

## Ultra-low-Dose-HRT

# Eine neue Risikobewertung

PETRA STUTE

Die tägliche Praxis der Hormonersatztherapie hat sich nach der Veröffentlichung der WHI-Teilergebnisse im Juli 2002 merklich verändert. Die zum Teil heftig geführten Diskussionen über Chancen und Risiken der Behandlung berührten auch den Aspekt der Dosierung und trieben die Bemühungen um die Entwicklung von „low-dose“- und „ultra-low-dose“-Präparaten voran.

**A**ls Indikation für eine Hormonersatztherapie (HRT) gelten jetzt sowohl international als auch gemäß der deutschen interdisziplinären S3-Leitlinie für die HRT in der Peri- und Postmenopause (vgl. Beitrag auf S. 14 f.) vasomotorische Beschwerden (systemische HRT), vulvovaginale Atrophie und rezidivierende Harnwegsinfekte (lokale HRT) sowie unter bestimmten Bedingungen die Prävention einer Osteoporose assoziierten Fraktur (systemische HRT). Das Therapieziel soll mit einer möglichst niedrigen Dosierung erreicht werden.

### Ultra-low-dose-HRT

Der Dosisbezug gilt primär für den Östrogengehalt eines HRT-Präparates, auch wenn parallel in Kombinationspräparaten der Gestagenanteil ebenfalls reduziert wird (Tabelle 1).

### Risikobewertung

Bei der Risikobewertung einer Behandlung werden Nutzen und Sicherheit gegenübergestellt. Im Kontext von kli-

makterischen Beschwerden oder Östrogenmangelfolgen impliziert die Frage nach dem Nutzen eines Präparates dessen Wirksamkeit im Hinblick auf die Reduktion akuter Beschwerden und möglicherweise die Prävention von Langzeitfolgen des Östrogenmangels. Unter dem Begriff der Sicherheit werden die unerwünschten Nebenwirkungen des Arzneimittels und potenzielle gesundheitliche Risiken subsummiert. Der Begriff der Wirksamkeit wird meist synonym für Efficacy (Wirkungsvermögen) und weniger für Effectiveness (Effektivität) und Efficiency (Effizienz) verwandt. Mit Efficacy ist die Wirksamkeit einer Maßnahme in klinischen Studien unter kontrollierten Bedingungen gemeint. Effectiveness steht für die Wirksamkeit einer Maßnahme unter Alltagsbedingungen. Efficiency beschreibt die Wirksamkeit einer Maßnahme als das Verhältnis von Nutzen und Aufwand. Die bisherige Voraussetzung für eine Medikamentenzulassung ist vor allem der Nachweis der Efficacy, sodass eine echte, ganzheitliche Risikobeur-

teilung im Sinne der Efficiency noch nicht Ziel von Zulassungsstudien ist.

### Evaluation von Wirksamkeit und Sicherheit

Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat Empfehlungen für die Entwicklung von HRT-Präparaten zur Behandlung von moderaten bis starken vasomotorischen Beschwerden (VMS) wie Hitzewallungen oder Schweißausbrüche herausgegeben, die auch die Reduktion des östrogenassoziierten Endometriumhyperplasie- und Adenokarzinomrisikos bei postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus zum Inhalt hat. [[www.fda.gov/cder/guidance/index.htm](http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm)]. Die VMS-Intensität ist wie folgt definiert: „Mild“ entspricht einem Hitzegefühl ohne Schwitzen, „moderat“ einem Hitzegefühl mit Schwitzen, aber ohne Beeinträchtigung der Aktivität und „schwer“ einem Hitzegefühl mit Schwitzen, das eine Unterbrechung der Aktivität bewirkt. Die Studienteilnehmerinnen müssen postmenopausal sein und bei Studienbeginn mindestens täglich sieben bis acht beziehungsweise wöchentlich 50 bis 60 moderate bis schwere VMS haben. Die Behandlung sollte im Vergleich zur Kontrollgruppe nach vier Wochen eine klinisch und statistisch signifikante Reduktion der Frequenz und Intensität der VMS erzielen, welche über insgesamt zwölf Wochen aufrechterhalten wird. Für den Gestagenzusatz wird ein akzeptables Blutungsprofil und der zwölfmonatige Nachweis der (histologischen) Endometrium-sicherheit gefordert. Basierend auf der Annahme einer 1-Jahres-Basisinzidenz von 0,1% Endometriumhyperplasien bei postmenopausalen Frauen ohne bezie-

