignisse geeignet und können neben anderen Nachteilen noch das Thrombose- und Schlaganfallrisiko zusätzlich steigern. Darüber hinaus erhöhen die Progestagen-kombinierten Hormongaben und weniger stark auch die alleinige Estrogengabe das Brustkrebsrisiko.
- Solche Risiken sind zum großen Teil durch Modifikationen der Hormonanwendung im Sinne einer eher physiologischen Vorgehensweise vermeidbar: Transdermal verabreichtes Estrogen ist bezüglich vaskulärer Risiken (arteriell und venös) weitgehend sicher, in Kombination mit physiologischem Progesteron erscheint auch das Brustkrebsrisiko nicht oder nicht nennenswert erhöht. Das eröffnet auch Optionen bei Frauen ohne Uterus.
- Diese Aussagen werden bereits von zahlreichen nationalen und internationalen Fachgesellschaften unterstützt (Simon 2012). Hinweise zur praktischen Vorgehensweise und weitere Anwendungstipps zur HRT wurden kürzlich ausführlich zusammengestellt (Römmeler 2014g).

### Progesteron – ein systemisch wirkendes Hormon

#### Genitale Effekte

Bisher standen Progesteronwirkungen auf das weibliche Genitale im Vordergrund des medizinischen Interesses, hierbei vor allem die sekretorischen sowie karzinomprotektiven Partialeffekte auf das Endometrium und die Brustdrüse (Tab. 6). Das hat sich in den letzten Jahren geändert (Römmeler u. Römmeler 2009).

- Das physiologische Progesteron ist wie ein synthetisches Progestagen zur Endometriumprotektion und vermutlich auch zum Schutz vor epithelialen Ovarialkarzinomen geeignet, wenn es ausreichend hoch dosiert und zyklisch, besser noch kontinuierlich (25-tägig und mehr) gegeben wird (Beral et al. 2005; de Lignières 1999; Ho 2003; PEPI-Trial 1996; Weiderpass et al. 1999; Yang et al. 2011).

Jedoch ist Progesteron in üblicher Dosis nicht antigonadotrop, d. h. supprimiert nicht das Ovar.

- Progesteron ist möglicherweise auch ein natürlicher Schutzfaktor vor Brustkrebs in der langen Zeit der Geschlechtsreife. Wie am Endometrium, so wirkt es auch an den Brustepithelien biphasisch: zunächst proliferativ, indem die Estrogen-stimulierten Zellen weiter ausreifen bzw. sekretorisch ausdifferenzieren können. Dann antiproliferativ, indem Progesteron zu einem Stopp der weiteren Zellteilungen beiträgt, indem die G<sub>1</sub>-Phase des nachfolgenden Zellzyklus arretiert wird (Barrat et al. 1990; Carlson et al. 2012; Foidart et al. 1998; Groshong et al. 1997; Leo et al. 2005). Hierbei sind Gene zur Modulation von Tumorsuppressoren, der Apoptose und Balance zwischen den verschiedenen Rezeptoren des Progesterons, aber auch lokale Wachstumsfaktoren, das RANKL-System, Priming durch Graviditäten und mehr involviert (Graham et al. 2005; Groshong et al. 1997; Leo et al. 2005; Rajaram et al. 2015).

Angesichts solcher protektiven Progesteronwirkungen kann aus klinischer Sicht der peri- und postmenopausale Abfall von Progesteron nun als ein bedeutender Risikofaktor für den sprunghaften Anstieg endometrialer Pathologien sowie benignen und malignen Mammaveränderungen in dieser Lebenszeit angesehen werden (Beral 2003; Micheli et al. 2004; Ohlinger et al. 2006; Schuback 2005). Aus diesem Blickwinkel ist es plausibel, wenn nun eine estrogene HRT durch Progesteron ergänzt wird, dass dann trotz des estrogenen Stimulus kein Anstieg des Brustkrebsrisikos gegenüber Nichtanwenderinnen beobachtet wird, wie erste mehrjährige Daten zeigen (Cordina-Duverger et al. 2013; Fournier et al. 2008a, 2008b; Opatrny et al. 2008).

Diese Protektion steht im Gegensatz zu den Wirkungen mancher synthetischer Gestagene auf das Brustkrebsrisiko, was auf eine neue Erkenntnis hinweist: Am Endometrium können Progestagene und Progesteron gleichermaßen vor Estrogen-abhängigen Hyperplasien und Karzinomen schützen, am Brustepithel wohl aber nur

das physiologische Progesteron, da hier viele der synthetischen Gestagene sogar eine signifikante, zeitabhängige Risikohöherung im Rahmen einer HRT bewirken.

### Extragenitale Effekte

Progesteron und dessen Metabolite wie Allopregnanolon und  $5\alpha$ - sowie  $5\beta$ -Pregnanolon bewirken auch systemische, extragenitale Effekte in der Peripherie sowie im zentralen Nervensystem, die gesundheitlich vorteilhaft erscheinen. Einige davon sind den Frauen durch charakteristische Progesteron-bedingte Veränderungen bereits während ihres Regelzyklus gut bekannt, so in der Lutealphase der Temperaturanstieg sowie die »innere Entspannung« (Tab. 6). Solche und weitere systemische Progesteroneffekte lassen sich auch durch orale Substitution erreichen (Tab. 7), nicht aber gleichermaßen durch synthetische Gestagene (Gambacciani et al. 2005; Römmler 2006; Römmler u. Römmler 2009; Schumacher et al. 2012; Wolf 2002a).

- GABA (Gamma-Aminobuttersäure). Zu den psychovegetativen Wirkungen zählen neben Abhilfe gegen klimakterisches Schwitzen und Hitzewallungen vor allem die GABA<sub>A</sub>-vermittelte Beruhigung und Schlafförderung sowie Angstlösung und Schutz vor Panikattacken, was ähnlich auch bei Männern zu beobachten ist (Caufriez et al. 2011; de Lignières et al. 1995; Gambacciani et al. 2005; Hitchcock u. Prior 2012; Montplaisier et al. 2001; Römmler 2014h).
- Mehrere Enzymsysteme werden durch Progesteron moduliert, von denen zwei hervorzuheben sind. Zum einen wird bei der Metabolisierung von Progesteron zu Allopregnanolon die  $5\alpha$ -Reduktase benötigt, die bei Mann und Frau auch die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron moduliert und damit die androgene Wirkstärke beeinflusst. Wenn somit Inhibitoren der  $5\alpha$ -Reduktase beispielsweise zur Behandlung einer androgenetischen Alopezie (oder beim Mann zum Prostata-schutz) eingesetzt werden, ist über den gestörten Metabolismus von Progesteron auch mit psychischen und neuronalen, hierbei meist nachteiligen Auswirkungen zu rechnen, die neuerdings als »Post-Finasterid-Syndrom« wissenschaftlich thematisiert werden (Caruso et al. 2015; Römmler 2014h).
- Als zweites ist das Enzym  $17\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase ( $17\beta$ -HSD) zu erwähnen. Es moduliert in seiner reduktiven und oxidativen Isoform die Umwandlung von Estron zu Estradiol und zurück, was Auswirkungen auf die Estradiolkonzentrationen im Endometrium wie auch im Mammagewebe hat. Progesteron fördert hier die Inaktivierung des Estradiols zu Estron, kann damit zum Karzinomschutz an beiden Geweben beitragen (de Lignières 2002a; Römmler 2014h).
- Progesteron vermittelt weitere günstige Einflüsse, so auf einen klimakterisch labilen Bluthochdruck und Ödemneigung, möglicherweise durch seine Eigenschaft als Antagonist des Aldosterons (Quinkler et al. 2004). Ebenso kann es die Degradierung von Bindegewebsstrukturen

(extrazelluläre Matrix) vermindern, was beispielsweise einen Haut-, Gefäßwand- und Beckenbodenschutz durch Hemmung der kollagenabbauenden Matrix-Metalloproteasen bedeutet (Huber 1996; Jacob 2003; Simoncini et al. 2004; Vassilev et al. 2005).

- Besonders bedeutsam sind die Wirkungen des Progesterons als »Neurosteroid« (d. h. im zentralen und peripheren Nervengewebe synthetisiertes Steroidhormon), wie kürzlich aktualisiert wurde (Römmler 2014h, i). Durch Förderung der Neuriten- sowie Synapsenbildung inklusive der Myelinisierungen wird vor allem die kognitive Neurogenese stimuliert, repariert und geschützt, was mit entsprechender Verbesserung bei reduzierten kognitiven und psychischen Leistungen einschließlich des Alterns verbunden ist (Bunk et al. 2011; Charalampopoulos et al. 2008; Conboy et al. 2005; Koenig et al. 2000; Marx et al. 2009; Schumacher et al. 2012). Eine fortschreitende Demyelinisierung spielt bei der multiplen Sklerose und anderen neurogenerativen Erkrankungen, aber auch bei der allgemeinen Gehirn- bzw. Neuronenalterung inklusive Demenz eine wichtige pathogenetische Rolle (Charalampopoulos et al. 2008; Kövari et al. 2004; Schumacher et al. 2012).
- Konsequenterweise wurde bei männlichen und weiblichen Patienten mit akuten traumatischen Hirnverletzungen in klinischen Studien Progesteron für eine Woche kontrolliert eingesetzt, was zu einer signifikant besseren Regeneration sowie knapp einer Halbierung der Mortalitätsrate geführt hatte (Stein 2011; Xiao et al. 2008). Dies konnte kürzlich nicht gleichermaßen bestätigt werden (Skolnick et al. 2014; Wright et al. 2014), weshalb Detailanalysen abzuwarten bleiben.

