

Paradigmenwechsel bei der Substitution mit Östrogenen

Alexander Römmler

Schlüsselworte

Hormonersatztherapie, orale und transdermale Applikationsform, Östron, Östradiol

Zusammenfassung

Bei der Hormonersatztherapie menopausebedingter Östrogendefizite ist nicht nur die Dosis und chemische Struktur, sondern auch der Applikationsmodus der Östrogengabe zu beachten. Die oralen Östrogene stellen eine unphysiologische Pharmakotherapie dar, die zu einem Hyperöstrogenismus sowie zu hepatischen und vaskulären Belastungen führt. Hierdurch kann in prädisponierten Fällen ein großer Teil der beschriebenen Nebenwirkungen erklärt werden. Dagegen können mit der transdermalen Applikation die wesentlichen Ziele einer physiologischen Östrogensubstitution nebenwirkungärmer erreicht werden.

Östrogene beeinflussen über genomische und nicht-genomische Effekte fast alle menschlichen Zellen und Strukturen, sie entfalten somit bereits in niedrigen Konzentrationen unzählige systemische Wirkungen [12, 19, 23, 45]. Dazu zählen auch antioxidative Eigenschaften der Östrogene und die Bildung des NO-Gases als gefäßaktiver Botenstoff [49]. Für die Gesundheit reichen offensichtlich die niedrig-normalen Blutspiegel von etwa 40 pg/ml Östradiol und 30 pg/ml Östron aus, wie sie Frauen zu Beginn ihres Zyklus aufweisen und bei Männern zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr mit etwa 30 pg/ml Östradiol und 40 pg/ml Östron gemessen werden [45]. Man

kann sie als physiologische Basiskonzentrationen bezeichnen. Diese werden durch die zyklische Östrogenproduktion des intakten Ovars bei der Frau überlagert. Die im Verlauf eines Menstruationszyklus ansteigenden hohen Östrogenkonzentrationen sind aber lediglich für die Ovulation und Reproduktion erforderlich. Im Zusammenhang mit der physiologischen Substitution ist es wichtig, diesen Unterschied zwischen den niedrigen basalen und den hohen zyklischen Östrogenspiegeln zu beachten.

Klimakterisches Syndrom

Das Sistieren der zyklisch hohen Östrogensekretion wird mit der Menopause augenfällig, auch die basalen Östrogenspiegel sinken mit dem Alter kontinuierlich ab. Werden niedrige Schwellenwerte bei den Östrogenen abrupt unterschritten, treten zentral-vegetative Symptome wie Hitzewallungen, Schwitzen, Nervosität, Depressivität und Schlafstörungen auf, die unter dem Begriff „klimakterische Beschwerden“ zusammengefasst werden (Klimakterium femininum, Klimakterium virile) [4, 5].

Über solche Dysregulationen im Neurotransmittersystem hinaus können weitere organisch-funktionelle und metabolische Störungen bei einem kurzfristigen Östrogendefizit registriert werden, wenn sie nur eine geringe Latenzzeit bis zur Manifestation aufweisen. Dazu zählen trockene Schleimhäute und Dyspareunien (trockene Scheide mit Schmerzen beim Geschlechtsverkehr), aber auch urogenitale Insuffizienzen, leicht ansteigende Blutdruckwerte und Dyslipidämien sowie Veränderungen

beim Kollagen- bzw. Knochenstoffwechsel [19, 25].

Trotz fortbestehenden Östrogenmangels klingen von den klimakterischen Beschwerden die zentral-vegetativen Symptome schließlich ab, was individuell unterschiedlich einige Wochen bis wenige Jahre dauern kann. Durch welchen Mechanismus eine solche „Desensibilisierung“ auch vermittelt wird, sie stellt eine „trägerische Ruhe“ dar. Denn entscheidend ist, dass sich das Östrogendefizit langfristig weiterhin auf den gesamten Organismus degenerativ-atrophisch auswirkt.