Östrogendosierungen [2]					Tab. 1
Östrogentyp	Dosierung				
	Hoch	Standard	Niedrig (low-dose)	Ultraniedrig (ultra-low-dose)	
Mikronisiertes E2 oral	4 mg	2 mg	1 mg	(0,25 -) 0,5 mg	
E2V oral		2 mg	1 mg		
CEE oral	1,25 mg	0,625 mg	0,3/ 0,45 mg		
E2 transdermal Pflaster	100 µg	50 µg	25 µg	14 µg (nur USA)	

Abkürzungen: E2 = Östradiol; E2V = Östradiolvalerat; CEE = konjugierte equine Östrogene

hungsweise mit zugelassenen kombinierten HRT-Präparaten, wird als obere Grenze eine Hyperplasierate von  $\leq 1\%$  angesetzt. Ein adäquates Studiendesign vorausgesetzt können die Endpunkte VMS-Wirksamkeit und Endometriumsicherheit in einer gemeinsamen Studie untersucht werden.

### Wirksamkeit der Ultra-low-dose-HRT

**Vasomotorische Beschwerden:** In einer früheren zwölfwöchigen Studie zur Wirksamkeit einer oralen E2-Monotherapie zwischen 0,25 mg bis 2 mg täglich war eine Minimaltagesdosis von 0,5 mg Östradiol (E2) notwendig, um einen Effekt auf die VMS zu erzielen [10]. In den letzten Jahren wurden zwei Ultra-low-Dose-HRT entwickelt (aber noch nicht vermarktet) – niedriger dosiertes Activelle® und Femoston conti®, die im Folgenden dargestellt werden.

In der CHOICE-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von oralem ultra-low-dose, kontinuierlich-kombiniertem 17 $\beta$ -Östradiol (17 $\beta$ -E2) und Norethisteronazetat (NETA) untersucht [11]. Hierzu wurden 577 postmenopausale Frauen mit einem Durchschnittsalter von 55,5 Jahren in drei Behandlungsarme randomisiert und 24 Wochen behandelt mit:

1. 0,5 mg 17 $\beta$ -E2 + 0,1 mg NETA (E2/NETA 0,1),
2. 0,5 mg 17 $\beta$ -E2 + 0,25 mg NETA (E2/NETA 0,25) und
3. Placebo.

Frauen mit schwerwiegenden internistischen Vorerkrankungen, Adipositas Grad 2 und 3 sowie starkem Nikotinabusus (> 20 Zigaretten/Tag) wurden ausgeschlossen. Im Mittel waren die Frauen übergewichtig. In beiden aktiven Behandlungsarmen zeigte sich altersunabhängig bereits nach drei Wochen im Vergleich zur Kontrolle eine signifikante Reduktion des VMS-Intensitätsgrades und der Anzahl von moderaten bis schweren VMS. Der jeweilige prozentuale Anteil an Respondern, das heißt Frauen mit mindestens 90% Verbesserung des intensitätsgewichteten VMS-Wochensummenscores, betrug nach zwölf Wochen unter E2/NETA 0,1 56%, unter E2/NETA 0,25 67% und unter Placebo 20%. Der Anteil lag bei HRT-Anwenderinnen nach 24 Wochen noch jeweils circa 10% höher. Daneben wurden

durch die Ultra-low-Dose-HRT signifikant Schlafstörungen und vaginale Beschwerden reduziert.

In einer zweiten 52-wöchigen Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von oralem low-dose und ultra-low-dose kontinuierlich-kombiniertem 17 $\beta$ -E2 und Dydrogesteron mit Placebo verglichen [14]. Hierzu wurden 313 postmenopausale Frauen mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren in drei Behandlungsarme randomisiert und behandelt mit:

1. 0,5 mg 17 $\beta$ -E2 + 2,5 mg Dydrogesteron (E0,5/D2,5),
2. 1 mg 17 $\beta$ -E2 + 5 mg Dydrogesteron (E1/D5) und
3. Placebo.

