

## Das HRT-Desaster: Konsequenzen und risikoarme Vorgehensweise

A. Römmler, München

### **Zusammenfassung:**

*Vorwiegend US-amerikanische, jetzt aber auch europäische Studien haben weiten Kreisen der Öffentlichkeit offenbart, dass eine orale ERT/HRT menopausebedingter Störungen mit Risiken verbunden sein kann, zu denen vor allem thromboembolische Ereignisse und ein erhöhtes Brustkrebsrisiko zählen. Statt einen Hormonersatz pauschal abzulehnen, sollte nach Gründen und Abhilfe solcher unakzeptablen Risiken gesucht werden.*

*Eine Fülle verschiedener wissenschaftlicher Ansätze zeigt, dass die chemische Substanz und Dosis der verwendeten Hormone, aber – und das war vielen nicht bewusst - auch ihre Applikationsform das Wirk- und Risikoprofil wesentlich bestimmen. Bedingt durch die anfängliche Leberpassage stellt eine wirksame orale – im Gegensatz zur transdermalen – Gabe des Östrogens keinen natürlichen Hormonersatz, sondern eine hochdosierte pharmakologische Behandlung dar. Sie kann prinzipiell erhebliche und großteils unerwünschte Nebeneffekte zur Folge haben. Ferner ist das Wirkprofil der meisten synthetischen Gestagene nicht mit dem des natürlichen Progesterons vergleichbar, was sich auch am wesentlich höheren Brustkrebsrisiko gegenüber alleinigen Östrogenanwendungen zeigt.*

*Die orale Östrogengabe sowie die Kombination mit den meisten der synthetischen Gestagene ist risikobehaftet, entspricht nicht mehr dem wissenschaftlichen Kenntnisstand, ist keine Substitutionsbehandlung und ist angesichts risikoarmer Alternativen auch nicht als hormonelle Therapie die erste Wahl.*

*Bei Behandlungsbedarf und/oder einer gewünschten Primärprävention menopausebedingter Folgeerkrankungen kann die bisherige orale HRT durch transdermale Östrogene und das natürliche Progesteron ersetzt werden, was unter Wahrung der gewünschten Vorteile eine weitgehende Risikoreduktion erwarten lässt, wie erste Langfristigergebnisse versprechen.*

### **Ausgangslage**

Basierend auf größeren US-amerikanischen randomisierten und kontrollierten Studien – HERS und WHI (40,98) – hat sich die öffentliche Diskussion über Nebenwirkungen einer oralen Östrogen- bzw. Östrogen/ Gestagentherapie (ERT; HRT) menopausebedingter Störungen zugespitzt. Nun hat auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM im Rahmen eines Stufenplanverfahrens die Hersteller solcher Präparate zur Aufnahme von Warnhinweisen in den Beipackzetteln aufgefordert (7). Damit ist auch offiziell der Öffentlichkeit dokumentiert, dass die bisherige ERT/HRT in der Postmenopause nicht nur proklamierte Vorteile haben, sondern auch mit gesundheitlichen Risiken verbunden sein kann.

In erster Linie (Tab. 1) geht es um die Gefahr des Auftretens von venösen Thromboembolien, Schlaganfall, Herzinfarkt sowie eines Mammakarzinoms. So zeigten amerikanische Studien (40,98) unter *oralen* HRT eine kurzfristige Risikoerhöhung bei kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen (Sekundär- bzw. gemischt Primär-/Sekundärprävention), dergleichen beim ischämischen Schlaganfall (96), eine mittelfristige Risikosteigerung bei Affektionen

der Gallenwege inklusive deren Operationshäufigkeit sowie längerfristig eine Erhöhung des Mammakarzinom-Risikos. Auch die Inzidenz milder Kognitionsstörungen sowie der Altersdemenz kann sich bei Frauen über 65 Jahren (Sekundärprävention) unter oraler HRT verschlechtern (71,82). Dem stehen unter anderem bereits kurzfristig Besserungen bei klimakterischen und dann auch urogenitalen Beschwerden sowie längerfristig eine Risikominderung beim kolorektalen Karzinom, unter Gestagenzusatz auch beim spontanen Endometriumkarzinom (3), bei osteoporotischen Frakturen sowie wahrscheinlich bei der Altersdemenz (Primärprävention; 45,101) gegenüber. Ein Überblick über Risikofaktoren und deren Vertrauensbereiche ist beispielsweise in der Stellungnahme der Schweizerischen Menopausegesellschaft von Anfang 2003 (5) oder einer amerikanischen Metaanalyse zu erhalten (58).

**Tabelle 1: Bilanz einer *oralen* ERT/HRT bei menopausebedingten Defiziten (Stand 2003)**

Indikation	Klinische Endpunkte	Relatives Risiko (circa)
Therapie*		
vorteilhaft	Klimakterische Beschwerden Urogenitale Beschwerden	
Primärprävention*		
vorteilhaft	Osteoporose-Frakturen Kolorektale Karzinome Alzheimer Demenz	0,3-0,6 0,4-0,6 0,4-0,6
nachteilig	Mamma-Karzinome Gallenblasenaffektionen venöse Thromboembolien	1,2-2,0 bis 2,5 ca. 2,0
Sekundärprävention	(Herz-Kreislauf)	
nachteilig	venöse Thromboembolien cerebro-kardiovaskuläre (Herzinfarkt, Apoplex)	bis 2,1 bis 1,5

ERT=Östrogensersatztherapie; HRT= Östrogen-Gestagen-Ersatztherapie;  
\*bei gefäßgesunden Frauen; nach. 3,5,40,77,98,101

### **Aktuelle europäische ERT/HRT-Studien**

Angesichts zahlreicher Kritikpunkte an den jeweiligen Studiendesigns und der einseitigen Auswahl der verwendeten Hormone (vorwiegend konjugierte Östrogene in Kombination mit Medroxyprogesteronazetat) wurde die Übertragung seiner Ergebnisse auf europäische Verhältnisse immer wieder hinterfragt. Nun liegen aktuelle französische und britische Ergebnisse vor, in denen auch die europäischen Ordnungsweisen einer HRT differenziert berücksichtigt werden (3,77). Speziell in der „Eine Millionen Frauen Studie“ sind allerdings wiederum erhebliche Mischkollektive erfasst, wenn auch die Altersgruppen mit 50-64 Jahren enger gefasst wurden (3,52). Trotz aller berechtigten Kritik (39) möge jedoch bedacht werden, dass es sich hierbei im Prinzip um einen repräsentativen Bevölkerungsanteil

handelt, wie er in den ärztlichen Praxen bei der Fragestellung zur hormonellen Substitution menopausebedingter Defizite typischerweise anfällt.

**Tabelle 2: Risiko venöser Thromboembolien (VTE)  
Erstereignisse bei Frauen unter oraler oder transdermalen ERT in Bezug  
auf Nichtanwenderinnen**

Anwendungsart	Odds Ratio (OR)	Vertrauensbereich (CI) 95%
transdermale ERT	0,9	0,5-1,6
orale ERT	3,5	1,8-6,8
oral:transdermal	4,0	1,9-8,3

VTE: idiopathische VTE, Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose;  
ERT=Östrogen-Ersatz-Therapie; nach 77

### Höheres Thromboembolie-Risiko unter oraler versus transdermalen ERT

In einer multizentrischen Studie wurden zwischen 1999 und 2002 in Frankreich 155 aufeinander folgende Erstfälle mit venösen Thromboembolien sowie 381 Kontrollen erfasst und nach deren ERT-Methode aufgeschlüsselt. Unter oraler, aber nicht transdermalen ERT wurde eine hochsignifikante Risikoerhöhung bei venösen vaskulären Ereignissen (idiopathische Thromboembolie, Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose) gegenüber Nichtanwenderinnen festgestellt (Tab. 2): Relatives Risiko (RR) oral 3,5 (95% CI 1,8-6,8), transdermal 0,9 (0,5-1,6) – das Risiko oral vs transdermal unterschied sich um 4,0 (1,9-8,3) (77). Dieser krasse Unterschied legt einen wichtigen Einfluss der Applikationsart von Östrogenen auf das thrombotische Risiko nahe.

Trotzdem sollte speziell in Risikofällen – z.B. bei einer sekundären Prävention kardiovaskulärer Veränderungen - auch die Indikation zur transdermalen Östrogengabe zurückhaltend gestellt werden (13).

*Resümee:* Europäische Ergebnisse mit klinischen Endpunkten kardiovaskulärer bzw. thromboembolischer Risiken bestätigen und ergänzen die bekannten Erkenntnisse, die auf Surrogatparametern beruhen (s.u.), sowie die klinischen Studien aus den USA (40,98 u.a.), dass unter oraler Östrogengabe mit oder ohne Gestagenzusatz ein erhöhtes venöses Thromboembolierisiko nicht nur bei Wiederholungs- sondern offensichtlich auch bei Erstereignissen möglich ist, wenn das auch in einer britischen Untersuchung lediglich zur Sekundärprävention von Reinfarkten nicht gefunden worden war (10). Für die *transdermale* Östrogengabe ist ein signifikant erhöhtes Risiko bisher weder für die Primär- noch die Sekundärprävention thromboembolischer bzw. kardialer Ereignisse festgestellt worden.

### Der Zusatz synthetischer Gestagene bei der HRT kann das Mammakarzinom-Risiko besonders deutlich erhöhen

In der bisher umfangreichsten „Eine Million Frauen Studie“ (3) wurde bei 50-64jährigen Frauen der Einfluss diverser ERT/HRT-Anwendungen aufgeschlüsselt (mittlere Beobachtungszeit 2,6 bzw. 4,1 Jahre für Inzidenz bzw. Mortalität). Das relative Risiko für Frauen unter noch laufender ERT/HRT gegenüber Nichtanwenderinnen errechnete sich jeweils hochsignifikant wie folgt (Tab. 3):

Inzidenz bei kombinierter Östrogen-Gestagengabe RR 2,00 (95% CI 1,88-2,12), Tibolon 1,45 (1,25-1,68), alleinige Östrogengabe 1,30 (1,21-1,40). Dieser wichtige Risiko-Unterschied zwischen ERT und HRT wurde erstmals gezielt untersucht und im letzten Jahr in einer kanadischen sowie US-amerikanischen Studie hochsignifikant belegt (42,97) und hier für Europa bestätigt (Tab. 4). Ferner nahmen die Risikosteigerungen mit Dauer der kombinierten Anwendung bereits ab dem ersten Jahr signifikant zu (Tab. 4), was ein neuer und alarmierender Befund ist; zum anderen klangen sie nach Beendigung einer HRT innerhalb weniger Jahre wieder auf alterstypische Risiken ab. Besonders hervorzuheben ist, dass bezüglich des Mammakarzinoms nun auch Tibolon als riskant einzustufen ist – wenn auch geringer als unter kombinierten Therapiearmen (HRT). Auch sollen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den verwendeten Östrogenen und synthetischen Gestagenen (Norethisteron, Norgestrel, Levonorgestrel, Medroxyprogesteronazetat) oder deren sequentieller bzw. kontinuierlicher Anwendung bestanden haben. Ferner war auch die Mortalität am Mammakarzinom unter dem Einfluss einer ERT/HRT in dieser Auswertung signifikant leicht erhöht (RR 1,22; 1,00-1,48). Die Aufschlüsselung der alleinigen Östrogenanwendungen (Tab. 5) ergab eine signifikante relative Risikoerhöhung für implantierte Formulierungen von 1,65 (1,26-2,16), für orale von 1,32 (1,21-1,45) und für transdermale Gaben von 1,24 (1,11-1,39).