Postmenopause-Syndrom

Durch diese Zusammenhänge wird verständlich, dass chronische Östrogendefizite zur Entwicklung eines Postmenopause-Syndroms (menopausebedingte Folgeerkrankungen) beitragen. Je nach Zielorgan variiert die Latenzzeit, bis Involutionen, degenerative Defekte und auffällige Funktionsstörungen manifest werden. Hierzu zählen

- ▶ Atherosklerose und koronare Herzkrankheiten, inklusive Herz- und Hirninfarkt
- ▶ Arthrosen und Osteoporose mit ihren charakteristischen Latenzzeiten bei den diversen Lokalisationen
- ▶ Hautatrophie bzw. Hautalterung
- ▶ Insulinresistenz und Altersdiabetes
- ▶ Autoimmunerkrankungen
- ▶ Malignome
- ▶ Altersdemenz und
- ▶ viele der sog. „Befindlichkeitsstörungen“ wie Insomnie, Depressionen, Gedächtnisstörungen und Vitalitätsmangel [19, 23, 25, 45].

So ist es nicht verwunderlich, dass in den Folgejahren mit Beginn der Meno-

pause die Morbiditäts- und Mortalitätsraten für Frauen gerade bezüglich Herz-Kreislauf-Erkrankungen dramatisch ansteigen, gefolgt von Malignomen und negativen Ereignissen des Stützgewebes. Nach der Genom-Entzifferung werden etwa 5.300 Gene mit Andockstellen für 17 β -Östradiol reklamiert, was die große Wirkungskomplexität dieser natürlichen Substanz unterstreicht. Ihre molekular-biologischen Mechanismen werden zunehmend erkannt. Daraus leitet sich ihre hohe Bedeutung und begründete Hoffnung für die Prävention und Behandlung von östrogenbeeinflussbaren Alterserkrankungen ab. Dennoch muss neben den Östrogenen noch eine große Zahl weiterer hormoneller und nicht-hormoneller Faktoren bzw. deren Defizite bei den komplexen degenerativen Altersveränderungen synergistisch zusammenwirken.

Ist das menopausale Östrogenkonzept gescheitert?

Angesichts der physiologischen Bedeutung der Östrogene und ihrer ungünstigen Folgen bei Defiziten lag es nahe, nicht nur eine akute Behandlung bei klimakterischen Beschwerden anzusetzen, sondern auch eine langfristige Einnahme zur Prävention alterstypischer östrogenassoziierter Folgeerkrankungen zu empfehlen. Nach rund 40-jähriger „Östrogenepoche“ wird eine solche gut begründete Vorgehensweise [25] heute angesichts aktueller Studien zur Sekundär- oder Primär-/Sekundärprävention [HERS, WHI 20, 57] von vielen als gescheitert angesehen. Denn die Vorteile können von einer Reihe teils gravierender Nachteile überlagert werden, wie aktuelle Stellungnahmen von Fachgesellschaften [2, 10] verdeutlichen. Folgende Situation ist gegeben (Tab. 1) [2, 15-17, 20, 25, 57]:

Der günstige Behandlungserfolg bei akuten klimakterischen und urogenitalen Symptomen bei ansonsten gesunden (besonders bezüglich der Gefäße) Patientinnen wird bestätigt.

Soll eine Behandlungsdauer von mehr als fünf Jahren zur Primärprävention menopausebedingter Folgeerkrankungen durchgeführt werden, wird nur noch – und auch nur bei gefäßgesunden Frauen – die Indikation zur primären Osteoporoseprävention akzeptiert. Denn weitere langfristige Vorteile wie die Reduktion von kolorektalen Karzinomen und Absenken der Herz-Kreislaufmortalität wiegen danach nicht die mittelfristigen Nachteile wie eine höhere Entdeckungsrate von Mammakarzinomen und erhöhte Rate von Gallenblasenstörungen auf.

Besonders bei bereits gefäßveränderten Frauen (Sekundärprävention) ist eine höhere Inzidenz von venösen Thromboembolien sowie zerebro- und kardiovaskulären Risiken in den ersten Anwendungsmonaten und nachlassend auch einige Jahre danach zu registrieren.

Als Schlussfolgerung gelten die Hoffnungen, durch langfristige Östrogengaben zur Reduktion von Morbidität und Mortalität im Alter, also zur präventiven Beeinflussung des Postmenopause-Syndroms, beizutragen als gescheitert. Ist dies wirklich so?