### Fazit

Ähnlich wie vor einigen Jahrzehnten die Estrogenwirkungen auf das Endometrium im Vordergrund standen und systemische Effekte im Gegensatz zu heute kaum Beachtung fanden, hat nun auch bei der Bewertung des Progesterons ein Paradigmenwechsel stattgefunden: Progesteron hat neben seinen genitalen, reproduktiven Wirkungen eine Fülle von gesundheitsrelevanten systemischen Effekten, die therapeutisch und präventiv vor allem im Alter genutzt werden können (Tab. 8). Drei Schwerpunkte stechen besonders hervor:

- Mit Blick auf eine HRT hat Progesteron im Genitalbereich neben reproduktiven Effekten auch karzinomprotektive, dazu hat es günstige systemische Auswirkungen, die gleichzeitig mit genutzt werden können. In üblichen Dosierungen ist es aber nicht ovarsuppressiv (nicht anti-gonadotrop).
- Unabhängig von einer HRT lassen sich die psychotropen Effekte von Progesteron und dessen Metaboliten »off-label« nutzen, was sofort nebenwirkungsarm wirkt und schon bei alltäglichen Problemen (z. B. Angstlösung, Stressbewältigung, Schlafverbesserung) hilfreich ist.
- Schließlich bieten die fundamentalen Progesteronwirkungen auf neuronale Prozesse mit Auswirkungen

auf die Kognition zahlreiche Ansatzpunkte für einen alterspräventiven, aber auch therapeutischen Einsatz bei diversen neuronalen Erkrankungen.

**!** Solche vorteilhafte systemische Bewertungen sind unabhängig davon, ob eine Frau hysterektomiert ist oder ob bei einem Mann interveniert werden soll. Auch kann sie nicht auf synthetische Progestagene ausgeweitet werden, was in Konsensus-Empfehlungen zur HRT kaum herausgestellt wird (Mueck 2012b; Ortmann et al. 2009; Rabe et al. 2006). **!**

Tabelle 6: Einige etablierte Progesteronwirkungen – genitale und extragenitale (modifiziert nach Römmler 2006b; Römmler u. Römmler 2009)

| Genital   | Extragenital  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mukusverdichtung an der Cervix uteri</li> <li>• Proliferationsstopp am Endometrium</li> <li>• Proliferationsstopp am Mammaepithel</li> <li>• sekretorische Differenzierung an diesen Epithelien</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperaturerhöhung (thermogenetischer Effekt)</li> <li>• Beruhigung, Angstlösung (via Metabolite, GABA<sub>A</sub>-R)</li> <li>• Aldosteronantagonist (antihypertensiv, antiödematös)</li> </ul> |

GABA<sub>A</sub>-R: Gamma-Aminobuttersäure-Rezeptor A

Tabelle 7: Weitere systemische Progesteroneffekte bei Mann und Frau (modifiziert nach Römmler 2006b; Römmler u. Römmler 2009)

|  |   |
|--|---|
| <b>Gefäßendothelien</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tonisierung (antispastisch unter Belastungen)</li> <li>• antiarteriosklerotisch (reduziert Adhäsionsmoleküle)</li> </ul>                               |
| <b>Knochen-/Kollagen-turnover</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktiviert Osteoblastenstammzellen (auch im Alter)</li> <li>• inhibiert Kollagen Degradierung (inklusive Knorpel, Haut)</li> </ul>                      |
| <b>Neuroprotektion ZNS/PNS</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• fördert Myelinisierung</li> <li>• stimuliert Axon- und Synapsenbildung (Plastizität)</li> </ul>  |
| <b>Enzymmodulation zahlreicher Systeme</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• kompetitiv zu Testosteron bei der 5<math>\alpha</math>-Reduktase</li> <li>• oxidativ bei der 17<math>\beta</math>-HSD (Estradiol zu Estron)</li> </ul> |

ZNS/PNS: zentrales/peripheres Nervensystem; HSD: Hydroxysteroid-Dehydrogenase

Tabelle 8: Klinische Indikationen zur Progesteronsubstitution

|   |   |
|---|---|
| <b>menopausaler Hormonersatz (HRT)</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• mikronisiertes Progesteron oral, kombiniert mit Estradiol transdermal</li> </ul>   |
| <b>Progesteron als Therapieversuch, off-label</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• bewährt bei psychischer Unruhe, Subgruppen mit Migräne, Angststörungen, Panikattacken, Epilepsie, stressbedingten Ein- und Durchschlafstörungen</li> <li>• in klinischer Testung zur Neuroregeneration bei traumatischen Hirnverletzungen, multipler Sklerose, Morbus Alzheimer, diversen neurodegenerativen Erkrankungen</li> </ul> |
| <b>Progesteron zur Prävention im Alter, off-label</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuroprotektion und Regeneration, Kognitionsverbesserung</li> <li>• endotheliale Gefäßprotektion</li> <li>• Protektion Hautalterung und Osteoporose</li> </ul>   |

### Darreichung zur Substitution

Die verschiedenen Möglichkeiten, Progesteron darzureichen, haben spezielle Vor- und Nachteile, weshalb die Auswahl von der Indikation einer Substitution abhängig ist (Römmler 2006b, 2014h; Römmler u. Römmler 2009).

#### Oral

Für die zentralen Wirkungen ist die orale Applikationsform entscheidend, da erst durch die erste Leberpassage ausreichende Mengen an gewünschten Metaboliten entstehen (de Lignières et al. 1995). Gleichzeitig bewirkt es auch in Gegenwart niedrig-normaler Estrogenspiegel eine Endometriumprotektion, wenn es mindestens 24-tägig bzw. kontinuierlich mit 100 mg/d oder zyklisch mit 200 mg/d substituiert wird (de Lignières 1999; PEPI-Trial 1996). Somit ist die orale Darreichung bei einer HRT und zur Intervention bei den oben diskutierten psycho-neuronalen Störungen zu bevorzugen. Hierbei wird mikronisiertes Progesteron im Darmtrakt gut resorbiert, besonders, wenn es in einem fettreichen Träger wie Nuss- oder Sonnenblumenöl gelöst ist. Bei galenischer Überempfindlichkeit kann es auch nativ in einer Kapsel verabreicht werden, jedoch nicht in kristalliner Form, die keine ausreichende Resorption gewährleistet (Adlercreutz u. Martin 1980).

#### Transdermal

Für systemische Wirkungen sind transdermale Progesterongaben nicht geeignet. In höherer Konzentration (8–10%ige Creme) werden zwar Blutspiegel zwischen 1 und 3 ng/ml zu erreichen sein, neben lokalen Effekten reichen sie aber für viele der zentralen und systemischen Wirkungen sowie eine Endometriumprotektion nicht aus (Burry et al. 1999; Mueck 2014; Ruan u. Mueck 2014; Römmler 2006b; Wren et al. 2000, 2003). Im Einklang mit



dieser Bewertung sprechen auch bei geschlechtsreifen Frauen solche niedrigen Progesteronspiegel für eine Lutealinsuffizienz.

### Vaginal

Auch eine vaginale Progesteronanwendung hat im Alter wenige Vorteile, obwohl ähnlich hohe Blutkonzentrationen wie bei oraler Applikation erreicht werden können (de Lignières et al. 1995). Vaginal führt der sogenannte Uterus-First-Pass-Effekt zwar zu einer sehr hohen Anreicherung des Progesterons im Endometrium, was speziell in der Reproduktionsmedizin erwünscht ist (Bulletti et al. 1997; Miles et al. 1994). Aber das Vaginalmilieu hat nicht den Bakterien- bzw. Enzymbesatz, um in ausreichender Menge die vorteilhaften Progesteronmetaboliten entstehen zu lassen (de Lignières et al. 1995). Damit bewirkt die vaginale Darreichung keine nennenswerten psychischen Effekte, was immer wieder bestätigt werden konnte (Römmeler u. Römmeler 2009).

### Pharmakologische Dosierungen

Progesteron wird nicht nur zur Substitution, sondern kann auch zur Erzielung pharmakologischer Effekte bei bestimmten Indikationen eingesetzt werden (s. Tab. 6–8). Aus obigen Ausführungen über zentrale Progesteronwirkungen wird verständlich, dass schon lange bei Angststörungen und Panikattacken oder Stresseinschuss und Höhenängsten über gute Erfolge durch mehrmalige orale Progesterongaben (jeweils 100 mg, über den Tag verteilt) bei beiden Geschlechtern berichtet werden konnte (Römmeler 2006b, 2014h; Römmeler u. Römmeler 2009).