*Resümee:* Diese europäischen Daten bestätigen ebenfalls manche der bekannten Risiken einer ERT/ HRT, ergänzt um diverse weitere Östrogen- und synthetische Gestagenpräparate. Damit sind die Vorbehalte einiger europäischer Endokrinologen widerlegt, die US-amerikanischen Ergebnisse seinen nicht auf europäische Verhältnisse übertragbar.

**Tabelle 3: Relatives Brustkrebsrisiko (RR) bei 50-64jährigen Frauen mit ERT bzw. HRT in Bezug auf die Substanz**

Anwendung bis 5 Jahre	Relatives Risiko (RR)	Vertrauensbereich (CI) 95%
Östrogene-Progestagene (HRT)	2,00	1,88-2,12
Tibolon	1,45	1,25-1,68
nur Östrogene (ERT)*	1,30	1,21-1,40

\*oral und transdermal gemeinsam erfasst: „Eine Millionen Frauen Studie“ (3)

### **Inkonsequente offiziöse Folgerungen**

Als Konsequenz wird nun vielerorts gefordert, die ERT/HRT allenfalls zur Linderung von erheblichen klimakterischen Beschwerden kurzfristig als Therapie und so niedrig dosiert wie möglich einzusetzen (5,21). Das ist inkonsequent, denn „schlecht bleibt schlecht“, nicht nur langfristig sondern auch kurzfristig, wie die erhöhten Thromboserisiken in den ersten Anwendungsmonaten belasteter Frauen und die schon im ersten Anwendungsjahr mögliche Risikosteigerung beim Mammakarzinom belegen. Ferner meinen Kritiker, es fehle für eine längerfristige Östrogengabe unter präventiven Gesichtspunkten (kardiovaskuläre Prävention, Osteoporose, Altersdemenz etc.) die wissenschaftliche Grundlage. Ergebnis: Unruhe unter Patientinnen und der Öffentlichkeit, Unbehagen bei Ärzten, und das nach einer etwa 40-jährigen wissenschaftlichen Entwicklung – tatsächlich ein Desaster.

Statt nun eine postmenopausale Östrogensubstitution weitgehend abzulehnen oder einzuschränken, sollte verstärkt möglichen Ursachen nachgegangen und eine Risikoreduktion versucht werden.

**Tabelle 4: Brustkrebsrisiko (RR bzw. OR) mit Vertrauensbereichen (CI) bei Frauen mit ERT bzw. HRT in Bezug auf die Anwendungsdauer nach aktuellen Studien aus Großbritannien (RR), Kanada (OR) und USA (OR)**

Anwendung	Dauer	RR/OR	95% CI
Großbritannien (3):			
nur Östrogene (ERT)	< 1 Jahr	0,81	0,55-1,20
	1-4 Jahre	1,25	1,10-1,41
	5-9 Jahre	1,32	1,20-1,46
	≥ 10 Jahre	1,37	1,22-1,54
Östrogene- Progestagene (HRT)			
	< 1 Jahr	1,45	1,19-1,78
	1-4 Jahre	1,74	1,60-1,89
	5-9 Jahre	2,17	2,03-2,33
	≥ 10 Jahre	2,31	2,08-2,56
Kanada (42):			
nur Östrogene (ERT)	≥ 10 Jahre	1,74	0,93-3,24
Östrogene- Progestagene (HRT)	≥ 10 Jahre	3,48	1,00-12,11
US-Amerika (97):			
nur Östrogene (ERT)*	2- <5 Jahre	1,01	0,71-1,43
	≥5 Jahre	0,81	0,63-1,04
Östrogene- Progestagene (HRT)			
	2- <5 Jahre	1,25	0,89-1,77
	≥5 Jahre	1,54	1,10-2,17

RR=Relatives Risiko, OR=Odds Ratio; CI=Vertrauensbereich;

\* orale und transdermale Östrogene nicht signifikant unterschiedlich

**Tabelle 5: Relatives Brustkrebsrisiko (RR) bei 50-64 jährigen Frauen mit ERT in Bezug auf die Applikationsart**

Anwendung bis 5 Jahre	RR	95% CI
Östrogene implantiert	1,65	1,26-2,16
Östrogene oral	1,32	1,21-1,45
Östrogene transdermal	1,24	1,11-1,39

CI=Vertrauensbereich; aus: „Eine Millionen Frauen Studie“ (3)

### **Alternative: Substitution statt Pharmakotherapie menopausebedingter Störungen**

Aus anderen Bereichen der Endokrinologie sind der Ärzteschaft und interessierten Öffentlichkeit beispielsweise die Unterschiede zwischen einer praktisch nebenwirkungsfreien Substitution mit Cortison (indiziert bei Nebenniereninsuffizienz) und risikobehafteter Pharmakotherapie mit Cortikoiden z.B. bei rheumatischen Erkrankungen bekannt. Bei menopausebedingten Beschwerden und Folgeerkrankungen wäre entsprechend als primäres Ziel lediglich ein Ausgleich von Östrogendefiziten anzustreben, der Einsatz hochdosierter, also pharmakologischer

Östrogeneffekte könnte eher mit Nebenwirkungen verbunden sein. Ebenso wären gegenüber dem natürlichen Progesteron die synthetischen Gestagene als körperfremde Substanzen für den Organismus ungewöhnlich und daher eher als risikobehaftet anzusehen.

Im Einklang hiermit sind eine Wiederherstellung (Replacement, Substitution) klinisch gerade ausreichender physiologischer Östrogenverhältnisse und ggf. Gabe des natürlichen Progesterons die entscheidenden Zielvorgaben (73,74,99), die sich derzeit am ehesten durch eine *transdermale/ perkutane* Östrogensubstitution sowie die Gabe von *mikronisierten* Progesteron zur intestinalen Resorption erreichen lassen. Diese Einschätzung wurde zunächst von Surrogatparametern abgeleitet, wird aber nun durch Daten klinischer Endpunkte tendenziell bestätigt, wie nachfolgend diskutiert wird.

Eine klinisch wirksame *orale* ERT ist dagegen eine hochdosierte hormonelle Pharmakotherapie (Hormontherapie), da sie bedingt durch das orale Anwendungsprinzip bei jeder Einnahme üblicherweise zu wesentlich erhöhten Anfangsbelastungen mit Östrogenen führt. Dies kann dann über intestinale, hepatische und andere gewebsspezifische Effekte sowie endotheliale Gefäßwirkungen metabolische Verwerfungen zur Folge haben. Unphysiologische Auswirkungen sind auch bei der Gabe synthetischer Gestagene zu erwarten, ihre klinische Relevanz wird zunehmend belegt, und die zugrunde liegenden Mechanismen sind derzeit Gegenstand intensiver Erforschung.