Frauen mit schwerwiegenden internistischen, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen wurden ausgeschlossen. Ähnlich der CHOICE-Studie waren die Frauen im Mittel übergewichtig. Die Ultra-low-Dose-HRT zeigte eine mit der Low-Dose-HRT vergleichbare signifikante Reduktion von moderaten bis schweren VMS nach 13 Wochen, wobei die Abnahme in den ersten sieben Behandlungswochen am deutlichsten war. Daneben traten unter der Low-Dose-HRT signifikant weniger Schlafstörungen auf.

**Knochenprotektion:** In den USA ist das Pflaster Menostar® mit einer Abgabe von 0,014 mg E2 pro Tag für die Prävention der Osteoporose zugelassen [4]. Für die orale HRT liegen ebenfalls Studien vor. So erhielten in einer offenen Studie über zwei Jahre übergewichtige, aber ansonsten gesunde Frauen in der späten Postmenopause entweder eine orale kontinuierlich-kombinierte Low-Dose-HRT (1 mg E2 + 0,5 mg NETA), eine Ultra-low-Dose-HRT (0,5 mg E2 + 0,25 mg NETA) oder keine spezifische Behandlung. Alle Frauen erhielten zusätzlich täglich 1.000 mg Kalzium. Nach zwei Jahren war die Knochendichte der Wirbelsäule und am Schenkelhals in der Kontrollgruppe signifikant vermindert; in den beiden aktiven Behandlungsarmen jedoch hatte sich die Knochendichte an beiden Messpunkten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant gesteigert [5].

### Sicherheit der Ultra-low-dose-HRT

**Blutungsprofil:** Die (kumulative) Amenorrhörate betrug im ersten Anwendungs-

zyklus und nach sechs Monaten unter der Ultra-low-Dose-HRT mit E2/NETA 0,1 beziehungsweise E2/NETA 0,25 89–90% und 96–97% unter Placebo. Der blutungsfreie Anteil stieg auf 95–99%, wenn die Frauen mit nicht-Hygieneartikel-bedürftigem Spotting hinzugezählt wurden [15]. Die 52-wöchige Ultra-low-Dose-HRT mit E0,5/D 2,5 beziehungsweise E1/D5 war bei 68,4% der Frauen mit einer Amenorrhö und bei 83% mit Blutungsfreiheit verbunden. Nach zehn bis zwölf Monaten betrug die Amenorrhörate 88,2% (E1/D5) beziehungsweise 91,4% (E0,5/D 2,5) [14]. Die durchschnittliche Anzahl an Spottingtagen betrug 5,8 Tage, wobei im Vergleich zu E1/D5 in den ersten acht Wochen unter E0,5/D 2,5 weniger Spottingtage pro Zyklus auftraten [1].

**Endometriumsicherheit:** In der 24-wöchigen CHOICE-Studie wurde das Endometrium lediglich per Vaginalsonografie bei Screening und Studienende überwacht. Eine histologische Endometriumabklärung erfolgte nur bei Indikationsstellung. Die sonografische doppelte Endometriumdicke veränderte sich bei den meisten Teilnehmerinnen kaum und blieb unter 5 mm. Eine doppelte Endometriumdicke von mehr als 5 mm fand sich bei Studienende unter E2/NETA 0,25 bei 6%, unter E2/NETA 0,1 bei 10% und in der Placebogruppe bei 5% der Frauen. Insgesamt wurden vier Endometriumbiopsien durchgeführt, die histologisch benigne waren [15]. In der 52-wöchigen Studie zur Kombination von E2 und Dydrogesteron wurde bei Baseline und Studienende eine Endometriumbiopsie durchgeführt. Hier fand sich ein Fall von einfacher Endometriumhyperplasie, was innerhalb des zu erwartenden Inzidenzrahmens lag [1].

