

Hormonersatztherapie

Sind transdermale Oestrogene sicherer?

Die Frage der Sicherheit einer transdermalen oder peroralen Verabreichungsform wird in den meisten verfügbaren Studien durch die ungleiche Verteilung der verabreichten Gestagene überlagert, so dass sich die Folgen der galenischen Form oft nicht von einem möglichen Gestageneffekt trennen lassen.



Prof. Dr. med.
Martin Birkhäuser
Basel/Bern

La question de la sécurité d'une hormonothérapie administrée sous forme transdermique ou orale ne permet souvent pas de détecter l'impact possible des gestagènes, car dans la plupart des études disponibles, on observe une distribution inégale de leur forme galénique.

Bei der klassischen peroralen postmenopausalen Hormonsubstitution kommt es zu einem „first-pass-Effekt“ mit rascher Metabolisierung von Oestradiol zu Oestron und mit Veränderungen im Leberstoffwechsel. Im Gegensatz dazu umgeht eine parenterale Oestradiolgabe den Magen-Darmtrakt und vermeidet somit den hepatischen „first-pass-Effekt“ (Abb. 1). Als parenterale Verabreichungsformen der Hormonsubstitution finden sich in der Schweiz Oestradiol-Pflaster (zum Teil mit einem Gestagen kombiniert) und Oestradiol-Gels. In Grossbritannien sind Oestrogen-Implantate erhältlich. Die intramuskuläre Gabe von Oestradiol, in Kombination mit einem Androgen, spielt in der Schweiz nur noch eine marginale Rolle. Die heutige Beurteilung der Nutzen-Risiko-Bilanz einer Hormonsubstitution (Oestrogen+Gestagen=HRT, Oestrogen allein=ERT) stützt sich überwiegend auf klinische Studien, die peroral durchgeführt worden sind.

Diese Uebersicht zeigt, welche Aussagen dennoch zu den eventuellen Vor- und Nachteilen einer transdermalen Hormongabe im Vergleich zur peroralen möglich sind.

Unterschiedliche Wirkung auf die Leberproteine

Die Synthese von hepatischen Proteinen wie Gerinnungsfaktoren, Lipoproteinen oder Sex-Hormon-bindendem Globulin (SHBG) wird durch die orale ERT/HRT beeinflusst. Zu den nicht erwünschten Stoffwechselfolgen des „first-pass-Effektes“ gehört die vermehrte Bildung leberspezifischer Gerinnungsparameter mit erhöhtem thromboembolischen Risiko einerseits und einem Anstieg der Triglyceride andererseits als Folgen. Die biologische Bedeutung der unterschiedlichen Veränderungen im Renin-Angiotensin-System (RAS) scheint bei gesunden Frauen nicht relevant zu sein, da unter oralen Oestrogenen der diastolische Blutdruck trotz Stimulation des RAS nicht ansteigt, sondern leicht abfällt (Abb. 2). Die durch perorale, aber nicht durch transdermale Oestrogene induzierten hohen SHBG-Spiegel senken durch ihre höhere Bindungskapazität die freien und damit biologisch aktiven Oestradiol- (und Testosteron-) Spiegel. Die Senkung des freien Testosterons kann bei Hyperandrogenaemie erwünscht sein.

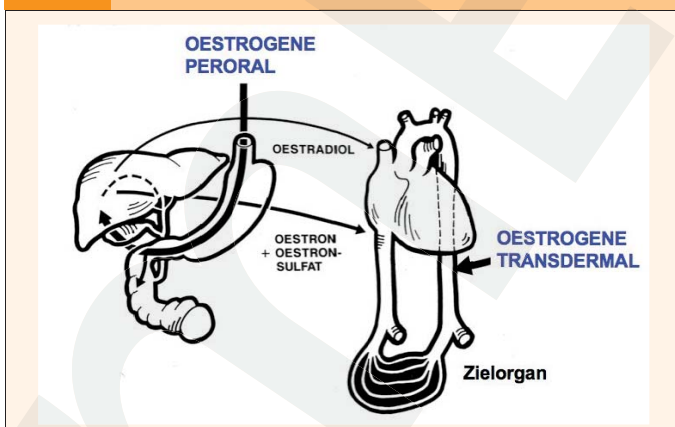
Vergleich der klinischen Wirkungen einer peroralen und parenteralen Hormongabe

Klimakterisches Syndrom: Sowohl für Oestradiol-Pflaster als auch für -Gels wurde nachgewiesen, dass die Symptome des klimakterischen Syndromes in gleichem Masse wie durch eine orale HRT signifikant gesenkt werden.