### **Einige Fakten zur nachteiligen oralen Östrogenanwendung**

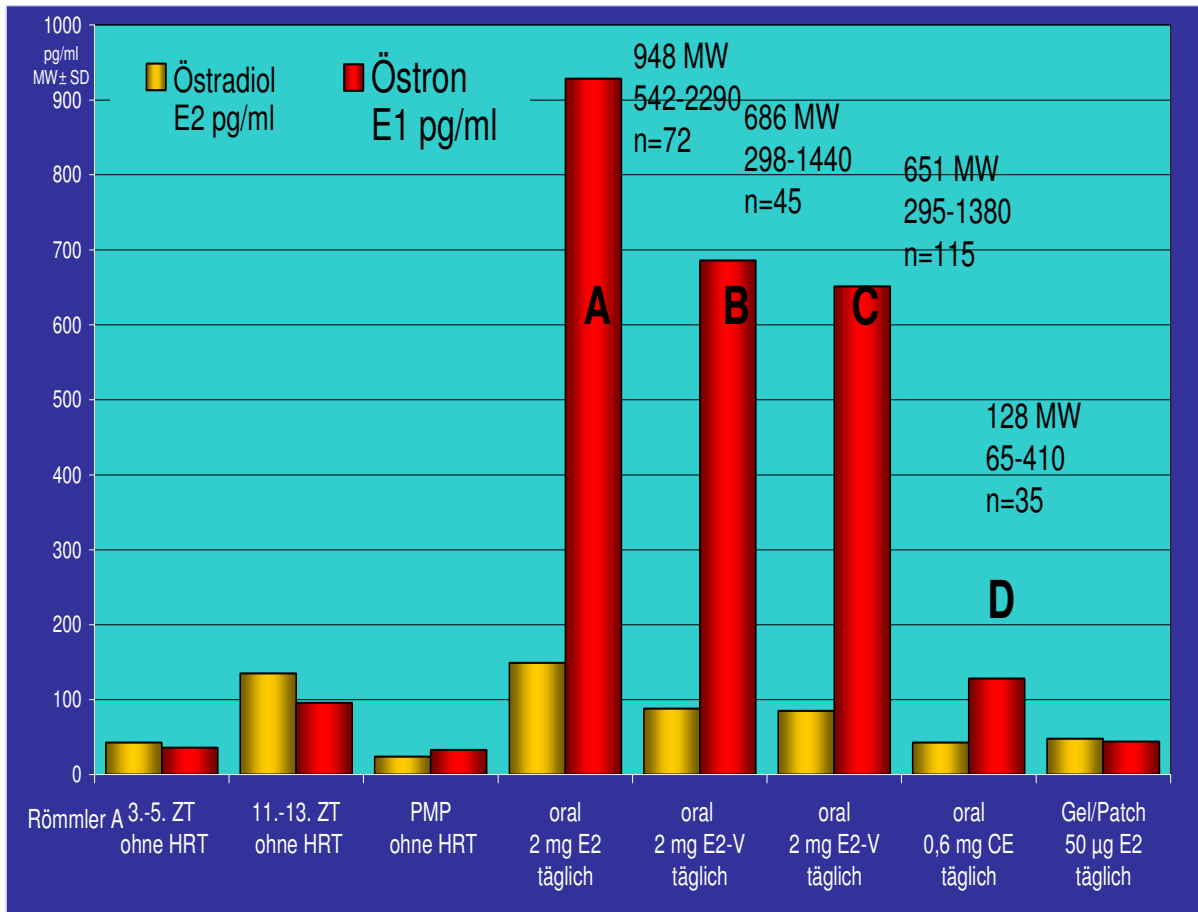
- *Dosierung:* Um menopausale Östrogendefizite auf Blutspiegel einer frühen Follikelphase von etwa 40-60 pg/ml Östradiol bzw. 25-50 pg/ml Östron auszugleichen (Hormon-„Ersatz“), müssen bei der oralen Anwendung um das mehrfach höhere Tagesdosen als transdermal verwendet werden. Dazu werden von einem Pflaster beispielsweise täglich 50 µg Östradiol systemisch freigesetzt, während oral täglich 1000-2000 µg Östradiol verabreicht werden müssen. Wegen des anderen galenischen Prinzips wird hiervon zwar nicht alles als Östradiol resorbiert, es werden aber unnötigerweise beträchtliche Östrogenmengen im Organismus durch Metabolisierung zusätzlich z.T. in Form des Östrons und darüber hinaus Östronsulfats gespeichert. Das kann dann individuell und dosisabhängig zu 5-100fach höheren Östronspiegeln im Blut (150 – 4000 pg/ml) führen (Abb. 1). Östron und das biologisch in zahlreichen Geweben viel stärker wirkende Östradiol sind durch die reduktive und oxidative 17β-Hydroxy-Steroiddehydrogenase (17β-HSD Typ 1 und 2) zellspezifisch ineinander umwandelbar (74). Überwiegt Typ 1, was beispielsweise in östrogenabhängigen menschlichen Brustkrebszellen fast ausschließlich der Fall sein soll, dann wird das angereicherte Östron durch Transformation fast genauso aktiv wie Östradiol (35,63). Zahlreiche Arbeiten aus der Gruppe von Vihko und anderen haben gezeigt, dass gerade die unterschiedlichen Aktivitäten der oxidativen („Inaktivierung“ von Östradiol zu Östron) und reduktiven („Aktivierung“ von Östron zu Östradiol) 17β-HSD bei der Entwicklung nicht-maligner Zellen zu malignen Mamma-, Prostata- und Kolon-Karzinomen als charakteristisch anzusehen sind (35,92). Dies könnte teilweise erklären, dass Zellen in einer solchen transitorischen Phase bereits *in kurzer Zeit* durch eine hohe Östrogenbelastung zum Endstadium eines Mammakarzinoms überführt werden können.

Wie immer man klinisch-wissenschaftlich solche teilweise exzessiv hohen Östronspiegel auch bewerten mag, von einer *Substitution* kann bei solchem Hyperöstrogenismus, hier durch die orale Zufuhr bedingt, jedenfalls keine Rede sein,

das Nebenwirkungspotenzial kann zunehmen. Dies könnte durch vielfältige Mechanismen vermittelt werden, sei es durch gewebsspezifischen Antagonismus oder Synergismus zwischen Östron und Östradiol, sei es durch seine vielfältigen hepatischen und endothelialen Belastungen oder durch seine Metabolite. Diesen werden teils günstige (antioxidative 2-OH-Metabolite) und teils ungünstige (gentoxische, karzinogene 4-OH- und 16-OH-Metabolite) Eigenschaften zugesprochen (55,56,74). Gerade der Metabolit 16-OH-Östron, dessen Einstufung in den USA offiziell als gentoxisch erfolgte (57), soll unter oraler gegenüber der transdermalen Östrogengabe im Urin etwa vierfach höher angetroffen werden (78,79), während die 4-OH-Metabolite besonders angereichert in Zellen von Mammakarzinomen gefunden wurden (75).

**Abbildung 1: Östradiol (E2)- und Östron (E1)- Spiegel im Blut (MW ± SD bzw. Range) bei**

- Frauen natürlicherweise ohne Östrogengabe im Zyklus (3.-5. sowie 11.-13. Zyklustag; ZT) und in der frühen Postmenopause (PMP) (erste drei Säulenpaare)
- postmenopausalen Frauen unter täglicher oraler (Tabletten) oder transdermaler (Gel/Pflaster) 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; letztes Säulenpaar). Die orale HRT (A-D) führt dagegen zu teilweise exzessiven Östrogenspiegeln:  
 A: 2 mg mikronisiertes Östradiol mit 1 mg Norethisteronacetat (Kliogest, Trisequenz);  
 B: 2 mg Estradiolvalerat mit 1 mg antiandrogenem Cyproteronacetat oder Dienogest (Climen, Climodien, Lafamme);  
 C: 2 mg Estradiolvalerat mit Norethisteron oder Levonorgestrel (Mercomb, 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 erfasst.  
 Nach (74)



Auch andere Applikationsformen wie nasale und sublinguale Östrogengaben können zu ähnlichen Östronerhöhungen im Blut führen, jedoch nach vaginaler, subkutaner bzw. transdermalen/ perkutaner Applikation üblicherweise nicht (73,74).

Solche erhöhten Östronspiegel im Blut offenbaren eine hohe hepatische Belastung. Daran würde sich im Prinzip auch durch die Forderung nach einer Reduktion der oralen Östrogendosis nichts ändern: Denn wie bei einem Trichter müssen der Leber, um posthepatisch überhaupt wirksame Östradiolspiegel im Blut von beispielsweise 50 pg/ml entstehen zu lassen, praehepatisch (intestinal) und hepatisch hohe Östrogenmengen angeboten werden. Im nachfolgenden Abschnitt werden weitere Marker einer hohen metabolischen Östrogenbelastung betrachtet.

- *Lebereffekte:* Die orale Östrogengabe hat im Gegensatz zur transdermalen Anwendung durch die Leberpassage einen großen Einfluss auf zahlreiche metabolische Funktionen. Hierzu zählen Veränderungen bei Bindungsproteinen für den Hormontransport (z.B. TBG, SHBG), Gerinnungsfaktoren, Blutdruckfaktoren, Entzündungsmarkern sowie beim Lipid (Triglyzeride, Remnants)- und Gallenstoffwechsel (2)(Tab. 6). So wurde eine signifikante und oft mehrfache Erhöhung des hepatischen akute Phase Proteins CRP beobachtet (29,43,67, 69,83,84,93). Während ein erhöhtes CRP als eigenständiger Risikofaktor für eine Arteriosklerose und kardiovaskuläre Risiken gilt, der eine noch stärkere prädiktive Bedeutung als das LDL-Cholesterin haben soll (54, 69,72), ist dessen klinische Relevanz nach einem östrogenbedingten hepatischen Anstieg noch ungeklärt. Jedoch kann CRP in menschlichen Endothelzellen unabhängig von anderen Faktoren die Expression und Aktivität von PAI-1 (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor) erheblich steigern, zusätzlich noch bei Hyperglykämie, was für thrombotische Ereignisse eine wichtige Risikorolle spielen würde (22). Ferner sind höhere Thromboserisiken unter oraler ERT/HRT durch ungünstige Einflüsse auf Plasminogen, den Faktor VII, den von Willebrand-Faktor, Förderung einer APC-Resistenz (aktiviertes Protein C, unabhängig von der Faktor V Leiden Mutation) sowie eine Thrombozytenaktivierung über Anstieg von P-Selektin beschrieben worden (2,24,30,44,61,62,65,70,90). Weitere Interaktionen zwischen Östrogenen und synthetischen Gestagenen, jeweils oral verabreicht, sind hier teilweise noch unkalkulierbar.

#### **Tabelle 6: Marker-Veränderungen durch Leberpassage unter einer oralen ERT/HRT**

- ↑ Östron und Metabolite
- ↑ Bindungsproteine (zB SHBG, TBG)
- ↑ Angiotensinogen
- ↑ Gerinnungsfaktoren (Plasminogen Aktivator-Inhibitor PAI-1, Faktor VII, von Willebrand Faktor, APC-Resistenz, P-Selektin u Thrombozyten-Aktivierung)
- ↑ Entzündungsparameter CRP (fördert PAI-1)
- ↑ Triglyzerid-Anstieg, kleine LDL-Cholesterin-Partikelgröße
- ↓ IGF-1 (bewirkt Muskelab- und Fettzunahme)

SHBG Sex Hormon Binding Globulin; TBG Tyreoglobulin Bindungsprotein; CRP C-reaktives Protein; IGF-1 Insulin-like Growth Faktor

Bezüglich des hepatisch beeinflussbaren Lipidprofils können sich orale und transdermale Östrogengaben mehrheitlich günstig bzw. nicht nachteilig auswirken (23,88). Allerdings werden die unter oraler Gabe teils beträchtlichen Anstiege der Triglyzeride bzw. in einzelnen Studien ihr ausbleibendes Absenken sowie die ungünstige Verkleinerung der Partikelgröße des LDL-Cholesterins als nachteilig angesehen, besonders wenn durch gleichzeitige Gestagenmedikation ein

Östrogenbedingter HDL-Cholesterin-Anstieg wieder konterkariert wird (31,44,64,65,87,95). Schließlich soll die transdermale Östrogengabe in der Postmenopause die Insulinsensitivität verbessern können, dem synthetisches Gestagen oder orales Östrogen wieder entgegen wirkt (47). Durch die orale Östrogengabe – nicht aber durch transdermale – kann das hepatische IGF-1 (Insulin-like Growth Faktor) abgesenkt werden, durch das ein großer Teil der Wirkungen des Wachstumshormons vermittelt wird. Das hat sich in entsprechenden Vergleichsstudien in mehrfacher Hinsicht als ungünstig erwiesen, so auch auf die Zunahme der Körperfett- und Abnahme der Muskelmasse (60). Eine solche Verschlechterung der Körperzusammensetzung kann unter kardiovaskulären und metabolischen Aspekten (metabolisches Syndrom, Diabetes) als Risikofaktor eingestuft werden.