### Nebenwirkungen und Langzeitriskien

Die meisten der berichteten unerwünschten Ereignisse (UE) traten sporadisch und mit leichter bis moderater Intensität auf [11, 14]. Unter der Ultra-low-Dose-HRT mit E2 + NETA hatten 2–3% der Teilnehmerinnen ein Spannungsgefühl in der Brust [11]. Unter der Ultra-low-Dose-HRT mit E2 + Dydrogesteron zählten Blutungsstörungen (3–8%), Kopfschmerzen (0,8%) und Spannungsgefühl

in der Brust (3–5%) zu den häufigsten UE. Für zwei der sieben schweren UE, Corpus polyp und KHK, wurde ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen [14]. Blutdruck, Gewicht [11], Laborchemie (Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Hämostase), die gynäkologische und allgemeine körperliche Untersuchung sowie Vitalparameter [14] wurden durch eine Ultra-low-Dose-HRT nicht beeinflusst. Es traten keine venösen Thromboembolien auf. Anders als mit einer Standard-Dose-HRT änderte sich die mammografische Dichte in der CHOICE-Studie unter der Ultra-low-Dose-HRT mit E2 + NETA innerhalb von sechs Monaten kaum oder gar nicht. Ebenso führte eine transdermale Therapie mit 0,014 mg E2 pro Tag über zwei Jahre zu keiner Veränderung der mammografischen Dichte [7]. Unter einer transdermalen Ultra-low-Dose-HRT mit 0,014 mg E2 täglich war das Risiko der Entwicklung oder der Verschlechterung einer Harninkontinenz nicht erhöht [16].

### Prävention der Langzeitfolgen des Östrogenmangels

Die Prävention der Langzeitfolgen des Östrogenmangels ist (zurzeit) keine Indikation für eine HRT. Unter der Hypothese des „window of opportunity“ werden jedoch aktuell verschiedene HRT im Hinblick auf Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen und Demenz oder kognitiven Einschränkungen untersucht.

### Window of opportunity

Die derzeit allgemein akzeptierte Hypothese des „window of opportunity“ besagt, dass der Zeitpunkt der Östrogeninitiierung wesentlich ist. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass das optimale Risiko-Nutzen-Profil dann gegeben ist, wenn eine Östrogentherapie innerhalb von zehn Jahren nach der Menopause begonnen wird. Die Hypothese des „window of opportunity“ der Kognition ist erst zehn Jahre alt. In einer Studie an ovariectomierten Ratten, die nach unterschiedlich langen postoperativen Latenzphasen eine HRT erhielten, konnte gezeigt werden, dass ein Jahr nach der Operation das (räumliche) Gedächtnis der Ratten nach sofort initiiert und drei Monate postoperativ initiiert HRT besser war als das der Ratten, die erst nach zehn Monaten

eine HRT oder keine HRT erhielten. Das Intervall zwischen drei und zehn Monaten nach Ovariectomie wurde als „window of opportunity“ für die Prävention alters- und hormonmangelassoziierter Kognitionsdefizite bezeichnet [6]. Diese Hypothese wurde beispielsweise durch die Cache County Study unterstützt, die vor allem für frühere HRT-Anwenderinnen, das heißt mindestens zehn Jahre vor Demenzbeginn, ein reduziertes Risiko für eine Alzheimer Erkrankung zeigten [18]. Für das Herz-Gefäß-System ist das „window of opportunity“ für Östrogene bereits besser untersucht. Der protektive Effekt von Östrogenen in Hinblick auf die Entwicklung einer Atherosklerose bezieht sich vorwiegend auf junge postmenopausale Frauen [8], was im Affenmodell für die Entwicklung einer KHK bestätigt werden konnte [3]. Weitere Aufschlüsse über den Einfluss einer HRT werden wir nach Abschluss der KRONOS Early Estrogen Prevention Study und der Early versus Late Intervention Trial with Estrogen erhalten.

### Ultra-low-Dose-HRT und Kognition

Das in den USA für die Osteoporoseprävention zugelassene Präparat Menostar® (0,014 E2 pro Tag) wurde an postmenopausalen Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 67 Jahren auch in Hinblick auf verschiedene kognitive Funktionen untersucht. Diesbezüglich zeigte sich über einen Behandlungszeitraum von zwei Jahren kein Effekt. [17] Ähnliches wurde für die tägliche Gabe von 0,25 mg E2 bei postmenopausalen Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 77 Jahren beobachtet [12]. Möglicherweise liegt der fehlende Benefitnachweis in diesen Studien an dem zu späten HRT-Start nach bereits geschlossenem „window of opportunity“.