Frakturrisiko: Beide Verabreichungsformen vermindern die Knochenabbaurate und besitzen eine präventive Wirkung gegen Osteoporose. Eine Evidenz aus RCT (randomisierten kontrollierten Studien) für die Senkung der Frakturrate liegt nur für die perorale ERT/HRT vor (1). Insbesondere aus der Women's Health Initiative (WHI) zeigt sich auch für eine Population ohne erhöhtes Ausgangsrisiko eine signifikante Frakturrisiko-Reduktion unter HRT (2) und unter ERT (3).

Die Risikoreduktion beträgt 30–40%. Klinische Beobachtungsstudien zum Vergleich des Frakturrisikos zwischen oraler und transdermalen ERT/HRT gibt es nur wenige. Die bedeutendste ist die prospektive Million Women Study (4) bei 138'737 postmenopausalen Frauen zwischen 50–69 Jahren, von denen 5197 eine oder mehrerer Frakturen erlitten. Sie zeigte wie alle andern Beobachtungsstudien zur Frakturrisiko-Reduktion keinen Unterschied zwischen transdermalen und peroralen Gabe.

ABB. 1 Orale und transdermale Gabe von Oestrogenen

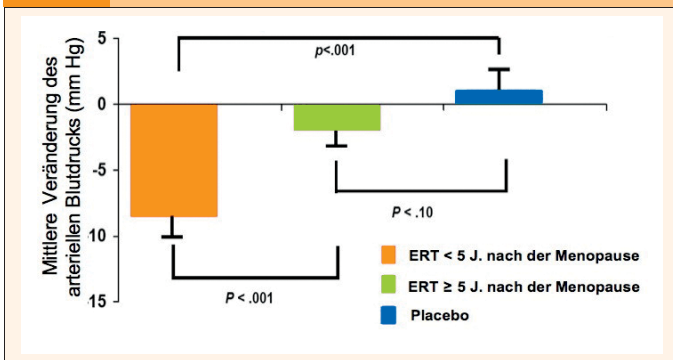


Bei der oralen Verabreichung von Oestrogenen kommt es zu einem hepatischen „first-pass-Effekt“ mit rascher Metabolisierung von Oestradiol zu Oestron und Oestronkonjugaten, bevor die Zielorgane erreicht werden. Bei der transdermalen Oestradiolgabe unterbleibt dies. Daher liegt bei der oralen Einnahme das Verhältnis der Serumkonzentrationen von Oestradiol: Oestron bei 1:4 bis 1:10, bei transdermalen Therapie bei ca. 1:1.

aus Ref. 6 und 7

nach Brownley KA et al. Cardiovascular effects of 6 months of hormone replacement therapy versus placebo: differences associated with years since menopause. Am. J. Obstet. Gynecol. 2004; 190: 1062-8

ABB. 2 Blutdrucksenkung bei früh oder spät begonnener HRT



Senkung des Blutdrucks bei früh nach der Menopause begonnener HRT. Doppelblinde Studie zum Einfluss einer früh (<5 Jahre) oder spät (≥5 Jahre) begonnenen Gabe von 0,625 mg konjugierter equiner Oestrogene bei 69 Frauen im Vergleich zu Placebo.

TAB. 1 Risiko von cerebro-vaskulären Insulten (CVI) unter CEE+MPA

Keine signifikante Risiko-Zunahme für CVI in der WHI-Studie (Alters-Kohorte 50 - 59 Jahre)

CEE + P	HR 1.46 (0.43–1.56) <i>(Wassertheil – Smoller et al, JAMA 2003)</i>
CEE allein	HR 1.09 (0.59 – 2.21) <i>(Hendrix et al, Circulation 2006)</i>

Risiko von cerebro-vaskulären Insulten (CVI) unter CEE+MPA im Vergleich zur Gabe einer CEE-Monotherapie. In der WHI ist das Risiko für CVI bei Frauen im Alter von 50–59 Jahren weder unter mit MPA kombinierter noch unter alleiniger Gabe von CEE signifikant erhöht, es besteht aber ein Hinweis auf den möglichen Einfluss der Gestagenkomponente. CEE = konjugierte equine Oestrogene MPA = Medroxy-Progesteron-Acetat

aus Ref. 6 und 7

TAB. 2 Wirkung auf cerebrovaskuläre Insulte

	RR	95% CI
Risiko für CVI		
perorale ERT	1,28	1,15–1,42
transdermales E2 (≤ 50 µg)	0.81	0,62–1,05