Solche Beispiele zeigen (Tab. 6), dass neben dem Östron und seiner Metabolite auch weitere biochemische Parameter eine höhere hepatische Belastung durch orale aber kaum durch transdermale Östrogengaben anzeigen, die sich klinisch ungünstig auswirken können.

- *Gefäßeffekte:* Während beim gesunden Endothel durch oral oder transdermal verabreichte Östrogene auf vielfältige Weise Schutzeffekte ausgeübt werden können (z.B durch Aktivierung des NO-Systems, Absenken von Adhäsionsmolekülen und E-Selektin, verstärktem antioxidativen Schutz mit verminderter Bildung von LDL-Cholesterin), scheint dies bei vorgeschädigtem Endothel weniger der Fall zu sein (2,56,94). Hier könnte es dann den Studien nach besonders unter der höheren oralen Östrogendosis – kaum unter transdermaler Gabe – oder in Kombination mit synthetischen Gestagenen eher durch Destabilisierung von Plaques zu vaskulären Risikoerhöhungen kommen (2,44,55,56,62,65,66,70,86,89). So scheinen auch die Thromboserisiken unter ERT/HRT mit der Dosisgröße, Substanzgruppe und Applikationsart der Hormonbelastung zu korrelieren: Sie sind beispielsweise unter üblich dosierter oraler Östrogengabe höher, nennenswert noch unter Raloxifen und Tamoxifen, dagegen nur fraglich erhöht unter transdermaler ERT sowie unter Tibolon festgestellt worden (13,66,77). In einer Metaanalyse über zahlreiche hämostatische Parameter wurde festgestellt, dass die transdermale gegenüber der oralen Anwendungsart meist die günstigeren Ergebnisse erbracht hat (1). Die Leberpassage oraler – aber nicht transdermaler – Östrogengaben führt auch zu signifikanten Veränderungen im Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (2,11). Der so hepatisch bedingte Anstieg des Angiotensinogens im Blut kann nach Konvertierung über das stark vasokonstriktorisch wirkende Angiotensin – zumindest in belasteten Fällen und unabhängig von der Endothelfunktion – zu arterieller Hypertonie beitragen.

- *Mammasspezifische Belastungen:* Die Applikationsart oral versus transdermal sowie ein Progestagenzusatz haben ebenfalls metabolische Auswirkungen auf das Mammagewebe. In neueren differenzierenden Studien wurde bei postmenopausalen Frauen eine mammografische Dichtezunahme der Brust bei 46-50% unter oraler kontinuierlicher Östrogen/Gestagengabe (HRT), bei 2-6 % unter Tibolon und keine unter Placebo beobachtet (49). In einem weiteren Vergleich orale HRT versus orale ERT versus transdermale ERT wurde eine Dichtezunahme bei 40% gegenüber 6% und 2% festgestellt (50). Diese und ähnliche Ergebnisse (12) lassen zum einen verständlich erscheinen, dass die diagnostische Aussagekraft einer Mammografie durch die orale HRT deutlicher leiden kann (12,41). Zusätzlich ist eine höhere mammografische Dichte als eigenständiger Risikofaktor zu werten, da sie mit einer bis zu 5fach (!) signifikant höheren Rate von Mammakarzinomen assoziiert sein soll (33,91).

Zum anderen zeigen die Daten, dass bei einer HRT neben dem Östrogen vor allem die Kombination mit einer oralen Gestagengabe in bisher üblichen Dosierungen zu einer wesentlichen Risikoerhöhung führen kann: Ohne Zusatz von Gestagenen (sequentiell sowie kontinuierlich) ist kaum eine Dichtezunahme zu registrieren (33,50), wohl aber unter Progestagenen, die hierbei beim natürlichen Progesteron (nur in sequentieller Form verglichen) gegenüber den geprüften synthetischen Gestagenen am geringsten war (33). Auch wurde in einigen Studien unter alleiniger Östrogengabe (ERT) praktisch keine erhöhte Mammakarzinom-Inzidenz – sogar bei über 25jähriger Anwendungsdauer – registriert (18,33,46,97), in anderen wiederum zwischen RR 1,30 (1,21-1,40; (3)) und 1,74 (0,93-3,24;(42)) für die orale Gabe sowie RR 1,24 (1,11-1,39; (3)) für die transdermale Verabreichung. Die kombinierten oralen Anwendungen erbrachten allerdings die höheren Karzinom-Inzidenzen in neuesten Studien bereits nach mehrmonatiger Gabe (!) und dann weiter zunehmend mit längerer Anwendungsdauer (weniger als 1 Jahr RR 1,45; 1,19-1,8; 1-4 Jahre RR 1,74; 1,60-1,89; 5-9 Jahre RR 2,17; 2,03-2,33; (3); siehe Tab. 4), sowohl bei Frauen zwischen 35-65 Jahren als auch bei 65-79jährigen (42,46,97). Dies wurde für Europa wie auch Kanada und US-Amerika gezeigt. Dennoch werden zwischen unterschiedlichen synthetischen Gestagenen sowie dem natürlichen Progesteron (s.u.) noch differenzierende Unterschiede zu erwarten sein, was derzeit Gegenstand intensiver Erforschung ist (80).

Eine Dichtezunahme stellt jedoch nur einen von mehreren mammaspezifischen Risikofaktoren dar. So ist beispielsweise unter Tibolon die Brustdicke kaum erhöht (49), dennoch scheint auch für diese Substanz ein höheres Mammakarzinomrisiko zu bestehen (3,48). Die unter HRT vermehrt entdeckten Mammakarzinome sollen histologisch vorwiegend lobuläre oder gemischt lobulär-duktales Karzinome sein, seltener rein duktales Formen (18,46). Auch hat sich im Gegensatz zu früheren Erhebungen (8) neuerdings gezeigt, dass die Karzinome unter HRT auch bereits in einem fortgeschrittenerem Stadium als bei unbehandelten Frauen angetroffen werden können (3,12) und auch die Mortalitätsrate leicht ansteigen könnte (3). Einheitlich wurde berichtet, dass nach Beendigung einer HRT die erhöhte Karzinom-Inzidenz wieder abklingt, so auch in der neuesten Studie aus Großbritannien (3). Der Datenlage nach hat die orale ERT leicht höhere mammaspezifische Nebenwirkungen als die transdermale Gabe. Am risikoreichsten scheinen aber die Interaktionen mit einem gleichzeitig oral gegebenen synthetischen Gestagen zu sein. Es ist interessant, dass die bisher geprüften Gestagene in Kombination mit Östrogengaben nicht vor Brustkrebs schützen, sondern erst recht dieses Risiko deutlich steigern können. Letztlich ist noch unklar, über welchen Mechanismus die Gestageneffekte auf die mammografische Dichtezunahme der Brust und die höhere Inzidenz des Mammakarzinoms vermittelt werden. Es erscheint aber angezeigt, diese Erkenntnisse nun auch praktisch umzusetzen.

Da bisher nicht alle progestagenen Substanzen gleichermaßen geprüft worden sind, muss möglicherweise weiter differenziert werden, wobei Daten klinischer Endpunkte über Dydrogesteron (Duphaston) und vor allem über das natürliche Progesteron (s.u.) von besonderem Interesse wären.

Schließlich ist auf einen möglichen Unterschied zwischen einer oralen und transdermalen Route der Gestagen/ Progesterongabe auf mammaspezifische sowie vaskuläre Auswirkungen bisher kaum geachtet worden. Durch Umgehung der Leberpassage, die damit auch eine erhebliche Dosisreduktion des Gestagens ermöglicht, lässt sich erwarten, manche der gestagenspezifischen Nebenwirkungen reduzieren zu können.

### **Mammaspezifische Wirkungen des natürlichen Progesterons**

*In vitro:* Während Östrogene *in-vitro* das Zellwachstum an der Brust sowie ihren eigenen Rezeptor stimulieren, kann die Zugabe von natürlichem Progesteron zur Downregulation des Östrogenrezeptors sowie zur Hemmung einer östrogenstimulierten Zellproliferation bei gesunden Epithelzellen der Brust führen (51). Entsprechend soll Progesteron menschliche Brustkrebszellen in der G1-Phase nach anfänglicher Stimulierung dann im zweiten Zellzyklus arretieren können (34), ähnliche pro-apoptotische Effekte sind auch in anderen Zelllinien mit Progesteron oder einigen synthetischen Gestagenen, dagegen teilweise anti-apoptotische Wirkungen von Medroxyprogesteronacetat (MPA), gezeigt worden (27,32,59,80,81). Wenn hiernach Progesteron als potentieller Schutzfaktor bereits vielversprechend erscheint, sind die teils widersprüchlichen Ergebnisse diverser synthetischer Gestagene, Dosierungen sowie die klinischen Folgerungen fraglich (19,80).

*In vivo:* Aufschlussreicher sind dagegen *in vivo*-Ergebnisse des Einflusses von Progesteron auf das Brustepithel. Der normale Progesteronanstieg in einer Lutealphase soll zur Downregulation des Östrogen-, aber nicht des Progesteronrezeptors führen, was eine wichtige antiöstrogene und antiproliferative Wirkung speziell am Brustepithel darstellt (85). Dazu passend war die Zellproliferation direkt abhängig vom Östrogen-Progesteronverhältnis im Brustgewebe, und mit neueren, exakter eingestufteten Techniken nun signifikant niedriger in der Luteal- als in der Follikelphase (19). Damit wird anderslautenden Vermutungen, die auf erstaunlich stark streuenden Ergebnissen und ohne Prüfung der Progesteronspiegel im Blut basierten (68), widersprochen. Unter oraler HRT mit synthetischen Gestagenen nimmt die Zellproliferation am gesunden Brustepithel über eine Beobachtungszeit von 3-6 Monaten aber signifikant zu, was mit den Östron- und Östradiolspiegeln im Blut korrelierte (16). Dagegen wurde unter transdermaler Östrogenzufuhr bei 14-tägiger Gabe des natürlichen Progesterons eine signifikante Reduktion der östrogenbedingten Zellproliferation registriert – sowohl bei prae- als auch postmenopausalen Frauen (9,26). Während natürliches Progesteron die mitotische Aktivität am Brustepithel nicht stimuliert, kann es möglicherweise bei einer ERT/HRT den östrogenbedingten Anstieg sogar schützend antagonisieren (19). Ein weiterer Schutz durch natürliches Progesteron – aber nicht durch manche synthetische Gestagene – könnte durch seine apoptosefördernde Wirkung sowie Hemmung der reduktiven 17 $\beta$ -HSD im Brustgewebe, die besonders aktiv in Brustkrebszellen angetroffen wird, vermittelt werden (14,27,28,35,59), wodurch hohe Östronspiegel nicht mehr gleichermaßen in das aktivere Östradiol transferiert werden. Für solche günstigen Wirkungen des Progesterons am Brustepithel auf Downregulation des Östrogenrezeptors, Reduzierung der Proliferation, Inaktivierung des Östradiols in Östron und damit insgesamt Abnahme der Mitoseaktivität scheinen aber ausgeglichene Östron-Östradiol-Relationen erforderlich zu sein, wie sie bei prämenopausalen Frauen sowie unter transdermaler aber nicht oraler Östrogengabe zu erzielen sind (9,20,26,28,51). Aus solchen und weiteren Daten spricht vieles für eine Bevorzugung des natürlichen Progesterons statt eines synthetischen Gestagens, wenn eine HRT durchgeführt werden soll.