Kritik an bisheriger oraler Östrogen-Ersatztherapie

Besteht ein menopausebedingtes Östrogendefizit und wird ein entsprechender oraler Hormonersatz gewünscht,

wurden bisher fast ausschließlich zwei Gruppen von Östrogenen entweder allein (ERT = Estrogen Replacement Therapy) oder in Kombination mit unphysiologischen (körperfremden) Gestagenen bzw. dem physiologischen Progesteron (HRT = Hormone Replacement Therapy) gegeben: zum einen ein orales Estradiolvalerat (der Ester wird bei der Darmpassage abgespalten) bzw. mikronisiertes Östradiol, was dem natürlichen, also physiologischen 17 β -Östradiol entspricht, zum anderen orale human-unphysiologische, sog. konjugierte Östrogene tierischen oder pflanzlichen Ursprungs. Letztere bestehen vorwiegend aus Östronsulfat, Östron, Equilinen und weiteren unzähligen Subgruppen, deren Wirkungen und Verweildauer im Körper größtenteils unbekannt sind. Die orale Gabe solcher Östrogene hat vier gravierende Besonderheiten (Tab. 2):

Hohe Dosis

Um Östrogenspiegel zu erreichen, die bei einer Frau in der mittleren Follikelphase anzutreffen sind, müssen um etwa 40-fach höhere orale Östrogendosen als parenteral/vaginal gegeben werden [45]. Diese Relation ergibt sich beispielsweise beim Vergleich zwischen 2 mg (2000 μ g) oralem Östradiol gegenüber 0,05 mg (50 μ g) transdermalem Östradiol täglich.

Hepatische und metabolische Effekte

Von solchen hohen oralen Östrogengaben wird nun nicht der größte Teil

Tab. 1 Bilanz einer oralen ERT/HRT bei menopausebedingten Defiziten nach Stand 2003 [nach 2, 15-17, 20, 25, 57].

Therapie	Erkrankung/Symptome	RR
vorteilhaft	Klimakterische Beschwerden Urogenitale Beschwerden	
Primärprävention*		
vorteilhaft	Osteoporose, Frakturen	0,3–0,6
nachteilig	Kolorektale Karzinome Mammakarzinome Gallenblasenaffektionen	0,4–0,6 ca. 1,27 bis 2,5
Sekundärprävention (Herz-Kreislauf)		
nachteilig	venöse Thromboembolien zerebro-kardiovaskuläre Risiken	bis 2,1 bis 1,4

ERT = Östrogensersatztherapie; HRT = Östrogen-Gestagen-Ersatztherapie; *bei gefäßgesunden Frauen; RR = relatives Risiko

enteral ausgeschieden, sondern der überwiegende Teil resorbiert. Im Sinne eines First-pass-Effekts fluten die Östrogene hepatisch an, bewirken dort pharmakologische und metabolische Effekte und beeinflussen so eine ganze Reihe von z. B. Proteinen wie Bindungsproteine, Enzymen, gerinnungs- und gefäßaktiven Substanzen sowie den Gallen- und Lipidstoffwechsel und dessen Oxidation [23]. Hieraus werden zahlreiche der östrogenassoziierten Nebenwirkungen abgeleitet. Als positiver pharmakologischer Effekt kann allenfalls eine gewisse Erhöhung des HDL-Cholesterins im Blut angesehen werden, die jedoch durch den gleichzeitigen deutlichen Triglyzeridanstieg und ungünstige Veränderungen von gewissen Lipidpartikelgrößen konterkariert wird. Wenn dann noch ein synthetisches Gestagen dazugegeben wird, senkt sich das HDL wieder ab, was zur weiteren Risikoerhöhen der Kombination beiträgt [50]. Auch aus solchen Gründen sind bei den derzeit diskutierten, bezüglich der Gefäße risikobehafteten Studien (z. B. HERS, WHI) auch die Versuchsarme in der Östrogen-Gestagenkombination besonders deutlich betroffen gewesen [20, 57].

► Vaskuläre Effekte

Ebenso beeinflussen hohe Östrogenkonzentrationen direkt und auch nicht-genomisch das vasale Endothel nicht nur positiv z. B. im Sinne einer Vasodilatation (NO-Effekt), sondern auch negativ durch proinflammatorische (z. B. Erhöhung des C-reaktiven Proteins, Interleukine IL-6), aggregative (z. B. Thrombozytenfunktion, P-Selectin) und gerinnungsaktive Effekte [9, 18, 22, 24, 29, 39, 40, 42, 43, 51, 55]. Auch hieraus werden östrogenabhängige Nebenwirkungen auf Arteriosklerose und Thrombose abgeleitet, vorzugsweise beim schon vorgeschädigten Endothel und erst recht in Gegenwart von synthetischen Gestagenen [30, 31].