Der Wirkungseintritt bei Angststörungen ist kurzfristig innerhalb von einer Stunde und auch bei einer nur situativen, d. h. gelegentlichen Einnahme von 100 mg, zu registrieren. Dies stellt nach Erachtens des Autors eine bedeutsame und nebenwirkungsarme Option für solche teils schwer erkrankten Patienten dar, für die kaum besser verträgliche und wirksame pharmakologische Alternativen zur Verfügung stehen.

### Nebenwirkungen

Der Organismus ist an hohe Spiegel von Progesteron – im Gegensatz zu synthetischen Progestagenen – angepasst, sei es mittluteal mit Blutspiegeln um 15–20 ng/ml oder in der Gravidität mit 50–200 ng/ml über viele Monate. Auch für die fötale Leber erscheinen solche hohen Konzentrationen nicht nachteilig. Somit ist es plausibel, dass Progesteron in physiologischen Wirkspiegeln nebenwirkungs- und risikoarm ist (Tab. 9).

- Werden 100–200 mg mikronisiertes Progesteron als Bolus, d. h. als orale Kapsel, zugeführt, können nach einer kurzen Resorptionszeit dann für etwa zwei bis sechs Stunden Blutspiegel von ca. 5–15 ng/ml erreicht werden. Das darreichungsbedingte, kurzfristige Anfluten von Progesteron kann anfangs zu orthostatischen Beschwerden führen, möglicherweise bedingt durch dessen

Wirkung am Aldosteronrezeptor, oder es kann eine flüchtige Müdigkeit auftreten. Üblicherweise klingt dies innerhalb weniger Tage ab, falls nicht, sollte die Dosis reduziert werden.

- Da durch Progesteron die Inaktivierung von Estradiol zu Estron gefördert wird (mittels 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2), können in Grenzsituationen, d. h. bei bereits niedrigen Estrogenspiegeln, durch den Progesteron-vermittelten Abfall in noch niedrigere Bereiche leichte uterine Schmierblutungen oder ein Effluvium auftreten, vor allem bei einem ersten Progesteroneinsatz. Durch eine leichte Steigerung der transdermalen Estrogendosis können diese Symptome sofort beseitigt werden.
- Liegen andererseits bereits höhere Estrogenspiegel »unopposed« vor, d. h. ohne Kombination mit einem Gestagen, ist bei einer Progesterongabe anfangs mit beschwerlichen Brustwirkungen bzw. mit Mastodynien zu rechnen. Die Estrogen-bedingte höhere Proliferation am Mammaepithel führt möglicherweise durch die Zufuhr von Progesteron zunächst verstärkt zu einer alveolären Aussprossung (Differenzierung), was zu der typischen Gestagen-bedingten Brustdichtezunahme führen kann, wie es von einer physiologischen Lutealphase bekannt ist. Die Progesterongabe kann dennoch fortgeführt werden. Durch den biphasischen, d. h. anschließenden Zellzyklus-arretierenden Effekt des Progesterons klingen solche Beschwerden und Veränderungen meist nach ein bis drei Wochen ab.
- Bei galenischer Unverträglichkeit kann auf natives, mikronisiertes Progesteron ohne Trägerstoff gewechselt werden. Ferner sind Gaben von Sexualhormonen inklusive des Progesterons bei einigen Erkrankungen kontraindiziert, zu denen auch das Vorliegen oder der Verdacht auf gynäkologische Malignome gehört. Weitere Daten und Anwendungshinweise zum Progesteron sind kürzlich in einem Überblick zusammengefasst worden (Römmeler 2014h).

Tabelle 9: Beobachtete Nebenwirkungen unter oraler Progesterongabe (modifiziert nach Römmeler 2006b)

- orthostatische Beschwerden, Blutdruckabfall (jeweils flüchtig)
- Müdigkeit, Dösigkeit
- Estradiolabfall mit uterinen Schmierblutungen und Effluvium
- Mastodynien (biphasisch)
- Allergie gegen galenische Trägerstoffe (z. B. Nussöl)

### Resümee Progesteronersatztherapie

Die Bewertung einer Progesterongabe im Alter vollzieht derzeit einen drastischen Wandel: Physiologisches Progesteron zur Substitution und therapeutischen Intervention ist eine nebenwirkungsarme Gestagenoption (s. Tab. 6–9).

- Wenn Progesteron als Bestandteil einer HRT eingesetzt wird, sind keine erhöhten Risiken auf vaskuläre und

mammaspezifische Ereignisse zu erwarten, ferner ist es stoffwechselneutral. Hierbei können auch die systemischen Auswirkungen des Progesterons als gesundheitsrelevante, günstige Begleiteffekte genutzt werden, was verständlicherweise auch für Frauen ohne Uterus zutrifft.

- Außerhalb einer HRT ist die Progesterongabe heute noch eine »Off-Label«-Vorgehensweise. Liegen Progesteron-assoziierte Beschwerden bzw. Erkrankungen vor (s. Tab. 8), kann ein Therapieversuch gut begründet werden. Hierbei sind mögliche Risikobedenken gegenüber einem Leidensdruck unter der Erkrankung abzuwägen. Bei Frauen betrifft dies vorzugsweise ein Brustkrebsrisiko, das aber nach aktueller Datenlage nicht gegeben ist. Bei Männern sind vor allem nachteilige Einflüsse auf die Prostata zu bedenken, was derzeit auch nicht zu erwarten ist (Römmler 2014h).
- Ein Einsatz lediglich aus präventiver Indikation ist strenger abzuwägen, wenn auch meist eine kombinierte Indikation von Therapieversuch und Prävention vorliegen mag, zu der bei Frauen noch ein HRT-Wunsch kommen kann. Ausgedehntere Studiendaten zu den einzelnen Komplexen sind wünschenswert.

### Androgene: Testosteron und Dehydroepiandrosteron (DHEA)

#### Klinik

Die im Alter meist deutlich abfallenden Androgenspiegel tragen auch bei der Frau zum alterstypischen Katabolismus und dann einer Sarkopenie bei (Davison et al. 2005; Römmler 2014b). Sie resultieren aus einer physiologischen Adrenopause (androgene Defizienz der Nebennieren) und androgenen Gonadopause, als Leitsymptom kann ein mentaler und somatischer Vitalitätsverlust dienen. Pathophysiologisch kann ihm eine mitochondriale Dysfunktion zugrunde liegen (Traish et al. 2011a).

Bereits in den fünfziger Lebensjahren ist die Adrenopause mit ihrem Leithormon DHEAS (Dehydroepiandrosteron-Sulfat) typischerweise merkbar fortgeschritten (Römmler 2014d). So sind die Blutspiegel von DHEAS gegenüber 25-jährigen Erwachsenen etwa halbiert und in den siebziger Lebensjahren auf etwa 20 % reduziert. Ähnlich ist es beim Testosteron der Frau (Davison et al. 2005), dessen Blutspiegel sich etwa hälftig aus ovarieller und adrener Quelle speisen.

Androgene Defizienzen sind mit charakteristischen klinischen Befunden assoziiert. Psychischer Vitalitätsmangel, verminderte Stressbelastbarkeit mit erhöhter Reizbarkeit sowie Libidomangel, aber auch eine fettarme Haut (reduzierte Sebumsekretion) und vermehrter (viszeraler) Fettansatz sind häufige Hinweise auf androgene Defizienzen (Römmler 2014c; Traish 2014a). Sie unterscheiden sich von typischen Estrogen-assoziierten Mangelsymptomen, obwohl es einige Überlappungen gibt (Tab. 10).

Ein fortbestehender Androgenmangel kann dann zu den degenerativen Befunden eines Postmenopause- bzw. beim Mann Andropause-Syndroms beitragen (Römmler 2014b, c). Somit ist die ärztliche Betreuung vor allem einer peri- und postmenopausalen Frau zu einseitig, wenn sie sich hormonell nur auf Estrogen- und Progesteron-assoziierte Aspekte beschränkt und die bereits frühzeitig zu Tage tretenden Befunde eines Androgendefizits bzw. eines weiblichen »Androgen-Insuffizienz-Syndroms« (Bachmann et al. 2002) ignoriert.

Auch der altersbedingte Abfall des Wachstumshormons bzw. seines Hauptvermittlers IGF-1 (»insulin-like growth factor«<sup>1</sup>) bewirkt als Anabolikum eine ähnliche Symptomatik wie ein Androgenmangel, was in der Altersendokrinologie zu berücksichtigen ist. Ebenso sind andere hormonelle Dysfunktionen wie Hypothyreose, Insuffizienz der Nebenniere (z. B. bei einem Burn-out-Syndrom) oder Dysbalancen einiger Neurotransmitter wie bei Depressionen und Insomnie differenzialdiagnostisch zu beachten.