*Schwangerschaftsprogesteron:* Physiologischerweise wird bei der gesunden Frau nach jedem Eisprung das Progesteron als gewisser Gegenspieler zum Östrogen für knapp 2 Wochen in größeren Mengen produziert - durchaus 40 Jahre lang. Darüberhinaus wird es in einer Schwangerschaft über 9 Monate in noch viel größeren Mengen produziert. Trotzdem scheint deswegen kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zu bestehen; im Gegenteil, es soll mit ansteigender Zahl der Schwangerschaften sogar signifikant abnehmen, wie eine große Metaanalyse zu

dieser Frage kürzlich ergeben hat (15). Danach soll sich das relative Risiko mit jeder Geburt um 7,0% (95% CI 5-9) verringern, zusätzlich jeweils um weitere 4,3% (95% CI 2,9-5,8) pro Stillperiode von mindestens 12 Monaten. Offensichtlich besteht also ein Unterschied zwischen dem vielleicht schützenden Effekt des *natürlichen* Progesterons und manchen synthetischen Gestagenen, die jetzt mit dem erhöhtem Brustkrebsrisiko in Verbindung gebracht werden.

### „Sensationelle“ Langfristedaten zum „natürlichen“ Hormonersatz:

Frankreich gehört zu den wenigen Ländern, wo ein hoher Anteil von Frauen unter HRT eine transdermale Östrogengabe in oraler Kombination mit einem natürlichen, mikronisierten Progesteron verwendet (19). Daher stößt eine kürzlich publizierte, erste und langfristige Beobachtungsstudie zur HRT aus diesem Land auf besonderes Interesse (3175 Frauen, davon 1739 (55%) unter ERT/HRT, mittleres Alter 50 Jahre, mittlere Beobachtungszeit 9,3 Jahre) (20). Wenn auch das Studiendesign – z.B. hatten viele Anwenderinnen verschiedene Arten einer HRT erhalten – und die Fallzahlen z.T. sehr diskutabel erscheinen, hatten 89% der Anwenderinnen eine kombinierte HRT benutzt, davon 83% fast ausschließlich transdermales Gel und bei 58% der Frauen bestand das Progestagen aus natürlichem mikronisiertem Progesteron, bei 10% aus Dydrogeston, und weniger als 3% benutzten MPA. Das bereinigte RR der HRT-Anwenderinnen betrug 0,98 (95% CI 0,65-1,48), und war damit von Nichtanwenderinnen nicht zu unterscheiden (Tab. 7). Dies ist u.E. die erste Studie, die an einem klinischen Endpunkt einen weitgehendst „natürlichen Hormonersatz“ aus einer transdermalen Östrogengabe in Kombination mit dem natürlichen Progesteron untersucht hat und dessen Überlegenheit gegenüber konventionellen Vorgehensweisen als möglich erscheinen lässt. Man kann daher diese ersten Langfristigergebnisse auch als „sensationell“ einstufen, weitere Bestätigungen sind aber erforderlich.

**Tabelle 7: Relatives Brustkrebsrisiko (RR) bei Frauen (3175, MW 50 J) mit HRT aus meist transdermalem Östrogen und überwiegend natürlichem Progesteron oral**

Mittlere Anwendung 8,9 Jahre	RR	95% CI
ERT+HRT insgesamt	0,98	0,65-1,48 n.s.
HRT 89%	1,10	0,73-1,66 n.s.
- 83% transdermales E2		
- 58% Progesteron		
- 10% Dydrogeston		
- 3% MPA		
- restl andere Gestagene		

CI=Vertrauensbereich; aus „Französische Kohorte“ (20)

### Resümee: Risikominderung durch Optimierung der Applikationsart, der Gestagensubstanz und individueller Risikofaktoren

Zahlreiche offensichtlich ungünstige Auswirkungen einer oralen Applikation von Östrogenen und ihre Kombination mit den meisten der synthetischen Gestagene sind durch eine Vielzahl wissenschaftlicher Arbeiten substantiiert, wie auszugsweise oben angeführt wurde. Solche Nachteile der oralen ERT/HRT mit dem Argument vom Tisch zu wischen, dass sie keine klinische Bedeutung hätten, ist angesichts der

aktuellen Datenlage auch an klinischen Endpunkten aus aller Welt nicht mehr zu rechtfertigen (3,5,20,40,77,98).

Zum anderen sind aber den Östrogenen an sich viele gesundheitlich günstige Eigenschaften zu ordnen. Sie betreffen einerseits die Behandlung akuter Entzugserscheinungen (vorzeitiges Klimakterium, Postmenopause). Darüberhinaus können sie einen wichtigen Beitrag zur Prävention menopausebedingter Folgeerkrankungen liefern (Primärprävention), die nach einer gewissen gewebespezifischen Latenzzeit auftreten können und von denen einige einleitend aufgeführt wurden (Tab. 1). Es sollte also nicht eine Östrogensubstitution per se ungeeignet bzw. in gewissen Prozentsätzen mit höheren unerwünschten Risiken verbunden sein. Eher scheinen die Optimierung der Anwendungsform sowie die Erfassung individueller Risikoparameter (z.B. Polymorphismen der Steroidabbauenden Enzyme; Gail Score-System für individuelles Malignomrisiko; Alkoholkonsum; Übergewicht) bisher nicht ausreichend berücksichtigt worden zu sein. Neben der chemischen Substanz (physiologisch/ unphysiologisch) und der Dosierung, die schon immer bestimmenden Faktoren bei Hormongaben waren, hat sich nunmehr gezeigt, dass auch die Applikationsform und die Kombination mit synthetischen Gestagenen versus natürlichem Progesteron einen wichtigen Einfluss auf das östrogene Nebenwirkungsprofil haben kann.

Einen wichtigen Beitrag zur Risikominderung und Optimierung einer Substitution mit Östrogenen kann somit auch die Umstellung auf das transdermale Prinzip liefern. Weitere Risikominderung einer HRT ist durch Optimierung der Dosis und Applikationsform eines Gestagens zu erwarten, möglicherweise helfen hier transdermale Systeme weiter. Vor allem wäre aber auf die gestagene Substanz zu achten, hier bevorzugen wir das natürliche Progesteron.

Die klinische Relevanz von Surrogatparametern kann durchaus unterschiedlich eingeschätzt werden, klinische Endpunkte können aber kaum noch unbeachtet bleiben, auch wenn sie bezüglich Kausalität versus Assoziation immer wieder hinterfragt werden müssen. So machen jedenfalls Studien wie HERS und WHI, bei denen die Kombination oraler Östrogene mit einem synthetischen Gestagen besonders auffällig waren, sowie jetzt die umfangreiche „Eine Million Frauen Studie“ mit Aufschlüsselung weiterer Substanzen auch der Öffentlichkeit bewusst, dass die bisher übliche ERT/HRT trotz aller Vorteile eben auch eine risikobehaftete Anwendungsart sein kann.

*Unter Einbeziehung weiterer Studien kann man festhalten:*

- Die orale, aber offensichtlich nicht die transdermale Östrogengabe kann bereits das Thromboserisiko für Erstfälle erhöhen (77), was für Wiederholungsereignisse (Sekundärprävention) unter oraler HRT schon länger bekannt ist (5,40). Zieht man die unterschiedlichen Studienarme – orale Östrogene versus kombinierte Östrogen-/ Gestagengabe – der WHI-Studie heran, kann eine zusätzliche synthetische Gestagengabe in praxistypischen Mischkollektiven (also Frauen mit Risikofaktoren) ebenfalls das Thromboserisiko und die Inzidenz weiterer kardiovaskulärer Ereignisse sowie des ischämischen Schlaganfalls bereits frühzeitig erhöhen (96,98).
- Die orale HRT in Verbindung mit synthetischen Gestagenen hat möglicherweise nicht nur langfristig, sondern bereits nach mehrmonatiger Anwendung erhöhte Risiken bezüglich eines Mammakarzinoms, wie erst jetzt größere Studienansätze erkennen lassen (3,42,46,97). Ohne Gestagenzusatz ist es deutlich niedriger, hierbei bei transdermaler noch niedriger als bei oraler und implantierter Östrogenapplikation.
- Die transdermale aber nicht orale ERT/HRT führt zu einem ausgewogenen Östron-Östradiol-Verhältnis im Blut sowie im Brustgewebe, das – entsprechend

chirurgischer Mammabiopsien – zu einer besseren Kontrolle der mitogenen Aktivität führt und damit – besonders in Kombination mit natürlichem Progesteron – günstiger für das Brustepithel erscheint (17,19,26). Hierzu passen die Ergebnisse erster Langfriststudien zum möglicherweise nicht mehr nachweisbaren Brustkrebsrisiko unter vorwiegend transdermaler Östrogengabe in Kombination mit Progesteron (20).