► Hyperöstrogenismus

Die oral verabreichten Östrogene werden bei der enteralen sowie hepati-

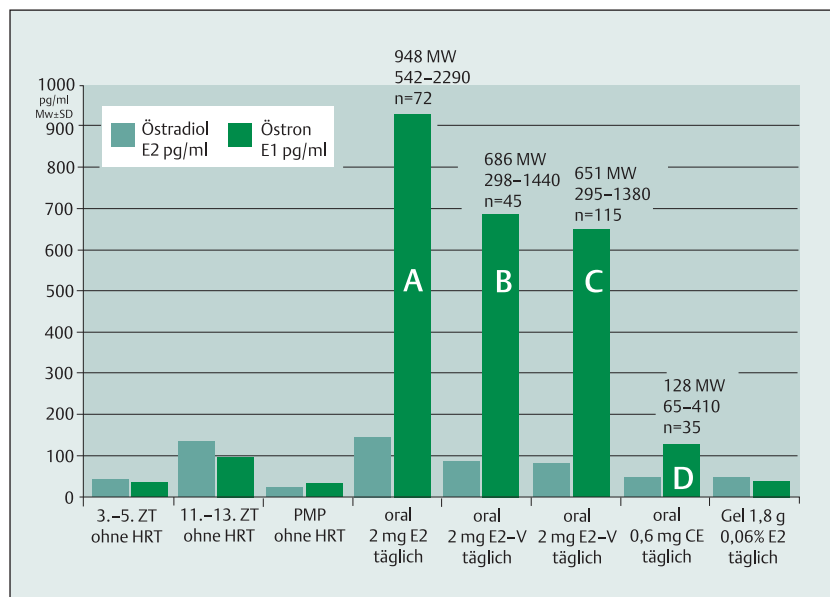


Abb. 1 Östradiol (E2)- und Östron (E1)-Spiegel im Blut (MW \pm SD bzw. Range) bei a) Frauen natürlicherweise ohne Östrogengabe im Zyklus (3.-5. sowie 11.-13. Zyklustag, ZT) und in der frühen Postmenopause (PMP) und b) bei postmenopausalen Frauen unter täglicher oraler (Tabletten) oder transdermaler (Gel) Östrogensubstitution mit Gestagenen oder Progesteron (HRT). Bei einer natürlichen Substitution sollte der kleine Unterschied zwischen den Spiegeln am 3.-5. ZT und der PMP ausgeglichen werden, was transdermal gelingt (Gel), aber unter oraler HRT (A-D) zu teilweise exzessiven Östrogenspiegeln führt. A: 2 mg mikronisiertes Östradiol mit 1 mg Norethisteronacetat (Kliogest[®], Trisequenz[®]); B: 2 mg Estradiolvalerat mit antiandrogenem 1 mg Cyproteronacetat oder Dienogest (Climen[®], Climodien[®], Lafamme[®]); C: 2 mg Estradiolvalerat mit Norethisteron oder Levonorgestrel (Mericomb[®], Sisare[®], Klimonorm[®], Östrona[®]); D: 0,6 mg konjugierte Östrogene (CE) mit 5 mg Medrogeston (Presomen[®] comp.); hier sind die hohen Spiegel der Equiline, des Östronsulfats u. a. nicht mit erfasst [nach 45].

schon Passage resorbiert sowie teilweise metabolisiert, so dass dosisabhängig neben 17 β -Östradiol vor allem exzessiv hohe und damit unphysiologische Blutspiegel von Östron (**Abb. 1**) und darüber hinaus von dessen Speicherform Östronsulfat gemessen werden können [44, 45]. Solche hohen Östradiol- und Östronkonzentrationen dokumentieren einen Hyperöstrogenismus, der durch eine orale Gabe sog. natürlicher Östrogene entstehen kann und bei den bisher üblicherweise verwendeten Dosierungen auch zu belegen ist [45]. Östron und Östradiol sind aber durch die reduktive und oxidative 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (17 β -HSD; Typ 1 und 2) jederzeit ineinander umwandelbar, was gewebsspezifisch sehr unterschiedlich sein kann und beispielsweise von der Verteilung der 17 β -HSD-Isoformen beeinflusst wird.