Tabelle 10: Leitsymptome bei Estrogen- im Vergleich zu Androgenmangel (modifiziert nach Römmler u. Römmler-Zehrer 2013)

|                                  | Estrogenmangel (E2, Prog)<br>z. B. Postmenopause   | Androgenmangel (DHEA, T)<br>z. B. Adrenopause   |
|----------------------------------|--|---|
| psycho-vegetative<br>Beschwerden | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hitzewallungen</li> <li>• Schweißausbrüche</li> <li>• Unruhe, Gereiztheit</li> <li>• Stimmungslabilität, Depressivität</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leistungsknick, Müdigkeit</li> <li>• Stressbelastbarkeit reduziert</li> <li>• Unruhe, Gereiztheit</li> <li>• Depressivität</li> <li>• Libido reduziert</li> </ul>  |
| somatische<br>Beschwerden        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• trockene Haut und Schleimhäute</li> <li>• Haarausfall</li> <li>• Atrophien diverser Gewebe</li> <li>• urogenitale Schwäche</li> <li>• Gelenkschmerzen und Arthrose</li> <li>• Osteopenie und Osteoporose</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• fettarme Haut</li> <li>• nachlassende Behaarung</li> <li>• Atrophien diverser Gewebe</li> <li>• Muskel-Fett-Relation vermindert</li> <li>• Arthrose und Osteoporose</li> <li>• Anämie, Immundefizit</li> </ul> |

E2: Estradiol; Prog: Progesteron; DHEA: Dehydroepiandrosteron; T: Testosteron

#### Labordiagnostik bei Androgenmangel

Liegen klinische Hinweise auf einen Androgenmangel vor, lässt sich dieser in Stufe 1 durch Testosteron (T; freies Testosteron direkt oder berechnet als Androgenindex) für die eher gonadale Quelle sowie DHEA-Sulfat (DS, DHEAS) als vorwiegend adrener Marker objektivieren und quantifizieren (Tab. 11).

Bei niedrigen Blutspiegeln ist weiter zu differenzieren (Stufe 2). Zum einen wird beim Testosteron ursächlich zwischen gonadalen (LH und FSH erhöht) und hypothalamischen (LH und FSH niedrig, z. B. stressbedingt) Störungen unterschieden, was besonders in der Perimenopause (sowie bei älteren Männern) von Bedeutung ist. Zum anderen kann ein niedriges adrenales DHEAS durch diverse Ursachen bedingt sein, die sich durch die Kortisolspiegel unterscheiden: Ist DHEAS nur altersbedingt niedrig (Adrenopause), liegen normale Kortisolspiegel vor. Dagegen ist Kortisol sehr niedrig bei einer klassischen NNR-Insuffizienz oder einer NNR-Suppression durch Medikation von Kortikoiden sowie niedrig bei einem sich entwickelnden Burn-out-Syndrom, das in allen Lebensphasen auftreten kann. Bei niedrigen DHEA-Spiegeln ist daher neben der Klinik und Medikamentenliste auch die Kortisolbestimmung ratsam. Sind trotz typischer Symptome eines Androgenmangels die Testosteron- und DHEAS-Blutspiegel unauffällig, können andere hormonelle Dysbalancen zugrunde liegen. Hier ist in erster Linie an IGF-1 (Wachstumsfaktor, Anabolikum), TSH (Hypothyreose), Kortisol (NNR-Insuffizienz) sowie an einen Estrogenmangel zu denken (Stufe 3).

Tabelle 11: Labordiagnostik bei Verdacht auf Androgenmangel (modifiziert nach Römmler 2006b)

| Stufe               | Labordiagnostik  |
|---------------------|--|
| 1 (Basis)           | <ul style="list-style-type: none"> <li>gonadal: Testosteron (freies T, Androgenindex aus TT/SHBG)</li> <li>adrenal: DHEAS</li> </ul>   |
| 2 (Differenzierung) | <ul style="list-style-type: none"> <li>gonadal (primäre/sekundäre Störung): <ul style="list-style-type: none"> <li>LH (FSH) bei Männern</li> <li>FSH (LH) bei Frauen</li> </ul> </li> <li>adrenal (Adrenopause/NNR-Insuffizienz/Burn-out): Kortisol</li> </ul>               |
| 3                   | <p>nicht androgene Mitbeteiligung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IGF-1</li> <li>TSH, Prolaktin</li> <li>Estrogene</li> </ul> <p>weitere Androgene, wenn T/DS unauffällig</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dihydrotestosteron, Androstendion</li> </ul> |

T: Testosteron; TT: totales Testosteron; SHBG: Sexualhormon-bindendes Globulin; DHEAS/DS: Dehydroepiandrosteron-Sulfat; LH: Lutropin; FSH: Follikotropin; NNR: Nebennierenrinde; IGF-1: »insulin-like growth factor« 1; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

### Multiple Androgenspiegel als prognostische Marker

Manche ältere Menschen können sogenannte Alterskrankheiten erleiden, andere »lediglich« eine Alterschwäche (Frailty, Altersgebrechlichkeit), wodurch die Selbstversorgung und damit die täglichen Lebensakti-

vitäten wesentlich eingeschränkt sein können (Kuzuya 2012). Es ist vielfältig gezeigt worden, dass den anabolen Hormonspiegeln im Blut (Testosteron, DHEAS, IGF-1) eine hohe prognostische Aussagekraft für das Vorliegen einer Altersgebrechlichkeit zukommt und dann den Eintritt einer Invalidität (bzw. Hospitalisierung), Altersdemenz und sogar Mortalität bedingt. Liegen zwei oder gar alle drei Werte in der niedrigsten Altersquartile oder -quintile, ist bereits innerhalb weniger Jahre mit einer stark ansteigenden Inzidenz dieser harten klinischen Ereignisse bei beiden Geschlechtern und in den diversen Alterssubgruppen zu rechnen (Cappola et al. 2009; Friedrich et al. 2012; Kulmala et al. 2014; Maggio et al. 2007, 2014; Saum et al. 2014).

### Fazit

Der anabole Hormonstatus (s. Tab. 11) erweist sich somit in mehrfacher Hinsicht als sehr nützlich: Er ist hilfreich bei Verdacht auf androgene bzw. anabole Insuffizienzen, liefert die Basis für Indikation und Verlaufskontrolle einer entsprechenden hormonellen Substitution und lässt als prognostischer Marker die Dringlichkeit von ärztlichen Interventionen abschätzen (Morley u. Malmstrom 2013; Römmler 2014b; Samaras et al. 2014).

### Studiendaten zur Testosteronsubstitution

Während der Altershypogonadismus (»Late-onset«-Hypogonadismus) bei Männern mit niedrigem Testosteron heute als substitutionsbedürftige Diagnose international anerkannt ist (Lunenfeld et al. 2015), wird über eine Testosteronsubstitution bei älteren Frauen wenig und meist zurückhaltend diskutiert (Bachmann et al. 2002; Elraiyah et al. 2014b; Römmler 2014e; Wierman et al. 2014).

- Bei postmenopausalen Frauen ist vor Androgengaben zunächst der Estrogenspiegel auszugleichen. Diese Maßnahme bewirkt bereits eine Reihe von günstigen, gesundheitsrelevanten Veränderungen, man denke an endotheliale Gefäßfunktionen (z. B. Stickstoff-Monoxid(NO)-System), die Knochendichte und Frakturrate und vieles mehr.
- Wird nun im Vergleich zu einer alleinigen Estrogengabe mit einer Estrogen-Testosteron-Kombination substituiert, ist ein signifikanter Zusatznutzen an mehreren Organsystemen und zahlreichen psychologischen Scores eindrucksvoll belegt worden (Arlt 2006; Buster et al. 2005; Davis 1999; Davis et al. 2000; Davis u. Braunstein 2012; Dobs et al. 2002; Elraiyah et al. 2014b; Floter et al. 2005; Goldstat et al. 2003; Huang et al. 2014a; Shifren et al. 2006; van Wingen et al. 2009; Worboys et al. 2001). Zu den günstigen mentalen und somatischen, jeweils statistisch signifikanten Veränderungen zählen besonders Vitalitätssteigerung, Libidozunahme und Verbesserungen zahlreicher Subskalen der Sexualität und der Kognition, Abnahme depressiver Verstimmungen, eine weiter verbesserte Vasodilatation unter Gefäßbelastungen, zunehmende Knochendichte lumbal und femoral, verbesserte Körperzusammensetzung (Body Composition) und in vielen Fällen eine verbesserte

aktive Lebensqualität. Angesichts solcher Daten verwundert es nicht, dass bisher weder nachteilige kardiovaskuläre Ereignisse noch erhöhte Brustkrebsrisiken berichtet wurden, wobei eine wohl aussagekräftige, fünfjährige klinische Zulassungsstudie zum transdermalen Testosterongel noch nicht abgeschlossen ist (Huang et al. 2014b; Sievers et al. 2010; White et al. 2012).