Wirkung einer peroralen im Vergleich zu einer transdermalen Oestrogengabe auf das Risiko für cerebrovaskuläre Insulte (CVI) bei Frauen mit einem mittleren Alter von 70,3 Jahren. Daten aus der Fallkontrollstudie der „UK's General Practice Research Database (GPRD)“

aus Ref. 9

Risiko, neu an einem Diabetes mellitus zu erkranken: Die WHI hatte für die postmenopausale orale ERT/HRT eine signifikante Senkung des Risikos gezeigt, an einem Diabetes mellitus zu erkranken. Der einzige direkte Vergleich zum Risiko eines Diabetes mellitus zwischen oraler und transdermalen HRT wurde mit der prospektive E3N-Kohortenstudie durchgeführt (5). Unter oraler HRT fand sich eine signifikant grössere Abnahme des Diabetes-Risikos als unter transdermalen HRT (orale HRT: HR 0.68, 95% CI 0.55–0.85, 125 Fälle; transdermale HRT: HR 0.87, 95% CI 0.75–1.00, 425 Fälle). Allerdings könnte für diesen Unterschied die Gestagenkomponente mitbestimmend sein, da bestimmte Gestagene präferentiell mit der oralen resp. der transdermalen Form kombiniert wurden.

Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen: Innerhalb eines „günstigen Fensters“ (ERT/HRT-Beginn in den ersten 10 Jahre nach der Menopause, oder unter 60 Jahren) ist das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht, nach einigen Studien tendenziell vermindert (6–8). Oberhalb dieses Fensters steigt das Risiko an. RCT zum Risiko unter transdermalen HRT zeigten keine signifikanten Veränderung des kardiovaskulären Risikos und keinen Unterschied zum Risiko einer peroralen Gabe (9).

Transdermale Estrogene üben auf das Endothel den gleichen positiven Effekt aus wie perorale Estrogene. Da aber unter einer transdermalen im Gegensatz zu einer peroralen Estrogen-Gabe keine inflammatorische Veränderungen beobachtet werden, wie sie eine atherosclerotische vaskuläre Erkrankung (ASVE) begünstigen, könnte langfristig eine transdermale ERT/HRT in Hinsicht auf ASVE günstiger sein. Allerdings fehlen für diese Hypothese noch die epidemiologischen Beweise (10).

Cerebro-vaskuläre Erkrankungen: Die Daten aus Beobachtungsstudien zum Risiko von Schlaganfällen unter einer Hormongabe sind uneinheitlich. Die Nurses' Health Study zeigt bei Frauen unter HRT mit einer Einnahmedauer von bis zu 20 Jahren (11) im Vergleich zu Frauen, die nie eine HRT eingenommen hatten, einen knappen Anstieg des Risikos (RR: 1.26; 95% CI: 1.00–1.61). In der WHI, einem RCT, wurde unter HRT und unter ERT im Gesamtkollektiv ein geringer Anstieg von ischaemischen (nicht aber haemorrhagischen) Insulten gefunden (HRT (12): Hazard Ratio (HR): 1.31; 95% CI: 1.02–1.68); ERT (13): HR: 1.55; 95% CI: 1.19–2.01). In der neusten Analyse der WHI-Daten stieg das CVI-Risiko jedoch nicht an, wenn Frauen über 60 Jahren und solche mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen ausgeschlossen wurden (14).

Das CVI-Risikos war bei (allerdings geringem Anteil an transdermalen Daten) bei Frauen unter peroraler und solchen unter transdermalen ERT/HRT weder in einer ersten noch in einer zweiten Metaanalyse älterer Daten (bis 2008) verschieden (9).

Dagegen berichtet eine neuere grosse Fallkontrollstudie der „UK's General Practice Research Database (GPRD)“ über eine unterschiedliche Wirkung von peroralen und transdermalen ERT/HRT auf das CVI-Risiko (15). Im Gegensatz zur peroralen ERT (RR 1,28; 95% CI 1,15–1,42) und zu hochdosiertem transdermalen Oestradiol stieg das CVI-Risiko unter einer niedrigen Dosis von transdermalen Oestradiol (≤50 µg) nicht an (RR: 0,81; 95% CI: 0,62–1,05) (Tab. 2). Bei einem mittleren Alter von 70.3 Jahren ist die untersuchte Population vom Alter her für die tägliche Praxis leider wenig repräsentativ. Gesichert ist beim CVI-Risiko hingegen die Dosisabhängigkeit.