Entscheidend ist, dass damit die hohen oral verabreichten Östrogenmengen dem Organismus prinzipiell erhalten bleiben [45].

Überwiegt Typ1 der 17 β -HSD, dann besteht eher ein klinischer Synergismus zwischen Östron und Östradiol, beispielsweise werden vermehrt Mastodynien (Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Brust) zu beobachten sein. Ist Typ 1 wenig aktiv bzw. verdrängt das stark angereicherte und bekanntermaßen biologisch viel schwächere Östron das Östradiol vom Wirkort (z. B. Rezeptor), kann sich eher ein Antagonismus zwischen den beiden Östrogenen entfalten, der beispielsweise zum klinisch bekannten „Escape-Phänomen“ mit Symptomen eines Östrogenmangels führen kann [44, 45].

Ob die hohen Östronspiegel, die nach oraler Östradiolgabe im Blut nach-

Tab. 2 Wichtige Besonderheiten der oralen Applikationsform der Östrogen-Ersatztherapie.

- 1. Hohe resorbierte Östrogenmenge:**
unphysiologisch hohe Östron-, Östradiol- und deren Sulfat-Konzentrationen
- 2. Hepatischer First-pass-Effekt:**
meist ungünstige metabolische Auswirkungen bei Bindungsproteinen, Enzymen, Gerinnungs- und Blutdrucksystem, Galle und Lipiden
- 3. Endothel-vaskuläre Effekte:**
ungünstige proinflammatorische, gerinnungsaktive, thrombozyten-aggregative Auswirkungen überwiegend bei vorgeschädigtem Endothel
- 4. Hyperöstrogenismus (Östron, Östradiol):**
zellspezifischer Synergismus oder Antagonismus beider Östrogene (z. B. Zunahme Mammadichte; Escape-Phänomen)

weisbar sind, für die ungünstigen mammaspezifischen Wirkungen (z. B. Dichtezunahme), letztlich auch für die höhere Entdeckungsrate von Mammakarzinomen unter oraler Östrogen-Ersatztherapie bei Frauen, mit verantwortlich zu machen sind und welchen weiteren Anteil Gestagengaben daran haben können, lässt sich abschließend noch nicht beurteilen [3, 6, 26-28, 52]. Bisher wurde generell für wenig wahrscheinlich gehalten, da Östron lediglich als Vorhormon des Östradiols fungiere und selbst nur eine geringfügige biologische Östrogenwirkung entfaltet. Andererseits ist aber bislang nicht gezeigt worden, dass erhöhte Östronspiegel unter oraler ERT/HRT einen medizinischen Vorteil haben. Ferner ist Östron jederzeit über die reduktive 17 β -HSD in das potentere Östradiol umwandelbar. Es ist möglich, dass ein solcher aktivierter Mechanismus zu einer Zunahme von Mastopathien und der Dichte des Brustgewebes östrogenmäßig unter oralen Östrogengaben beitragen kann [27, 44], speziell in prädisponierten Fällen (z. B. zusätzliche Lebensstilbelastungen, Polymorphismen, beginnende maligne Transformation), die aber unter transdermaler Gabe mit ihren physiologisch niedrigen Östronspiegeln nicht nachweisbar war [27, 44]. So konnten in molekularbiologischen Untersuchungen bei menschl-

chen Mammakarzinomzellen eine sehr hohe Expression der Östron-Sulfatase, hohe Östronspiegel und eine sehr hohe Aktivität der 17 β -HSD Typ 1 beobachtet werden [37], während darüber hinaus zahlreiche Arbeiten aus der Gruppe von Vihko gerade die unterschiedlichen Aktivitäten der oxidativen und reduktiven 17 β -HSD bei der Entwicklung nicht-maligner Zellen zu malignen Mamma-, Prostata- und Kolonkarzinomen für charakteristisch halten [53]. Weitere Studien über die Bedeutung hoher Östronspiegel im Blut oder Gewebe und seiner teils gentoxischen Metabolite 4-OH- sowie 16-OH-Östron und seiner antioxidativen 2-OH-Metabolite bleiben abzuwarten [30, 31, 45]. Die Route einer Östrogenzufuhr mit den dadurch bedingten unterschiedlichen Östrogenspiegeln, hepatischen Belastungen und Östrogenmetaboliten scheint also nicht unwichtig zu sein, wie speziell auch für die Inzidenz von Mammatumoren in Abhängigkeit von der östrogenen Applikationsart kürzlich eindrucksvoll im Tiermodell belegt werden konnte [21].