- Während bei Männern bereits eine Absenkung der Mortalitätsrate unter Substitution mit Testosteron gezeigt werden konnte (Morgentaler 2015; Shores et al. 2012), fehlen solche Daten noch bei Frauen. Zumindest wurde bei 2914 älteren Frauen prospektiv (Median 4,5 Jahre) eine knapp halbierte Mortalitätsrate in der Subgruppe mit den höchsten gegenüber den niedrigsten endogenen Testosteronspiegeln (Altersquintilen) festgestellt (Sievers et al. 2010).

### Fazit

Angesichts der vielen Belege für einen relevanten Zusatznutzen von Testosteron bei dessen Defizienz ist es bedauerlich, wenn eine Zulassung und Vermarktung von Testosteron für die Frau (Testosteronpflaster, Gel) fast nur unter sexuellen bzw. Lifestyle-Aspekten erfolgt (Buster et al. 2005; Davis u. Braunstein 2012; Shifren et al. 2006).

### Darreichung zur Substitution

- Für (ältere) Frauen sind – im Gegensatz zu Männern – derzeit keine Testosteronpräparate zugelassen, nachdem ein 2006 für die sexuell hypoaktive Frau nach Gonadektomie eingeführtes Testosteronpflaster 2012 wieder vom Markt genommen wurde. Neuere Testosterongele sind aber in wissenschaftlichen Studien im Einsatz. Daher muss derzeit entweder als Off-Label-Anwendung eines der Gele für Männer (z. B. Testim<sup>®</sup>-Tube mit kleinem Schraubverschluss, Tostran<sup>®</sup>-Dosierer, jeweils zur individuellen Dosierung geeignet) verwendet oder über die Apotheke eine 0,5–1%ige Testosteron-Creme als Rezeptur hergestellt werden.
- Eine transdermale Darreichung von Testosteron (T) als Gel ist individuell dosierbar. Dazu ist auch bei der Frau neben dem klinischen Bild stets eine Dosiskontrolle nicht nur von Testosteron und Estradiol, sondern auch von Dihydrotestosteron (DHT) anzuraten. Denn über die in der Haut vorhandene 5 $\alpha$ -Reduktase können überphysiologisch hohe DHT-Spiegel entstehen (Römmeler 2006b, 2014e, f; Wang et al. 2004), was zu vermeiden ist.

Erhöhte DHT-Spiegel sind mit zahlreichen Risiken assoziiert, zu denen ein verstärktes Effluvium und weitere Androgenisierungen (bei Männern eine Größenzunahme der Prostata bei Verkleinerung der Testes via hypophysäre Downregulation) gehören. Hohe DHT-Spiegel sind auch bei sublingualer und bukkaler Anwendung zu beobachten.

Frauen benötigen zur Substitution etwa ein Zehntel der männlichen transdermalen T-Dosis, stets individuell

dosiert. Studiendaten sind meist unter Einheitsdosierungen gewonnen worden, was für die Praxis untauglich ist und häufig zu hohen Testosteron- und DHT-Spiegeln im Blut, verbunden mit nennenswerten Nebenwirkungsraten, führt (Buster et al. 2005; Römmeler 2014e; Shifren et al. 2006).

**Tabelle 12: Nebenwirkungen unter transdermaler, überdosierter Testosteron-Darreichung bei Frauen**

| Symptomatik         |  |
|---------------------|--|
| Testosteron bedingt | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überaktivität, Unruhe, Aggressivität</li> <li>• DHT-Anstieg (via 5<math>\alpha</math>-Reduktase)</li> </ul>                         |
| DHT-bedingt         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effluvium/Alopezie</li> <li>• Hirsutismus</li> <li>• Akne</li> <li>• Odor</li> <li>• Veränderungen der Stimmlage</li> </ul>         |
| Konsequenzen        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• individuell (submaximal) dosieren</li> <li>• ausreichender Estrogenausgleich</li> <li>• Blutkontrollen T, DHT, Estradiol</li> </ul> |

DHT: Dihydrotestosteron; T: Testosteron

### Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Testosteron vermittelt (bei beiden Geschlechtern) seine biologischen Wirkungen teilweise auch durch seine Metaboliten. Zu diesen gehören vor allem 17 $\beta$ -Estradiol, das mit Estron im gewissen Gleichgewicht steht, und das sehr potente Androgen DHT. Hieraus leiten sich mögliche Nebenwirkungssymptome ab (Tab. 12):

- Auch bei älteren Frauen führen überphysiologisch hohe Androgenspiegel oder ein inadäquater Ausgleich durch Estrogene zu Androgenisierungen. Dazu zählen Akne, Seborrhö und Hirsutismus, besonders auch bei postmenopausalen Frauen ein verstärktes diffuses Effluvium. Unangenehmer Odor, Nervosität mit Schlafstörungen bis Aggressivität sowie eine Absenkung der Stimme (nicht mehr reversibel) können ebenfalls beobachtet werden. Ungünstige Verschiebungen bei Lipiden und Hämatokrit sind bei längerer Überdosierung zu erwarten. Alle diese Nebenwirkungen sind durch kontrollierte und einschleichende Dosierungen weitgehend zu vermeiden.
- Auswirkungen auf das Mammagewebe sind noch nicht restlos geklärt: Zu hohe Spiegel könnten lokal zur ungünstigen Estrogenanreicherung führen, andererseits werden physiologische Androgenspiegel bzw. sogar eine Testosteronsubstitution eher als protektiv für ein Mammakarzinom angesehen (Davis u. Braunstein 2012; Dimitrakakis et al. 2004; Glaser u. Dimitrakakis 2015; Labrie et al. 2003).
- Als absolute Kontraindikationen für Androgengaben (z. B. Testosteron, DHEA) gelten auch bei der Frau

hormonabhängige Malignome, speziell die Existenz eines Mammakarzinoms oder der Verdacht auf ein solches. Auch eine galenische Überempfindlichkeit darf nicht bestehen. Polyglobulie und Schlafapnoe werden zu den relativen Kontraindikationen gezählt, ebenso schon bestehende Androgenisierungen bei der Frau, erst recht virilisierende Stimmveränderungen.

Somit sind Untersuchungen zur Vorsorge und Früherkennung, ggf. unter Einschluss von Tumormarkern, gynäkologische Kontrollen und Blutbild sowie eine Risikoaufklärung obligat.

### Fazit

Für Testosteron sind viele gesundheitsrelevante Wirkungen im gesamten Organismus der Frau belegt, die bei Defizienzen im Alter durch eine Substitution weiter genutzt werden können.

Da Frauen in der frühen Postmenopause meist noch eine gewisse gonadale Androgenproduktion aufweisen, die vor allem das Testosteron betrifft, steht hier zunächst eine Androgendefizienz aus adrenaler Quelle im Vordergrund (Adrenopause). Somit ist als erster Schritt die Substitution mit DHEA zu bedenken, die in Folge auch den Testosteronspiegel verbessert. Reicht das klinisch in Einzelfällen nicht aus, kann als zweiter Schritt mit einer transdermalen Testosterongabe ergänzt werden.

Viele gesundheitsrelevante Details und Anwendungstipps zur Testosteronsubstitution im Alter sind kürzlich für Mann und Frau zusammengefasst worden (Römmler 2014e, f; Saad 2014).

### DHEA (Dehydroepiandrosteron), Adrenopause

Die Blutspiegel des vorwiegend adrenalen DHEA und seines Sulfats (DHEAS, DS) zeigen ausgeprägte altersabhängige Veränderungen. Sie steigen mit der Adrenarchie bis Mitte der zwanziger Lebensjahre deutlich an, um sich dann mit fortschreitender Adrenopause bis zum 50. Lebensjahr etwa zu halbieren und zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr auf meist nur noch 10–20 % der Gipfelwerte einzupendeln (Römmler 2002). Dieser drastische Hormonabfall wird mit vielen Alterserscheinungen und Erkrankungen assoziiert. Die reduzierten Blutspiegel an sich sowie die verminderte Metabolisierung zu potenten Androgenen und Estrogenen sollen erheblich zum Alterskatabolismus und zu kognitiven Einschränkungen im Alter beitragen (Labrie 2010; Maggio et al. 2014; Römmler 2014d; Saad et al. 2005; Traish et al. 2011b). DHEA ist durch seine hohe extraglanduläre Produktion im zentralen Nervensystem auch ein bedeutendes Neurosteroidhormon.