Thromboembolische Erkrankungen: Die gesamte Evidenz aus RCT und aus Beobachtungsstudien stimmt darin überein, dass die Einnahme einer Hormonsubstitution zu einem 2 bis 3-fachen Anstieg des venösen Thromboembolie-Risikos (VTE) führt. Das Risiko ist im ersten Anwendungsjahr am grössten. In einer Fall-Kontrollstudie stieg das VTE-Risiko unter oraler ERT um das Vierfache an, nicht aber unter transdermalen Oestradiol (16). Transdermales Oestradiol steigerte auch im Gegensatz zu peroralen ERT das erhöhte Risiko bei Adipositas und bei Faktor V Leiden- oder Prothrombin-Mutation nicht zusätzlich. Auch in der prospektiven E3N Kohortenstudie erhöhte sich das Risiko allein unter oraler ERT signifikant (HR 1.7; 95%CI 1.1–2.8), nicht aber unter transdermalen ERT (17). Dies wird durch eine grosse Fallkontrollstudie (23'505

Fälle an VTE) aus der GPRD 8 gestützt (UK), in der das Risiko für VTE nur unter oraler (aber nicht transdermaler) HRT/ET 1,5mal anstieg (18). Somit sprechen die heute vorliegenden Beobachtungsstudien bei thrombosegefährdeten Patientinnen für die Wahl einer transdermalen ERT/HRT, wenn nicht aufgrund des gesamten Risikoprofils ganz auf eine Hormongabe verzichtet werden muss.

Mamma-Karzinom: Ob eine ERT resp. HRT das Brustkrebsrisiko erhöht, ist auch heute noch kontrovers. Die 2011 aufdadierten Empfehlungen der IMS halten fest (1), dass das allfällige mit einer HRT im Zusammenhang stehende Brustkrebsrisiko klein ist (weniger als 0,1% pro Jahr, bei einer Inzidenz von 51,0 pro 100 Frauenjahre), und dass die RCT-Daten aus der WHI kein erhöhtes Risiko für HRT/ERT bei Erstanwenderinnen innerhalb der ersten 5–7 Jahre der Hormoneinnahme (1) zeigen. Bis heute liegen nur wenig vergleichende Studien zum Brustkrebsrisiko unter oraler und transdermaler Verabreichung vor. Die grösste ist die Million Women Study (19), eine prospektive Kohortenstudie. Sie findet keinen Unterschied zwischen oraler und transdermaler Hormongabe und wird durch die neuere E3N-Studie bestätigt (20). Die heute verfügbare Evidenz weist somit darauf hin, dass punkto Brustkrebsrisiko zwischen oraler und transdermaler ERT/HRT kein Unterschied besteht.

Andere Karzinome: In der WHI-Studie fand sich zwar unter HRT, nicht jedoch unter ERT eine signifikante Risikoreduktion für Kolonkarzinom (1). In den 5 Beobachtungsstudien, welche die Wirkung einer oralen mit derjenigen einer transdermalen Hormongabe auf das Kolonkarzinom verglichen, fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich des Risikos. Für andere Tumoren liegen zur Zeit keine Informationen einer verschiedenen Inzidenz unter oraler oder transdermaler Therapie vor.

Schlussfolgerungen

Die Frage der Sicherheit einer transdermalen oder peroralen Verabreichungsform wird in den meisten verfügbaren Studien durch die ungleiche Verteilung der verabreichten Gestagene überlagert, so dass sich die Folgen der galenischen Form oft nicht von einem möglichen Gestageneffekt trennen lassen. Nach der verfügbaren epidemiologischen Evidenz sind zur Sicherheit einer transdermalen im Vergleich zu einer peroralen Hormongabe heute folgende Aussagen möglich:

- ▶ Bei der Wirkung auf Skelett und Brust findet sich kein Unterschied zwischen oraler und transdermaler Verabreichung.
- ▶ Die perorale könnte im Vergleich zur transdermalen ERT/HRT mit einer geringeren Inzidenz an Diabetes mellitus verbunden sein. In der einzigen dazu vorliegenden Beobachtungsstudie ist die Evidenz für eine Ueberlegenheit der oralen Gabe wegen des unklaren Gestageneinflusses schwach.
- ▶ Die Daten zu kardiovaskulären Erkrankungen und zum Kolonkarzinom sind widersprüchlich und erlauben keine klinische Präferenz.
- ▶ Nach neuen Daten zum CVI-Risiko könnte die transdermale Form bei älteren Frauen trotz des unklaren zusätzlicher Gestageneffektes günstiger sein.
- ▶ Beim Risiko für TVE spricht die Datenlage aus Beobachtungsstudien dafür, dass die transdermale ERT sicherer ist. Dies erscheint wegen des bei transdermaler Gabe ausbleibenden hepatischen „first-pass-Effektes“ auch nachvollziehbar.