Fazit

Die Vorstellung, dass mit einer oralen Gabe natürlicher Östrogene (ERT/HRT) wieder physiologische oder gar niedrig-physiologische Östrogenverhältnisse hergestellt werden können, wie sie die gesunde Frau in der reproduktiven Phase in der frühen bis mittleren Follikelphase aufweist, ist falsch (**Abb. 1**). Im Gegenteil, die orale Östrogengabe bewirkt hohe und unnatürliche Östrogenkonstellationen im Organismus, sie stellt also keinen natürlichen, physiologischen Hormonersatz dar. Dies trifft auch für die human-unphysiologischen „konjugierten Östrogene“ zu, die meist aus dem Harn trächtiger Stuten gewonnen werden und mit den humanen Östrogenen chemisch in mancher Hinsicht nicht vergleichbar sind. An diesen Fakten gibt es nichts zu bezweifeln, lediglich ihre Bewertung mag unterschiedlich gesehen werden.

Neben der Dosis eines Östrogens hat somit auch die Applikationsform erhebliche Auswirkungen nicht nur auf die Pharmakokinetik der östrogenen Blutspiegel, sondern vor allem auf die Östrogenmetabolite und damit auch auf die östrogene Gesamtbelastung des Organismus. Wird zur Dosiskontrolle nur Östradiol und beispielsweise nicht auch Östron im Blut bestimmt, lässt sich die hohe östrogene Gesamtbelastung laborchemisch oft nicht erkennen. Eine solche mangelnde Information erleichtert die Unterschätzung der nennenswerten hepatischen, endothel-vaskulären und mammaspezifischen Belastungen durch die hohen Östrogenanflutungen, wie sie gerade unter oraler Applikation bewirkt werden und was eine Reihe der Nebenwirkungen einer oralen ERT/HRT, besonders in vorgeschädigten Zellen oder prädisponierten Fällen, möglich erscheinen lässt. Die dargestellten Zusammenhänge erscheinen plausibel. Denn es ist auch von nicht-östrogenen Systemen bekannt, dass unphysiologisch hohe Hormonbelastungen (inklusive der von Prähormonen), beispielsweise durch Cortison oder L-Thyroxin, zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen führen können.

Alternative: Östrogene transdermal

Durch eine transdermale Östrogen-gabe als Pflaster oder Gel können in der Postmenopause niedrig-normale Östron- und Östradiolspiegel, wie sie bei Frauen in der frühen Follikelphase anzutreffen sind, individuell eingestellt werden (**Abb. 1**). In solchen Fällen kann tatsächlich von einem „Replacement“ bzw. einer natürlichen Substitution menopausebedingter Östrogendefizite gesprochen werden, was sich auch an den klinischen Auswirkungen belegen lässt [1, 44]. Es mehren sich Berichte, dass sich gerade die bei Frauen unter oraler Estrogengabe beschriebenen hepatischen und vaskulär-inflammato-rischen Risiken durch eine transdermale Applikation reduzieren lassen [1, 13,

14, 24, 35, 36, 38, 44, 46, 54, 56], möglicherweise aber zumindest anfangs nicht ausreichend genug bei Frauen mit bereits stark veränderten Gefäßen [7]. Auch östrogenbedingte Brustveränderungen (Mastodynien, Dichtezunahme) lassen sich über den transdermalen Weg weitgehendst vermeiden, wenn nicht aus anderen Gründen wie einer Ovarreaktivierung inklusive Follikelpersistenz in der frühen Postmenopause starke endogene Östrogenanstiege erfolgen [27, 28, 44].