Tabelle 13: Einige Bereiche mit belegter Altersprävention durch DHEA

| Bereits kurzfristig objektivierbare Effekte   | Nach längerfristiger Latenzzeit objektivierbare Effekte   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• kardiovaskuläre Protektion</li> <li>• Schutz vor Insulinresistenz (antidiabetisch)</li> <li>• Neuromodulation (Stressbelastbarkeit, Depressionen, Angstlösung)</li> <li>• psychovegetative Protektion beim Climacterium virile und feminale</li> <li>• Protektion Immunseneszenz</li> <li>• Hautprotektion (Sebumsekretion, Kollagenproduktion, antiatrophisch)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenprotektion (Osteoporose, auch unter Kortikoidmedikation)</li> <li>• Fettmobilisation (Body Composition, Muskel/Fett-Relation)</li> <li>• Neuroprotektion (Atrophie, Kognition, Gedächtnis)</li> </ul> |

### Klinische Wirkungen

Vor dem Hintergrund etwa 20-jähriger Studienerfahrungen sind nun zahlreiche neuere Reviews über gut belegte klinische DHEA-Effekte und deren Wirkmechanismen erschienen (Maggio et al. 2015; Mannic et al. 2015; Ohlsson et al. 2015; Peixoto et al. 2014; Römmler 2014d; Römmler u. Römmler-Zehrer 2013; Rutkowski et al. 2014; Samaras et al. 2014, 2015; Traish et al. 2011b). In Metaanalysen kommen solche positiven Statements kaum vor, da die zugrunde liegenden Studiendesigns zu unterschiedlich und oft auch kritikwürdig sind, was zu einer Nivellierung von klinischen Effekten beiträgt; dagegen stehen dort die durch ungünstige Studienmethoden bedingten und somit vermeidbaren Risiken bezüglich androgener Nebenwirkungen speziell bei Frauen im Vordergrund (Elraiyah et al. 2014a; Scheffers et al. 2015; Wierman et al. 2014). Als Ergänzung zu obigen Reviews werden hier einige für die ärztliche Praxis relevante DHEA-Wirkungen herausgestellt, die evidenzbasiert gesichert sind (s. Tab. 13).

### DHEA-Wirkungen: kurzfristig innerhalb von vier Monaten zu objektivieren

Bei älteren Männern und Frauen sind placebokontrolliert hochsignifikante kardiovaskuläre, protektive Wirkungen belegt: So wirkt sich unter Belastungen eine verbesserte Gefäßdilatation (via Stimulation der endothelialen NO-Synthese) günstig auf die Durchblutung von Haut, Herz und weiteren Organen aus (Kawano et al. 2003; Mannic et al. 2015; Villareal u. Holloszy 2004; Williams et al. 2002, 2004). Gleichzeitig soll es durch Absenken des PAI-1 (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1) und weiterer Risikomarker auch vor Thrombosen schützen und zusätzlich durch eine verbesserte Glukoseutilisation antidiabetisch wirken (Apostolova et al. 2005; Dhatariya et al. 2005; Hinson u. Khan 2004; Kawano et al. 2003; Perrini et al. 2004).

Ebenfalls sind für beide Geschlechter zahlreiche positive Wirkungen auf psychische Funktionen wie Stimmung, Stressbelastbarkeit und Vitalität im Alter belegt, die auch psychovegetative Symptome beim Climacterium virile und feminale mit einschließen (Genazzani et al. 2003, 2004; Gupta et al. 2013; Johansson et al. 2002; Maggio et al. 2015; Peixoto et al. 2014; Schmidt et al. 2005). Solche Effekte werden teilweise durch hochsignifikante, im Mittel verdoppelte Anstiege von  $\beta$ -Endorphin und Allopregnanolon im Blut unter DHEA vermittelt. Seine anabolen und androgenen Wirkungen mögen neben der Verbesserung einer eingeschränkten Vitalität auch die vieler Hautparameter wie Dicke, Fett- und Wassergehalt sowie Elastizität vermitteln (Baulieu et al. 2000; Johansson et al. 2002; Labrie et al. 1997; Shin et al. 2005).

### **DHEA-Wirkungen: längerfristig innerhalb von neun bis zwölf Monaten zu objektivieren**

Verbesserungen relevanter Marker des Knochenturnovers und Anstiege der Knochendichte (vorwiegend bei Frauen statistisch gesichert), Muskelmasse und Abnahme der Fettmasse werden durch DHEA vermittelt, was aber einige Monate Latenzzeit benötigt (Baulieu et al. 2000; Genazzani et al. 2004; Jankowski et al. 2006; Labrie et al. 1997; Sun et al. 2002; Villareal et al. 2000, 2004; Weiss et al. 2009).

Auch Patienten unter Kortikoidtherapie mit dadurch bedingter Suppression der endogenen DHEA-Spiegel profitieren von einer begleitenden DHEA-Substitution durch Abschwächung mancher Kortikoid-bedingter Nebenwirkungen inklusive einer fortschreitenden Osteoporose (Mease et al. 2005; Minetto et al. 2004; Ohmori et al. 2003; Papierska et al. 2012).

Als interessanter Nebenbefund kann DHEA bei postmenopausalen Frauen auch das Vaginalepithel wieder auf den Zustand fertiler Frauen normalisieren und damit »verjüngen«. Hierbei blieb das Endometrium – ohne Estrogenzusatz – atrophisch, was einen günstigen selektiven Estrogeneffekt des DHEA bedeutet (Genazzani et al. 2003; Labrie et al. 1997).

Klinische Daten zur Verbesserung der Kognition im Alter durch DHEA sind im Gegensatz zu tierexperimentellen Studien noch widersprüchlich, zu unterschiedlich sind Ausgangssituationen und Studiendesigns bei »normalen Alten« (Maggio et al. 2015). Dagegen konnte bei Patienten mit bereits bestehenden kognitiven Beeinträchtigungen (»mild cognitive impairment«) oder Patienten mit Schizophrenie signifikante Verbesserungen durch orales DHEA bzw. seinen Präkursor Pregnenolon erreicht werden (Marx et al. 2011; Yamada et al. 2010), was gegenüber Placebo vor allem kognitive Funktionen und Tests zum Aktivitätsprofil des täglichen Lebens betraf.

### **Fazit**

DHEA ist ein bedeutendes Steroidhormon mit multi-komplexen und gesundheitsrelevanten Effekten im Organismus. Dies macht verständlich, dass sein Abfall im Alter (Adrenopause) mit vielen nachteiligen Altersveränderungen assoziiert ist, was sich durch eine Substitution therapeutisch und präventiv günstig beeinflussen lässt. In Reviews wurde herausgestellt, dass niedrige DHEASpiegel im Blut mit einer signifikant erhöhten Altersmortalität (kardiovaskulär sowie »alle Ursachen« kombiniert) assoziiert sind, was nun unter Substitution zu überprüfen ist.

### **Darreichung**

- Knapp 40 Jahre lang (1974 bis Ende 2012) war DHEA in Kombination mit Estradiol als Monatspritze (Gynodian-Depot<sup>®</sup>, Schering bzw. später Bayer AG) in Deutschland und in über 40 weiteren Ländern zur Substitution postmenopausaler Frauen zur ärztlichen Verordnung zugelassen. Ausweislich von Arznei-Verordnungsreports gehörte es zu den umsatzstärksten Präparaten dieser Kategorie, was seiner androgenen Partialwirkung zugesprochen wurde. Die damals konzipierte intramuskuläre Darreichung hatte jedoch eine ungünstige Pharmakokinetik, war mit einer unflexiblen DHEA-Einheitsdosis und einer recht hohen Estrogendosis kombiniert, darüber hinaus konnte es nicht bei Männern eingesetzt werden.
- Somit kann es als Fortschritt bezeichnet werden, als seit Mitte der 1990er Jahre orale Monopräparate mit diversen DHEA-Dosierungen von den USA aus international auf den Markt kamen (klassifiziert als »Nahrungsergänzungsmittel«, »over the counter«). Die heutigen Präparate renommierter Hersteller sind meist von einwandfreier pharmakologischer Qualität und erlauben einen individuellen und endokrinologisch fachgerechten Einsatz. Hormone sind in Deutschland rezeptpflichtig, was auch für DHEA gilt. Es kann über Apotheken oder Botendienste bestellt werden, meist mit deutschsprachigen Begleitzetteln. Eine Aufklärung der Patienten über den Einsatz solcher nicht zugelassenen Präparate ist schriftlich zu dokumentieren.

Daneben kann DHEA auch vaginal oder transdermal appliziert werden, was eingeschränkte systemische Auswirkungen hat und daher speziellen Indikationen vorbehalten bleibt.

### **Dosierungen**

Die Kriterien einer effektiven und risikoarmen Anwendung von oralem DHEA sind von uns frühzeitig erarbeitet und publiziert worden (Römmler 2002, 2003, 2004), sie haben sich bis heute gut bewährt (Römmler u. Römmler-Zehrer 2013; Römmler 2014d).

- Zielzone: Bei der hormonellen Substitution sollen demnach die maximalen physiologischen Blutspiegel junger gesunder Erwachsener erreicht, aber nicht überschritten werden. Beim DHEAS kann man

daher als Zielzone die Blutspiegel von gesunden Frauen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr heranziehen (2–2,8 µg/ml bzw. 2000–2800 ng/ml) (Tab. 14), die knapp halb so hoch wie bei Männern sind (4–5 µg/ml bzw. 4000–5000 ng/ml). Während solche DS-Spiegel bei jüngeren Erwachsenen kontinuierlich bestehen, fallen sie nach oraler Substitution schon nach wenigen Stunden wieder ab, was den biologischen Effekt kaum mindert und ein gewisses Schutzpotenzial vor Überdosierung durch Kumulation bieten kann.