### Risikoprofile in absoluten Zahlen

Der weibliche Organismus ist an höhere Östrogenspiegel gut angepasst, wenn keine besonderen Risiken vorliegen oder artfremde Substanzen verabreicht werden. So sind auch die zusätzlichen Risikosteigerungen unter der oralen HRT glücklicherweise in absoluten Zahlen pro 1.000 Anwenderinnen über definierte Zeiträume ausgedrückt nicht hoch: In der Altersgruppe von 50-65 Jahren soll in den Industrieländern spontan mit etwa 32 Brustkrebsfällen unter 1000 Frauen zu rechnen sein (kumulativ ansteigend von 18 auf 50 Fälle), also rein natürlich ohne Hormongaben (3). Durch 10jährige Östrogeneinnahmen würde kumulativ ein Anstieg auf 55 Fälle zu erwarten sein, also 5 Fälle mehr. Unter der Kombination von Östrogenen und den verwendeten synthetischen Gestagenen wäre der Anstieg jedoch stärker ausgefallen, es müsste mit 69 Fällen, also 19 mehr als natürlicherweise, gerechnet werden. Hier wird klar, dass allein schon durch Weglassen der verwendeten synthetischen Gestagene (inklusive Tibolon) rechnerisch 14 der 19 zusätzlichen Brustkrebsfälle hätten vermieden werden können. Damit scheinen viele der Gestagene also besonders risikoträchtig zu sein, Abhilfe bei Frauen mit intaktem Uterus ist dringend erforderlich.

Dennoch, auf Grund der hohen Anwendungsverbreitung einer ERT/HRT können sich die zusätzlichen Brustkrebsfälle beträchtlich summieren, was das große Interesse der Öffentlichkeit an dieser Frage auch rechtfertigt. Dabei sollte die Gelegenheit genutzt werden, auch andere risikosteigernde Aspekte der persönlichen Lebensführung herauszustellen. So hat beispielsweise die Alkoholkonsumentin ein höheres relatives Brustkrebsrisiko (z.B. bei 15 Gramm und mehr Äthanol täglich ein RR von 1,26; CI 1,04-1,53) (6,25,36), und ein RR von 1,46; CI 1,33-1,61 bei 45 Gramm und mehr täglich (36), Übergewicht und Adipositas sind weitere bekannte Risikofaktoren.

Das Risiko für Thrombose inklusive Lungenembolie wurde in vielen Studien bei *oralen* Hormoneinnahme gegenüber Frauen, die keine Hormone nahmen, *relativ* auf das zwei- bis dreifache erhöht gefunden. Die *absoluten* Zahlen, kumuliert über 5 Jahre von Frauen zwischen 50 und 59 bzw. 60 und 69 Jahren, sind dagegen wiederum klein: Von möglicher Weise 3 bzw. 8 Fällen pro 1.000 Frauen ohne Hormoneinnahme könnte sich bei einer Hormonbehandlung die Anzahl auf zusätzliche 2-6 bzw. 5-15 Fälle steigern (7). Die Mortalität ist deutlich niedriger. Dennoch wäre diese Risikosteigerung aus Sicht der aktuellen französischen Studie weitgehend vermeidbar, wenn man den Frauen das Östrogen über die Haut verabreichen würde (77). Angesichts solcher wirkgleichen aber risikoärmeren Alternativen sind auch forensische Aspekte nicht zu vernachlässigen. Sind spezielle Thrombose-Risiken vorab bekannt, sollte dennoch auch eine transdermale Östrogengabe kritisch abgewogen werden.

Die entsprechenden Zahlen für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko (vorwiegend ischämisch, seltener hämorrhagisch) scheinen in etwas niedrigerer Größenordnung als beim Thromboserisiko zu liegen (7,96,98).

### **Östrogene Gesamtbelastung und ovarielle Restaktivität**

Dass erstmals auch unter der transdermalen Östrogenanwendung noch ein leicht erhöhtes Mammakarzinom-Risiko errechnet wurde (3), verlangt einen Erklärungsversuch und mögliche Konsequenzen: Innerhalb der verschiedenen Applikationsformen dürften unserem biologischen Verständnis nach auch die östrogenen Gesamtbelastungen eine risikobestimmende Rolle spielen, die sich aus zugeführter Dosis (unterschiedliche Pflaster- und Gelkonzentrationen bzw. Mengen) und eigenproduzierter Östrogenmenge ergibt. Das postmenopausale Ovar scheint unter Mithilfe des antigonadotrop wirkenden hohen Östrons unter oraler ERT/HRT kaum noch eigene Östrogene zu produzieren (74). Unter transdermaler Gabe – auch in Gegenwart üblicher niedrig dosierter Gestagene – ist dagegen in einem großen Prozentsatz der früh-postmenopausalen Frauen (etwa 2 von 3 Frauen in unserem Kollektiv ohne Ovarektomie) mit einer gewissen ovariellen Reaktivierung zu rechnen (74). Dadurch kann es zu einer zusätzlichen, z.T. erheblichen endogenen Östrogenproduktion kommen, wodurch sich die östrogene Gesamtbelastung unnötigerweise deutlich erhöht, wie eine Blutanalyse belegen kann. Parallel dazu lassen sich klinische Symptome einer hohen oder sehr hohen Östrogenbelastung vom Arzt sowie der Patientin verifizieren, die auch nach Absetzen der transdermalen Gabe noch für einige Wochen anhalten und später auch rezidivieren kann. In solchen Fällen ist prophylaktisch eine leichte Ovarsuppression für einige Zeit möglich, was neben der klinischen Verbesserung auch angesichts der hier diskutierten Brustkrebsrisiken sinnvoll sein könnte. Unter ganz kurzfristigen Aspekten ist das leicht antigonadotrop wirkende Norethisteronazetat in niedriger Dosis (2,5 mg/d) hilfreich, längerfristig oder bei Frauen mit primären Risiken gegenüber einem synthetischen Gestagen kann auch die Gabe eines nasalen GnRH-Analogons (Gonadotropin-Releasinghormon-Analogon, z.B. Synarela-Spray 2x2 Hübe täglich für 4-5 Tage alle 4 Wochen reicht meist aus) effektiv sein, wie eigene Erfahrungen zeigen.

Die Kontrolle der Östrogenspiegel im Blut sollte unter Östrogenmedikation selbstverständlich sein, kein verantwortungsbewusster Endokrinologe gibt unkontrolliert Hormone. Dafür sind die individuellen Gegebenheiten zu unterschiedlich. Dies ist beispielsweise auch von der weitverbreiteten Substitution mit L-Thyroxin jedem Arzt und Patienten bekannt, dieses Verhalten hat sich seit Jahrzehnten bewährt. In der Gynäkologie fehlt hier gelegentlich noch das Problembewusstsein.

### **Endometriumschutz**

Bei vorhandenem Uterus ist in Gegenwart von Östrogenen für ausreichenden Endometriumschutz zu sorgen, was heute als unbestritten gilt. Dazu kann auch physiologisches Progesteron oder die ihm nahestehende Substanz Dydrogeston (Duphaston) eingesetzt werden. Hohe histologische Sicherheit ist für die sequenzielle Gabe von 200 mg mikronisiertes Progesteron, täglich oral, belegt (64), ebenso für eine kontinuierlich gegebene Tagesdosis von 200-300 mg (37). Für eine kontinuierliche Gabe von nur 100 mg Progesteron täglich in Gegenwart niedriger Östrogenspiegel, die u.E. auch ausreichen müssten, sind keine entsprechenden Daten vorhanden. Einen gewissen Anhalt können aber Ergebnisse über die kontinuierliche Gabe von Dydrogeston in Gegenwart von 1 oder 2 mg oralem Östradiol täglich liefern: Selbst ein Viertel (5 mg) der üblichen sequenziellen Tagesdosis von 20 mg Dydrogeston erweist sich im Vergleich zur einer 10 und 20 mg Tagesdosis als voll endometriumprotektiv, sogar noch 2,5 mg in Kombination mit der niedrigeren 1 mg-Östrogendosis (4). Auch die marktgängigen

Kombinationspflaster aus transdermalem Östrogen und transdermalem synthetischen Gestagen sollen in Gegenwart der niedrigen systemischen Freisetzung beider Substanzen einen ausreichenden Endometriumschutz gewährleisten. Dagegen ist histologisch kein ausreichender Schutz durch transdermales Progesteron – bei leichten Anstiegen des Serum-Progesterons – nachweisbar gewesen (100).

### **Folgerungen**

Die aktuellen Studien zeigen, dass unabhängig von der Indikation – akute klimakterische Beschwerden, primäre oder sekundäre Prävention menopausebedingter Folgeerkrankungen – für eine gewünschte Östrogensubstitution menopausaler Defizite auch die Applikationsart und die Kombination mit synthetischen Gestagenen einen bedeutenden Einfluss auf mögliche Risiken hat.

*Angesichts der jetzigen Datenlage kann daher aus wissenschaftlichen, ärztlichen, ethischen und forensischen Gründen folgende Einschätzung abgegeben werden:*

#### **1. Thromboembolische Risiken:**

Für eine transdermale Östrogenanwendung sind bisher keine signifikanten Risikoerhöhungen festgestellt worden (2,13,77). Trotzdem sollte man hier besonders in individuellen Risikofällen (z.B. Sekundärprävention) bis zur weiteren Bestätigung dieser Daten durch andere Studiendesigns sehr zurückhaltend sein. Angesichts dieser wirkgleichen aber nebenwirkungsärmeren Alternative erscheint bezüglich der seltenen thrombotischen Risiken, möglicherweise auch wegen weiterer kardiovaskulärer Risiken wie Herzinfarkt und Apoplex, eine orale ERT/HRT mit einem relativen Risiko von etwa 2,0 bis 4,0 kaum noch – besonders in Risikofällen - vertretbar; dies gilt bereits für kürzerfristige Anwendungen (Monate), da solche unerwünschten Ereignisse besonders häufig im ersten Anwendungsjahr beobachtet wurden (40,77,98).

Eine orale Kombination mit synthetischen Gestagenen scheint bei diesen Ereignissen ebenfalls eine Risikosteigerung zu bewirken, wenn unterschiedliche Therapiearme mit/ohne Gestagene verglichen werden (98).

#### **2. Mammakarzinom-Risiko:**

Wegen dieses Risikos ist die Gabe von oralen Progestagenen (synthetische Gestagene) als Zusatz zur HRT – nicht nur langfristig – für die meisten Substanzen zumindest in den bisher üblichen Dosierungen und begleitenden Östrogengaben kaum noch zu vertreten (3,46,97,98). Sie schützen nicht und scheinen zusätzlich zum Östrogeneffekt, sogar mehr noch als die Östrogene selbst, die Brustdichte und das Brustkrebsrisiko zu erhöhen. Das natürliche Progesteron scheint eine solche Risikosteigerung nicht zu bewirken, wie erste Langfristdaten aus Frankreich zeigen (19,20). Es ist sogar möglich, dass längere Gaben des natürlichen Progesterons am Mammagewebe im Zusammenspiel mit physiologischen Östrogenspiegeln eher einen schützenden Effekt aufweisen könnten (9,16,19,26,34,51,85,99), worauf auch die negative Korrelation zwischen Brustkrebsinzidenz und Parität hinweist (15). Zum Einfluss des natürlichen Progesterons auf das Brustkrebsrisiko sind also weitere Studien wünschenswert. Auch über transdermal verabreichte Gestagene sind klinische Endpunktdaten wünschenswert, während orales Tibolon als synthetisches Gestagenderivat auch ein erhöhtes Mammakarzinom-Risiko aufweisen soll (3).