Dem endokrinologischen Verständnis entsprechend zeigen zahlreiche Studien, dass eben nicht die hohen zyklischen Östrogenspiegel zum Zweck der Reproduktion, sondern die niedrigen Konzentrationen einer frühen Follikelphase erforderlich bzw. ausreichend sind, menopausebedingte Veränderungen einer Frau günstig zu beeinflussen [1, 8, 11, 34–36, 47, 58].

Die postmenopausale, transdermale Östrogensubstitution ergänzen wir täglich mit einer niedrigen Dosis des natürlichen Progesterons, z. B. 100 mg oral abends. Diese endogene Substanz hat zahlreiche günstige systemische Effekte, die es zu nutzen gilt und die auch im Gegensatz zu synthetischen Gestagenen kaum den vorteilhaften östrogenbedingten HDL-Anstieg antagonisieren [45, 50, 59]. Darüber hinaus hat eine kontinuierliche Progesterongabe den Vorteil, am Mammagewebe den Zellzyklus zu arretieren, statt wie bei einer zyklischen Gabe synergistisch mit den Östrogenen die Proliferation zu stimulieren [45, 59].

Paradigmenwechsel bei der Östrogen-Ersatzbehandlung

Es hat viele Jahre benötigt, um zu realisieren, dass nicht nur die chemische Formel (z. B. 17 β -Östradiol, Östriol, Östron; Ethinylöstradiol) und die Dosis einer Östrogengabe die biologische Wirkung beeinflusst, sondern auch die Art der Applikation. Die orale Zufuhr natürlicher Östrogene stellt keine natürlichen Hormonspiegel wieder her, sondern entfaltet darüber hinaus noch teils negative hepatische und vaskuläre Effekte. Sie ist damit keine Substitutionstherapie. Wenn auch der Organismus gegenüber unterschiedlichen Hormonspiegeln im gewissen Umfang anpassungsfähig ist, kann gerade bei belasteten bzw. prädisponierten Individuen eine Risikosteigerung unerwünschter Nebenwirkungen die Folge sein. Dies kommt in neueren Studien über die orale Östrogensatztherapie postmenopausaler Frauen, mit oder ohne Gestagenzusatz zum Ausdruck. Die orale Gabe natürlicher Östrogene ist daher als ERT/HRT wenig geeignet und muss, falls doch eingesetzt, als Pharmakotherapie sorgfältig abgewogen werden.

Durch die transdermalen Systeme stehen sinnvolle Alternativen für die meisten peri- und frühen postmenopausalen Frauen zur Verfügung, bei denen ein Hormonersatz frühzeitig gewünscht und indiziert ist. Diese Applikationsform kann annähernd niedrig-normale Östrogenspiegel, wie sie gesunde Frauen in der frühen

Follikelphase aufweisen, ohne starke hepatische und vaskuläre Zusatzbelastungen wiederherstellen. Daher erfüllt sie derzeit am ehesten die Kriterien eines natürlichen Hormonersatzes, der zur Primärprävention menopausebedingter Erkrankungen gewünscht wird. Die transdermale Substitution stellt damit einen Gezeitenwechsel bzw. Durchbruch in der ERT dar [1]. Sie sollte daher bei reduzierter klinischer und metabolischer Nebenwirkungsrate zur Primärprävention postmenopausaler Folgekrankheiten einen wichtigen Beitrag leisten können, besonders auch bei den bedeutendsten Todesursachen, den arteriosklerotischen und hypertonen Belastungen im Alter.

Wenn sich dadurch in den ersten Anwendungsmonaten und Jahren vor allem die erhöhten Gefäßrisiken und die erhöhte Inzidenz des Mammakarzinoms tatsächlich vermeiden lassen, kann wieder an die günstigen langfristigen Ergebnisse einer postmenopausalen Östrogensubstitution bezüglich Morbidität und Mortalität angeknüpft werden, die sogar bei vorgeschädigten Gefäßsystemen in großen Studien über 10–25 Jahre hochsignifikant belegt werden konnten [15–17, 25, 48].

Anschrift des Autors:

Privatdozent
Dr. med. Alexander Römmler
Praxisklinik,
Hormonzentrum München
Westendstr. 193–195
80686 München
Email: ar@hormonzentrum.de

Literatur beim Autor erhältlich.

Neukönigsförderer Mineraltabletten®
mit Spurenelementen in Apotheken