- **Blutkontrolle:** Zur Dosiskontrolle sollten die maximalen Blutspiegel von DHEAS erfasst werden (maximale »post-dose level«), was am besten zwischen drei und fünf Stunden nach oraler Gabe erfolgt (Arlt et al. 1999; Römmler 2002, 2003). Praktischerweise ist die gleiche Zeitspanne auch zur Kontrolle der wichtigsten DHEA-Metaboliten (Estradiol, Estron, Testosteron, Dihydrotestosteron) gut geeignet.
- **Substitutionsdosis:** Die individuelle Erstdosis richtet sich nach dem Ausgangswert, dem Gewicht und Alter (d. h. den Fähigkeiten der Resorption und Metabolisierung) des Patienten. Bei Frauen in der Adrenopause werden DHEA-Dosierungen meist zwischen 5 und 20 mg/d peroral morgens zum Einsatz kommen, die damit niedriger als die 15–75 mg/d bei Männern sind (Römmler 2002, 2003, 2006b). Abhängig vom Ausgangswert lässt sich die Erstdosis einfach abschätzen, sodass nach einer Kontrolle etwa drei bis sechs Wochen später nur noch in Einzelfällen eine Adjustierung erforderlich ist.
- **Pharmakotherapie:** Auch bei einigen klassischen Erkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematodes, diverse Kollagenosen) hat sich eine hoch dosierte Pharmakotherapie mit beispielsweise 200 mg/d DHEA als hilfreich erwiesen, vermutlich durch dessen immunmodulierende Wirkungen (Mease et al. 2005; Petri et al. 2004). Solche hoch dosierten, nichtsubstitutiven Indikationen lassen nennenswerte (Androgen-assoziierte) Nebenwirkungen erwarten. Nach eigenen Erfahrungen kann man hier zur Reduktion solcher Nebenwirkungen bei gewahrter Effektivität auch weniger DHEA einsetzen (z. B. 35–50 mg/d), wenn es mit Pregnenolon (z. B. 100 mg/d oral morgens) kombiniert wird (Römmler 2006b, 2014i).

Tabelle 14: Richtwerte zu Dosierungen, Zielbereichen und Kontrollen bei DHEA-Substitution einer Adrenopause

| Optimaler Zielbereich für Frauen        |            |
|---|------------|
| DHEAS 2000–2800 ng/ml (2–2,8 µg/ml)     |            |
| Blutkontrolle 3–5 Stunden nach Einnahme |            |
| Anzustreben durch DHEA-Dosis morgens    |            |
| Ausgangswert DHEAS                      | Startdosis |
| < 900 ng/ml                             | 15–20 mg   |
| 900–1200 ng/ml                          | 5–10 mg    |
| 1300–1600 ng/ml                         | 2,5–5 mg   |

### Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Vor dem Einsatz von DHEA sind neben der Indikation auch Kontraindikationen zu beachten, wie sie weiter oben schon für Testosteron formuliert wurden. Ebenso sind die spezifischen Vorsorgeuntersuchungen einzuhalten.

- **Physiologische Blutspiegel.** In den oben erwähnten neueren Reviews wurde herausgestellt, dass unter einer DHEA-Substitution, die physiologische Blutspiegel einhält, weder metabolische noch karzinomatöse Entgleisungen zu beobachten waren. Auch wir können das im langjährigen Rückblick unterstreichen (Römmler 2013, 2014d).
- **Überdosierungen** sind – abgesehen von kurzfristigen Überschreitungen bei der Dosisfindung – vermeidbar; damit sind auch DHEA-spezifische Nebenwirkungen selten.
- Bei Frauen stehen Androgenisierungen im Vordergrund, wie es in der Gynäkologie von jungen Frauen mit Hyperandrogenämie vertraut ist (Tab. 15). Auch Odor oder Müdigkeit können auftreten, Letzteres ist über mitochondriale Energiespareffekte erklärbar.
- **Exzellentes Sicherheitsprofil** von DHEA. Trotz der weltweiten Verbreitung und geschätzten millionenfachen Anwendung von DHEA als Nahrungsergänzungsmittel sowie seines Einsatzes in wissenschaftlichen Studien mit bisher über 1000 dokumentierten Probanden oder Patienten ist es erwähnenswert, dass bisher keine ernsthaften Nebenwirkungen von DHEA in der Weltliteratur oder im Register der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) berichtet wurden (Labrie 2010). Dies weist auf ein sehr gutes Sicherheitsprofil von DHEA hin, wie es auch von dessen Physiologie her plausibel ist.

Vor diesem Hintergrund sind warnende Berichte aus Medien und Publikationen über die angebliche Gefährlichkeit einer DHEA-Substitution als wenig substantiiert einzustufen.

Tabelle 15: Nebenwirkungen einer (überdosierten) DHEA-Substitution bei Frauen (modifiziert nach Römmler 2006b)

- Androgenisierungen: Akne, Hirsutismus, Alopezie, tiefere Stimmlage, Odor
- Müdigkeit
- Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Migräne, Unruhe
- Verschiebungen bei Blutlipiden

### Schlussfolgerungen: »multiple hormonelle Dysbalancen« im Alter

Der Alterungsprozess wird von hormonellen Dysbalancen begleitet, die manchen klassischen Endokrinopathien ähnlich sind und so wie diese auch substitutiv bzw. therapeutisch beeinflusst werden können (Maggio et al. 2014; Samaras et al. 2014; Verhelst u. Abs 2009). Dabei wirken zahlreiche Hormone synergistisch, aber mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und Partialeffekten zusammen. Hieraus resultiert das Konzept der »multiplen hormonellen Dysbalancen« im Alter: Nicht die Entgleisung eines Einzelhormons, sondern der Status multipler Hormone kann als aussagekräftiger Marker für die Altersgesundheit und Altersmortalität dienen (Maggio et al. 2010, 2014; Morley et al. 2013a).

Somit wird auch die Frauenheilkunde ermutigt, sich neben dem Estrogen nun auch mit Progesteron (in der Peri-, Postmenopause) und DHEA (in der Adrenopause) als systemisch wirkende, gesundheitsrelevante Hormone für die postmenopausale Frau näher zu befassen. Dies ergänzt die etablierten Vorgehensweisen bei Hypothyreoidismus (L-Thyroxin), Andropause (Testosteron) und Defizienzen beim Prohormon Vitamin D im Alter. Weitere Schritte können dann folgen, beispielsweise bei der Somatopause und einem Melatonindefizit im Alter (Römmler 2014a).

Dabei macht es wenig Sinn, eine risikoarme Hormonsubstitution schon nach kurzer Zeit wieder zu beenden, denn mit einer spontanen Regeneration altersbedingter Hormondefizienzen ist nicht mehr zu rechnen. Umso bedeutsamer ist es daher, auch eine handwerklich »risikoarme« und dennoch »effektive« Vorgehensweise zu etablieren. Geeignete Darreichungsformen für die einzelnen Hormone, sinnvolle Dosierungen und Substanzen, mögliche Kombinationen und erforderliche Überwachungsmaßnahmen werden derzeit intensiv und weltweit für die Altersendokrinologie erarbeitet. Ergänzend sind nichthormonelle medizinische Maßnahmen sowie viele Aspekte aus der Lebensführung zu berücksichtigen (Belsky et al. 2015; Römmler 2014a; Wolf 2002b).

Dem Rat suchenden Patienten kann der informierte Arzt das heute schon Mögliche darstellen, damit der Patient als mündig unter Abwägung von Leidensdruck und

Prävention sowie Nutzen und Risiken über Maßnahmen mit entscheiden kann.

### Summary

#### Endocrinologic aspects of anti-aging medicine

Normal aging is recognized increasingly as unhealthy and as an important cause for degenerative diseases in older adults. Efforts are taken to delay its onset and progression, well before the manifestation of clinical endpoints (preventive and anti-aging medicine). Scientific-based interventions include hormone replacement strategies, such as thyroxine (in hypothyroidism), estrogen and progesterone (in menopause), testosterone (in andropause), and recently dehydroepiandrosterone (in adrenopause) and growth hormone (in somatopause) as well as some neurotransmitters. However, many of their aspects remain controversial, mostly due to insufficient study designs and have not been uniformly proven to be safe and of benefit in the long-term. New study data and low-risk basic application rules for some hormones are presented in the overview, which can support the decision making process.

CME Prakt Fortbild Gynakol Geburtsmed Gynakol Endokrinol 2015; 11(3): 208–226

#### Keywords

Hormone replacement, estrogen, progesterone, testosterone, dehydroepiandrosterone (DHEA)

#### Literaturverzeichnis

Das Literaturverzeichnis zu diesem Artikel ist aufgrund des Umfangs nur online abrufbar.



### Frage 1

Welche Aussage trifft zu?