#### **3. Applikationsart der Östrogene:**

Weiter erscheint es ratsam, die Östrogenbelastungen zu minimieren; im

Zusammenhang mit der Dosis hat auch die Applikationsart hierbei einen Einfluss: Implantate und die orale Östrogengabe wären daher nach jetzigem Kenntnisstand (3,20) besser durch die transdermale Applikation zu ersetzen, um eine niedrigere Östrogenbelastung zu bewirken. Selbst dann kann weiterhin ein gewisses Restrisiko beim östrogenabhängigen Mammakarzinom bestehen; zur weiteren Östrogenreduktion ist hierbei eine ovarielle Restaktivität mit Erhöhung der endogenen Östrogenbelastung zu berücksichtigen, die sich unter transdermalem Östradiol noch Jahre nach der Menopause reaktivieren kann (74). Es zeigt sich somit deutlich, dass auch die Applikationsart der Östrogene (implantiert vs oral vs transdermal) als ein eigenständiger Risikofaktor zu werten ist, da sie u.a. auch die Nebenwirkungsrate von thrombotischen und mammaspezifischen Ereignissen durch eine Fülle von möglichen Mechanismen entscheidend beeinflusst. Die transdermale Anwendung scheint derzeit das geringste Risiko insgesamt zu haben (2,3,13,40), für vaginale Verabreichungen mit ausreichender systemischer Freisetzung fehlen entsprechende Vergleichsdaten.

### **Zusammenfassende Schlussbemerkung für die Praxis**

Dass auch für eine ERT/HRT eine Nutzen-Risikoabwägung zu erfolgen hat, ist durch die intensiven Diskussionen der letzten Zeit in aller Öffentlichkeit nun fast jedem Arzt und jeder Patientin bewusst geworden. Die orale ERT und die orale HRT mit synthetischen Gestagenen entsprechen nicht mehr dem wissenschaftlichen Kenntnisstand. Durch die transdermalen/ perkutanen Systeme (Gel, Pflaster) in Kombination mit natürlichem Progesteron stehen nebenwirkungsärmere Alternativen für die meisten peri- und frühen postmenopausalen Frauen zur Verfügung, bei denen ein Hormonersatz (Substitution) frühzeitig gewünscht und indiziert ist. Diese Vorgehensweise stellt damit einen Paradigmenwechsel bzw. Durchbruch in der bisher üblichen ERT/HRT dar. Für die individuelle Beratung kommt dem Arzt somit eine wichtige Rolle zu. Nach erfolgter Aufklärung, Berücksichtigung von individuellen Risikofaktoren und Begleitmedikationen sowie dem Hinweis auf notwendige Überwachungsmöglichkeiten (Klinik, Vorsorge, Labor), handelt es sich dann jeweils um eine freiwillige Entscheidung der Patientin.

Privatdozent Dr. med. Alexander Römmler 1.11.2003  
Praxisklinik, Hormonzentrum München  
Präsident der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Anti-Aging Medizin e.V. (GSAAM)  
Westendstrasse 193-195, 80686 München  
Tel: +49-(0)89-5470410; email: [ar@hormonzentrum.de](mailto:ar@hormonzentrum.de)  
[www.hormonzentrum.de](http://www.hormonzentrum.de)

### **Literatur**

1. Acs N, Vajo Z, Miklos Z, Siklosi G, Paulin F, Felicetta JV, Szekacs B. The effects of postmenopausal hormone replacement therapy on hemostatic variables: A meta-analysis of 46 studies. *Gynecol Endocrinol* 2002 Aug;16(4):335-46
2. Bals-Pratsch M. Pro und Kontra transdermaler Systeme. *Gynäkologe* 2000;33:423-431
3. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003 Aug 9;362(9382):419-27
4. Bergeron C, Ferenczy A: Endometrial safety of continuous combined hormone replacement therapy with 17 $\beta$ -oestradiol (1 or 2 mg) and dydrogesterone. *Maturitas* 2001; 37: 191-199

5. Birkhauser M, de Geyter Ch, Keller PJ, Luzuy FL. Empfehlungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft: Stellungnahme zur postmenopausalen Hormontherapie nach WHI und HERS. *J Menopause* 2003; 1: 7-11
6. Bradlow HL, Sepkovic DW. Diet and breast cancer. *Ann N Y Acad Sci Jun* 2002; 963:247-67
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Estrogen- und Estrogen-Gestagenhaltige Arzneimittel zur Hormonsubstitution. August 2003. [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)
8. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA: Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98:498-508
9. Chang KJ, Fournicr S, Lee TTY et al. Influences of percutaneous administration of estnuliol and ne on human breast epithelial cell cycle in vivo. *Fertil Steril* 1995; 63:785-91
10. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, McNamee R, Elstein M, Kay C, Seif M, Buckley H; ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: A randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2002 Dec 21-28;360(9350):2001-8
11. Chetkowski RJ, Medrum DR. Steingold KA et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986; 314:1615-1620
12. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003 Jun 25;289(24):3243-53
13. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002; 109(9):1056-62
14. Coldham NG, James VHT. A possible mechanism for increased breast cell proliferation by progestins through increased reductive 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Int J Cancer* 1990;45:174-8
15. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* 2002 Jul 20;360(9328):187-95
16. Conner P, Soderqvist G, Skoog L et al. Breast cell proliferation in postmenopausal women during HRT evaluated through fine needle aspiration cytology. *Breast Cancer Res Treat.* 2003 Mar;78(2): 159-65
17. Coulam C, Acacio BD, Hodis HN, et al. Correlation between plasma estradiol and estrone sulfate levels following long-term oral and transdermal administration of estradiol in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999;72:S182
18. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Voigt LF, Bernstein L, Coates RJ et al. Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histologic types of breast carcinoma. *Cancer* 2002 Dec 15;95(12):2455-64
19. De Lignieres B. Effects of progestogens on the postmenopausal breast. *Climacteric.* 2002 Sep;5(3):229-35
20. De Lignieres B, de Vathaire F, Founder S, Urbinelli R, Allaert F, Le MG, Kuttenn F. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric.* 2002 Dec;5(4):332-40
21. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Empfehlungen zur Anwendung der Hormonersatztherapie (HT). *Frauenarzt* 2003; 44: 138-140
22. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation.* 2003 Jan 28;107(3):398-404
23. Erenus M, Kutlay K, Kutlay L, Pekin S. Comparison of the impact of oral versus transdermal estrogen on serum lipoproteins. *Fertil Steril* 1994 Feb;61(2):300-2
24. Farzati A, Esposito K, Colacurci N, Fornaro F, Chiantera V, Farzati B. Effects of transdermal hormone replacement therapy on levels of soluble P- and E-selectin in postmenopausal healthy women. *Fertil Steril.* 2002 Mar;77(3):476-80
25. Feigelson HS, Jonas CR, Robertson AS, McCullough ML, Thun MJ, Calle EE. Alcohol, Folate, Methionine, and Risk of Incident Breast Cancer in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 Feb;12(2):161-4
26. Foidart JM, Colin C, Denoo X et al. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. *Fertil Steril.* 1998 May;69(5):963-9
27. Formby B, Wiley TS. Bcl-2, surviving and variant CD44 v7-v10 are downregulated and p53 is upregulated in breast cancer cells by progesterone: inhibition of cell growth and induction of apoptosis. *Mol Cell Biochem.* 1999 Dec;202(1-2):53-61.

28. Fournier S, Kuttenn F, de Cicco F et al. Estradiol 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in human breast fibroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982 Sep;55(3):428-33
29. Giltay EJ, Gooren LJG, Emeis JJ, Kooistra T, Stehouwer CDA. Oral ethinyl estradiol, but not transdermal 17 $\beta$ -estradiol, increases plasma C-reactive protein levels in men. *Thromb Haemost* 2000;84:359-60
30. Giltay EJ, Gooren LJG, Emeis JJ, Kooistra T, Stehouwer CDA. Oral, but not transdermal, administration of estrogens lowers tissue-type plasminogen activator levels in humans without affecting endothelial synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1396-403
31. Goldenberg NM, Wang P, Glueck CJ. An observational study of severe hypertriglyceridemia, hypertriglyceridemic acute pancreatitis, and failure of triglyceride-lowering therapy when estrogens are given to women with and without familial hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta.* 2003 Jun;332(1-2):11-9
32. Gompel A, Somai S, Chaouat M et al. Hormonal regulation of apoptosis in breast cells and tissues. *Steroids* 2000;65:593-8
33. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilaukas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jan 1;95(1):30-7
34. Groshong SD, Owen GI, Grimison B et al. Biphasic regulation of breast cancer cell growth by progesterone : role of the cyclin-dependent kinase inhibitors, p21 and p27(Kipl). *Mol Endocrinol.* 1997 Oct;11(11):1593-607
35. Gunnarsson C, Olsson BM, Stal O, et al. Abnormal expression of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in breast cancer predicts late recurrence. *Cancer Res* 2001;61:8448-51
36. Hamajima N et al. Alcohol , tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis individual data from 53 epidemiological studies, including 58 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer.* 2002 Nov 18;87(11):1234-45
37. Hargrove JT, Maxson WS, Wentz AC, Burnett LS. Menopausal hormone replacement therapy with continuous daily oral micronized estradiol and progesterone. *Obstet Gynecol.* 1989;73(4):606-12
38. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, Fong J, Harris F, Hunninghake D, Bittner V, Schrott HG, Blumenthal RS, Levy R; HERS Study Group. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002 Jun 25;105(25):2962-7
39. HRT und Brustkrebs. Gemeinsame Stellungnahme von BVF und DGGG. *Frauenarzt* 2003; 44(10):1048-51.
40. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613
41. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammograph screening. *Lancet* 2000 Jan 22;355(9200):270-4
42. Kirsh V, Kreiger N. Estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of postmenopausal breast cancer in Canada *Cancer Causes Control* Aug 2002; 13(6):583-90
43. Lacut K, Oger E, Le Gal G, Blouch MT, Abgrall JF, Kerlan V, Scarabin PY, Mottier D; SARAH Investigators. Differential effects of oral and transdermal postmenopausal estrogen replacement therapies on C-reactive protein. *Thromb Haemost.* 2003 Jul;90(1): 124-31
44. Lahdenpera S, Puolakka J, Pyorala T, Luotola H, Taskinen MR. Effects of postmenopausal estrogen/progestin replacement therapy on LDL particles; comparison of transdermal and oral treatment regimens. *Atherosclerosis* 1996;122(2):153-62
45. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2001 Mar 21;285(11):1489-99
46. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA.* 2003 Jun 25;289(24):3254-63
47. Lindheim SR, Duffy DM, Kojima T, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. The route of administration influences the effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women *Fertil Steril.* 1994 Dec;62(6):1176-80
48. Lippert C, Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Tibolone versus 17beta-estradiol/norethisterone: Effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23(2):127-30
49. Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, Soderqvist G, Mol-Arts M, Barkfeldt J, von Schoultz B. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Apr;186(4):717-22