TAB. 3 Wirkung auf Risiko für VTE		
Galenik/eingesetztes Gestagen	OR	95% CI
Oral	4.2	1.5-11.6
Transdermal	0.9	0.4-2.1
Mikronisiertes Progesteron	0.7	0.3-1.9
Pregnane	0.9	0.4-2.3
Norpregnane	3.9	1.5-10.0

Wirkung einer peroralen im Vergleich zu einer transdermalen Oestrogengabe auf das Risiko für thromboembolische Ereignisse (VTE). Die Esther Studie weist zusätzlich darauf hin, dass die Gestagenkomponente beim VTE-Risiko mit einer Rolle spielen könnte

nach Canonica M et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Circulation 2007; 115: 820-2

Es besteht somit in der Regel kein Grund, auf eine orale zu Gunsten einer transdermalen ERT/HRT zu verzichten. Transdermales Oestradiol bietet bei unklarem Thromboserisiko einen eindeutigen und bei Hypertriglyceridaemie sowie arterieller Hypertonie einen möglichen Vorteil. Entscheidend bleibt das individuelle Risikoprofil.

Wünschbar wären gezielte Vergleichsstudien zur Sicherheit einer reinen peroralen und transdermalen Oestrogengabe.

Prof. Dr. med Martin Birkhäuser

Prof. emeritus für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Gartenstrasse 67, 4052 Basel
martin.birkhauser@balcab.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Transdermale Oestrogene könnten bestimmte Risiken vermindern, die bei der oralen Hormonsubstitution mit deren Folgen auf den Stoffwechsel durch den hepatischen „first-pass-Effekt“ verbunden sind
- ◆ Der mit einer HRT verknüpfte Anstieg des thromboembolischen Risikos ist bei Frauen unter 60 Jahren sehr gering. Es nimmt mit ansteigendem Alter zu. Eine transdermale Hormongabe scheint den Risikoanstieg von thromboembolischen Ereignissen zu vermeiden
- ◆ Weitere eindeutige Aussagen zur Ueberlegenheit der transdermalen oder der oralen Form hinsichtlich Nutzen und Risiken einer ERT/HRT sind heute auf Grund der ungenügenden Evidenzlage nicht möglich

Mots clés

- ◆ Les oestrogènes transdermiques pourraient réduire certains risques associés à la substitution hormonale orale et à ses répercussions métaboliques liées à l'effet de « premier passage » hépatique.
- ◆ L'augmentation du risque thromboembolique associée à la HRT est minime chez les femmes de moins de 60 ans. Ce risque augmente avec l'âge. L'administration d'hormones transdermiques semble éviter l'augmentation du risque d'événements thromboemboliques.
- ◆ Des informations plus précises sur la supériorité de la forme transdermique ou orale concernant les avantages et les risques d'ERT/HRT font défaut en raison d'un manque de preuves.

Literatur:

1. D. W. Sturdee and A. Pines on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *CLIMACTERIC* 2011;14:302–320
2. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729–1738. Jane A. Cauley et al., *JAMA* 2003;290: 1729-1738
3. Anderson GL, Hutchinson F, Limacher M et al., for The Women's Health Initiative Steering Committee. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Controlled Trial. *JAMA*. 2004; 291: 1701-1712.
4. Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA* 2004; 291: 2212–20
5. Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009;52:2092–100
6. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006;15:35–44
7. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357–65.
8. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77
9. Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2008;29:2031–41
10. Ho JYP, Chen MJ, Sheu WHH et al. Differential effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen on atherosclerotic vascular disease risk markers and endothelial function in healthy postmenopausal women *Human Reproduction* Vol.21, No.10 pp. 2715–2720, 2006
11. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ: A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann. Intern. Med.* 133(12), 933–941 (2000).
12. 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* 289(20), 2673–2684 (2003).
13. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC et al.: Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 113(20), 2425–2434 (2006).
14. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE et al.; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011 *JAMA* 13; 1305-14 (2011)
15. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S: Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 340, c2519 (2010).
16. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428–32
17. Canonic M, Fourier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340–5
18. Renoux C, Dell'aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: population-based study. *J Thromb Haemos* 2010;March 4. Epub ahead of print
19. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27
20. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103–11