Physiologische Altersveränderungen und deren Folgeerkrankungen sind:

- als natürliche Vorgänge nicht behandlungsbedürftig
- erst im akuten Krankheitsfall symptomatisch zu behandeln
- allein durch gesunde Lebensweise zu vermeiden
- frühzeitig durch Maßnahmen zur Gesunderhaltung und frühen Risikoerkennung (Präventionsmedizin) günstig zu beeinflussen
- von geschäftstüchtigen Ärzten und Pharmafirmen erfundene Erkrankungen

### Frage 2

Welche Aussage trifft zu?

Zu den häufigen alterstypischen Krankheiten gehören:

- Herzinfarkt, Schlaganfall, osteoporotische Frakturen, Diabetes mellitus Typ 2, Demenz
- Herzinfarkt, osteoporotische Frakturen, Malignome, PCO-Syndrom (polyzystische Ovarien)
- Aneurysmen, Arthrose, Anämie, Insomnie, erektile Dysfunktion
- androgenetische Alopezie, Sarkopenie, Depression, Hyperthyreose
- Müdigkeit, Burnout-Syndrom, Restless-Legs-Syndrom, Schlaganfall

### Frage 3

Eine individuell angepasste Estrogensubstitution ist zur Behandlung klimakterischer Beschwerden sowie zur Prävention menopausebedingter Folgeerkrankungen prinzipiell geeignet. Zu den Voraussetzungen einer risikoarmen Anwendung gehören *nicht*:

- gynäkologische Vorsorgeuntersuchung mit Malignomabklärung
- Vermeidung von Bewegungsarmut, Alkoholabusus und Übergewicht
- bei familiären oder persönlichen Dispositionen zu thromboembolischen Ereignissen die Bevorzugung einer transdermalen statt oralen Darreichungsform des Estrogens
- zur Reduktion eines ansteigenden Brustkrebsrisikos bei längerer Einnahmedauer die Progestagene in üblicher oraler Anwendung zu meiden und eher das physiologische Progesteron zu bevorzugen
- eine risikoarme Estrogenanwendung zur Prävention schon nach kurzer Zeit zu beenden

### Frage 4

Orale Estrogengaben beeinflussen zahlreiche hepatische Funktionen und Marker mit günstigen und ungünstigen gesundheitlichen Auswirkungen. Dazu gehören:

- Absenken der hepatischen Transaminasen und der Triglyzeride
- Absenken des IGF-1 (»insulin-like growth factor«) und des LDL-Cholesterins
- Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP), Angiotensinogens, des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) und von Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS)
- Anstieg von Estron, prothrombotischen Gerinnungsfaktoren und Absenken des HDL-Cholesterins
- Abfall der Triglyzeride, Zunahme der biliären Belastungen

### Frage 5

Gestagene lassen sich in (physiologisches) Progesteron und (synthetische, nicht körperidentische) Progestagene unterteilen. Welche Aussage trifft zu?

- Werden sie adäquat dosiert, wirken Progesteron und Progestagene am Endometrium gleichermaßen protektiv.
- Werden sie adäquat dosiert, wirken Progesteron und die meisten der Progestagene am Mammaepithel gleichermaßen protektiv bei einer Hormonersatztherapie.
- Progesteron reichert sich bei vaginaler Applikation vorwiegend in der Leber an (hepatischer First-Pass-Effekt).
- Bei der vaginalen und transdermalen Darreichung von Progesteron entstehen gegenüber der oralen Gabe gleichermaßen Metabolite wie Allopregnanolon, die im ZNS günstige Wirkungen entfalten können.
- Progestagene führen – ausreichend dosiert – zu einer guten Zykluskontrolle sowie Hemmung der Follikelreifung und Ovulation; Progesteron hat in der Perimenopause die gleichen Eigenschaften.

### Frage 6

Dem physiologischen Progesteron werden in der Präventionsmedizin nicht nur genitale, sondern zahlreiche systemische (extragenitale) Eigenschaften zugesprochen. Zu den belegten Wirkungen gehören:

- Hemmung der Matrix-Metalloproteasen mit Schutz vor Hautalterung, vollständige Ruhigstellung des Ovars
- Synthese und Reparatur von Myelinscheiden
- über GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren im ZNS beruhigende, angstlösende und wachheitsfördernde Effekte
- Blutdrucksteigerung und Wasseransammlung
- leichte Senkung der Körpertemperatur, damit energiesparender Effekt

#### Frage 7

Welche Aussage trifft zu?

Zu den Leitsymptomen eines Androgendefizits im Alter gehören:

- vasomotorische Beschwerden wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche
- bei Frauen eine gesteigerte Libido
- Vitalitätsmangel (Leistungsknick), Muskelatrophie bis zur Sarkopenie, Akkumulation von Fettgewebe, nachlassende Körperbehaarung, Libidoreduktion
- Depressionen, Anämie, brüchige Fingernägel, Schlafstörungen
- reduzierte Stresstoleranz, Arthrose, Immundefizit, Ausfall der seitlichen Augenbrauen, Kurzsichtigkeit

#### Frage 8

Eine sinnvolle, knappe Labordiagnostik bei Verdacht auf Androgenmangel erfasst in einer ersten und dann differenzierenden zweiten Stufe die folgenden Parameter:

- Estradiol, Ferritin, Gesamt-Testosteron, Kortisol
- Testosteron (freies bzw. Androgenindex mit SHBG), DHEAS, FSH (LH) bei Frauen, Kortisol
- Testosteron, DHEA, Prolaktin, Estron, Wachstumshormon
- LH, FSH, Androstendion, DHEA, Kortisol, TSH
- Testosteron, Dihydrotestosteron, Androstendion, DHEAS

#### Frage 9

Über klinische Auswirkungen einer Testosteronsubstitution bei älteren Frauen gibt es bereits zahlreiche kontrollierte Studien. Zu den belegten Verbesserungen unter einer längeren Substitution gehören *nicht*:

- Anstieg der Muskelmasse (Magermasse) und Abnahme der Fettmasse
- Verbesserungen von Markern des Knochenturnovers mit Zunahme der Knochendichte
- Verbesserungen von Scores über Depressionen und psychosexuelle Parameter
- Anstieg des Hämoglobins und Hämatokrits
- Verbesserung der Schlafarchitektur

#### Frage 10

Zur Substitution einer Adrenopause kann DHEA derzeit nur als orale Kapsel/Tablette als nicht zugelassene Substanz eingesetzt werden. Will man unter oraler Darreichung die individuell erforderliche Dosis kontrollieren, ist ein optimales Zeitintervall zwischen DHEA-Einnahme und Blutprobe erforderlich. Dieses beträgt bei beiden Geschlechtern etwa:

- 24 Stunden
- 6 bis 24 Stunden
- 3 bis 5 Stunden
- 0,5 bis 1 Stunde
- keines, die Blutprobe wird direkt vor der DHEA-Einnahme abgenommen

Bitte geben Sie die Lösungen online ein unter [www.akademos.de/gyn](http://www.akademos.de/gyn). Sofern Sie die erforderliche Anzahl an richtigen Antworten haben, erhalten Sie Ihre Fortbildungspunkte. Bei einer unzureichenden Punktzahl können Sie die Eingabe nach 24 Stunden wiederholen.



Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Römmler

Facharzt für Gynäkologie, Gyn-Endokrinologie,  
Prävention und Anti-Aging-Medizin  
Siebenbürgener Straße 13  
D-81377 München  
E-Mail: AlexanderDrRoe@posteo.de

Priv.-Doz. Dr. Römmler war nach dem Studium der Humanmedizin im Bereich der Biologischen Chemie und Endokrinologie der Schering AG in Berlin sowie an der Cornell University in New York tätig. Nach der Ausbildung zum Facharzt für Gynäkologie mit den Schwerpunkten Endokrinologie, Sterilität und Andrologie an der Freien Universität Berlin folgten 1981 die Habilitation und die Ernennung zum Privatdozenten und Assistenzprofessor. Von 1981 bis 2009 legte Dr. Römmler in einer Münchner Praxisklinik (Hormonzentrum) den Schwerpunkt in die Bereiche der Gynäkologischen Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologischen Endokrinologie, Prävention und Anti-Aging-Medizin. Er wurde durch zahlreiche Publikationen, Bücher und Buchartikel, Vorträge und Spezialseminare bekannt und ist langjähriges Mitglied verschiedener wissenschaftlicher Gesellschaften im In- und Ausland. Darüber hinaus ist er Gründungsmitglied und langjähriger Präsident der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Anti-Aging-Medizin (GSAAM e. V.) gewesen, seit 2009 deren Ehrenpräsident. Als Mitgründer des »Masterstudiengangs Präventionsmedizin« (2007) der Dresden International University (Gründungsrektor Prof. Kurt Biedenkopf) ist er seit dieser Zeit dort kontinuierlich als Dozent tätig.

#### Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) besteht.

#### Manuskriptdaten

Datum der Einreichung: 18.08.2015

Datum der Annahme: 19.10.2015