50. Lundstrom E, Wilczek B, von Palffy Z, Soderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: effects of continuous combination, unopposed transdermal and low-potency estrogen regimens. *Climacteric*. 2001 Mar;4(1):42-8
51. Malet C, Spritzer P, Guillaumin D, Kuttann F. Progesterone effect on cell growth, ultrastructural aspect and estradiol receptors of normal human breast epithelial (HABE) cells in culture. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2000 Jun;73(3-4):171-81
52. Million Women Study Collaborators. Patterns of use of hormone replacement therapy in one million women in Britain, 1996-2000. *BJOG*. 2002 Dec;109(12):1319-30
53. Mortensen SA, Leth A, Agner E, Rohde M. Dose-related Decrease of Serum Coenzyme Q10 During Treatment with HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Molec Aspects Med* 1997; 18 (Supplement), s137-s144
54. Mosca L. C-reactive protein – to screen or not to screen? *N Engl J Med*. 2002 Nov 14;347(20):1615-1616.
55. Mueck AO, Seeger H, Wallwiener D. Medroxyprogesterone acetate vs. norethisterone: Effect on estradiol induced changes of markers for endothelial function and atherosclerotic plaque characteristics in human female coronary endothelial cell cultures. *Menopause* 2002; 9: 273-281
56. Mueck AO. Hormonsubstitution zur Prevention des Herzinfarktes? *J Menopause* 2002; 2: 7-18
57. National Toxicology Program Board of Scientific Counselors. Report on carcinogens background document for steroidal estrogens. US Department of Health and Human Services, Washington, DC, December, 2000
58. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002; 288(7):872-81
59. Ory K, Lebeau J, Levalois C et al. Apoptosis inhibition mediated by medroxyprogesterone acetate treatment of breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat*. 2001 Aug;68(3): 187-98.
60. O'Sullivan AJ, Crampton LJ, Freund J, Ho KKY. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1998, 102:1035-1040
61. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, Blouch MT, Roudaut N, Kerlan V, Collet M, Abgrall JF, Aiach M, Scarabin PY, Mottier D. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein c among postmenopausal women. A randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Jul 17
62. Oger E, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Mennen L, Cambillau M, Guize L, Pujol Y, Scarabin P. Association of circulating cellular adhesion molecules with menopausal status and hormone replacement therapy. Time-dependent change in transdermal, but not oral estrogen users. *Thromb Res*. 2001 Jan 15;101(2):35-43
63. Pasqualini JR: Bedeutung, Kontrolle und Vorhandensein von Estron Sulfatase und 17 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase beim Mammakarzinom. *Zentralbl Gynekol* 1997;119: 48-53.
64. PEPI Trial, The Writing Group. Effects of Hormone Replacement Therapy on Endometrial Histology in Post-menopausal Women. *J Amer.Med.Ass.* 1996; 275, 370
65. Perera M, Sattar N, Petrie JR, Hillier C, Small M, Connell JMC, Lowe GDO, Lumsden MA. The effects of transdermal estradiol in combination with oral norethisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in post-menopausal women with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86, 1140-43
66. Peverill RE. Hormone therapy and venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar;17(1):149-64
67. Post MS, van der Mooren MJ, Stehouwer CD et al. Effects of transdermal and oral oestrogen replacement therapy on C-reactive protein levels in postmenopausal women: a randomised, placebo-controlled trial. *Thromb Haemost*. 2002 Oct;88(4):605-10
68. Potten CS, Watson RJ, Willia GT et al. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br J Cancer*. 1988 Aug;58(2):163-70
69. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, Wallace RB, Jackson RD, Pettinger MB, Ridker PM. Inflammatory Biomarkers, Hormone Replacement Therapy, and Incident Coronary Heart Disease: Prospective Analysis From the Women's Health Initiative Observational Study. *JAMA* 2002; 288(8):980-7
70. Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN, et al.: Hormone replacement therapie, prothrombotic mutations and the risk of incident nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. *JAMA* 2001; 285, 906-913
71. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA et al. WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomised controlled trial. *JAMA*. 2003;289(20):2663-72

72. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR, Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events *N Engl J Med.* 2002 Nov 14;347(20):1557-65
73. Römmler A. Estradiol/ Estron-Verhältnis unter einer HRT: Im Falle von Beschwerden sollte neben Estradiol stets auch Estron im Serum kontrolliert werden. *Gyne* 1998;19/4:85-90
74. Römmler A. Östrogene für Mann und Frau. Niedrige Basalspiegel sind die Richtschnur. In: Römmler A, Wolf AS. (Hrsg.) *Anti-Aging Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger.* Congress Compact Verlag, Berlin, 2002; 61-94
75. Russo J, Lareef H, Tahin Q, Russo IH. Pathways of carcinogenesis and prevention in the human breast. *Eur J Cancer.* 2002 Nov;38 Suppl 6:831-2
76. Saucedo R, Rico G, Basurto L, Ochoa R, Zarate A. Transdermal Estradiol in Menopausal Women Depresses Interleukin-6 without Affecting Other Markers of Immune Response. *Gynecol Obstet Invest Apr* 2002; 53(2):114-117
77. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet.* 2003 Aug 9;362(9382):428-32
78. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. Effect of norethisterone acetate on estrogen metabolism in postmenopausal women. *Horm Metab Res* 2000; 32:436-9
79. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. Estradiol metabolism during oral and transdermal estradiol replacement therapy in the postmenopause. *Hormone Metab Res* 1998; 30: 598-601
80. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. The effect of progesterone and synthetic progestins on serum and estradiol-stimulated proliferation of human breast cancer cells. *Horm Metab Res.* 2003 Feb;35(2):76-80
81. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Comparison of the effect of progesterone, medroxyprogesterone acetate and norethisterone on the proliferation of human breast cancer cells. *J Br Menopause Soc.* 2003 Mar;9(1):36-8
82. Shumaker SA, Legault C, Thal L et al. ; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomised controlled trial. *JAMA.* 2003;289(20):2651-62
83. Silvestri A, Gebara O, Vitale C, Wajngarten M, Leonardo F, Ramires JA, Fini M, Mercurio G, Rosano GM. Increased levels of C-reactive protein after oral hormone replacement therapy may not be related to an increased inflammatory response. *Circulation.* 2003 Jul 1;107(25):3165-9
84. Skouby S, Gram J, Andersen L, Sidelmann J, Petersen K, Jespersen J. Hormone replacement therapy: Estrogen and progestin effects on plasma C-reactive protein concentrations. *Am J Obstet Gynecol* May 2002; 186(5 Pt 1):969-977
85. Soderqvist G, von Schoultz B, Tani E, Skoog L. Estrogen and progesterone receptor content in breast epithelial cells from healthy women during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Mar;168(3 Pt 1):874-9
86. Stoerk S, von Schacky C, Angerer P. The effect of 17beta-estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women: A randomized, controlled trial. *Atherosclerosis.* 2002 Dec;165(2):301-7
87. Taskinen MR, Puolakka J, Pyorala T, Luotola H, Bjaorn M, Kaarianen J, Lahdenpera S, Ehnholm C. Hormone replacement therapy lowers plasma Lp(a) concentrations. Comparison of cyclic transdermal and continuous estrogen-progestin regimens. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(10):1215-21
88. Teede, Liang, Kotsopoulos, Zoungas, Craven, McGrath. Placebo-controlled trial of transdermal estrogen therapy alone in postmenopausal women: effects on arterial compliance and endothelial function. *Climacteric* Jun 2002; 5(2):160-9
89. Telci A, Cakatay U, Akhan SE, Bilgin ME, Turfanda A, Sivas A. Postmenopausal hormone replacement therapy use decreases oxidative protein damage. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54(2):88-93
90. Thijs A, van Baal WM, van der Mooren MJ, Kenemans P, Drager AM, Huijgens PC, Stehouwer CD. Effects of hormone replacement therapy on blood platelets. *Eur J Clin Invest* Aug 2002; 32(8):613-8
91. Ursin G, Ma H, Wu AH, Bernstein L, Salane M, Parisky YR, Astrahan M, Siozon CC, Pike MC. Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Apr;12(4):332-8
92. Vihko P, Harkonen P, Oduwole O, Torn S, Kurkela R, Porvari K, Pulkka A, Isomaa V. 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases and cancers. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002 Dec;83(1-5):119-22
93. Vongpatanasin W, Tuncel M, Wang Z, Arbique D, Mehrad B, Jialal I. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Apr 16;41(8):1358-63

94. Wagner JD, Kaplan JR, Burkman RT. Reproductive hormones and cardiovascular disease mechanism of action and clinical implications. *Obstet Gynecol Clin North Am* Sep 2002; 29(3):475-93
95. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2002; 106(14): 1771-6
96. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003 May 28; 289(20):2673-84
97. Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL, Voigt LF, Simon MS et al. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk (1). *Obstet Gynecol*. 2002 Dec; 100(6): 1148-58
98. WHI Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 2002; 288: 321-33
99. Wolf AS. Progestagene sind nicht Progesteron. In: Römmler A, Wolf AS. (Hrsg.) *Anti-Aging Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger*. Congress Compact Verlag, Berlin, 2002; 95-102
100. Wren BG, McFarland K, Edwards L et al. Effect of sequential transdermal progesterone cream on endometrium, bleeding pattern, and plasma progesterone and salivary progesterone levels in postmenopausal women. *Climacteric*. 2000 Sep; 3(3):155-60
101. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, Breitner JC; Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA*. 2002 Nov 6; 288(17):2123-9