### Fazit

Eine Ultra-low-Dose-HRT reduziert vergleichbar mit einer Low-Dose-HRT innerhalb eines Monats signifikant moderate bis schwere postmenopausale vasomotorische Beschwerden. Etwa 70% der behandelten Frauen sind darunter fast symptomfrei. Weitere klimakterische Beschwerden werden ebenso positiv beeinflusst. Das Blutungsprofil unter einer Ultra-low-Dose-HRT ist mit Placebo vergleichbar. Die Endometriumsicherheit

wurde für die 52-wöchige Kombinationsbehandlung mit Östradiol (E2) und Dydrogesteron gezeigt und wird für E2 und NETA angenommen [9]. Wesentliche Stoffwechsellparameter werden durch eine Ultra-low-Dose-HRT nicht beeinflusst. Die mammografische Dichte wurde in den bisherigen Studien nicht durch eine Ultra-low-Dose-HRT erhöht. Langzeitdaten zur Mammakarzinominzidenz fehlen noch. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass die untersuchten Frauen überwiegend gesund waren und die Sicherheit bei vorerkrankten Frauen nicht untersucht wurde. Die dargelegten Ultra-low-Dose-Präparate entsprechen einer halben Tablette ActiVelle® bzw. Femoston conti®, die in diesem Anwendungsmodus jedoch noch dem „off label use“ unterliegen. Die Hypothese des „window of opportunity“ besagt, dass der Zeitpunkt der Östrogeninitiierung wesentlich ist. Wird eine Östrogentherapie innerhalb von zehn Jahren nach der Menopause begonnen, ist möglicherweise eine Prävention kardiovaskulärer und dementiver Erkrankungen möglich. Dieses Thema ist weiterhin Gegenstand aktueller Studien. Im Allgemeinen ist das Wirkungsvermögen und nicht die Effizienz einer Therapie Ziel von Studien. Daher sei an dieser Stelle auf die Notwendigkeit von neuen Endpunkten der medizinischen Nutzenbewertung hingewiesen. Bisher richten wir Ärzte vorwiegend unser Augenmerk auf Mortalität und Morbidität, das heißt auf eine krankheitsbetonte Medizin, die sich in der ICD-Nomenklatur widerspiegelt. Dabei bedarf es einer Erweiterung und Ergänzung dieser Sichtweise hin zur Funktion und Lebensqualität, die von der WHO 2001 in der International Classification of Functioning, (Dis)Ability and Health (ICF) berücksichtigt wurden [13].

### Literatur

Dieser Beitrag inklusive Literatur ist unter [www.springermedizin.de/gyn-und-geburtshilfe](http://www.springermedizin.de/gyn-und-geburtshilfe) als PDF-Datei abrufbar.

### PD Dr. med. Petra Stute

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin  
Frauenklinik Inselspital  
Effingerstraße 102  
CH-3010 Bern

## Literatur

- Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T, Tatarchuk T, Zipfel L. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 $\beta$ -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas* 2010; 66: 201-205.
- Birkhäuser M, Braendle W, Kuhl H, Mück AO, Neulen J, Thaler CJ. Empfehlungen zur Hormontherapie mit Estrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause – Eine Stellungnahme des 43. Arbeitstreffens des „Zürcher Gesprächskreises“. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie* 2010; 4(1): 21-28.3. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007; 14(3 Pt 1): 373-84.
- Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density. *Obstet Gynecol.* 2004; 104: 443-451.
- Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, Pepe A, Vacca F, Genazzani AR. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women *Maturitas* 2008; 59: 2–6.
- Gibbs RB. Long -term treatment with estrogen and progesterone enhances acquisition of a spatial memory task by ovariectomized aged rats. *Neurobiol Aging* 2000; 21(1): 107-16.
- Grady D, Vittinghoff E, Lin F, Hanes V, Ensrud K, Habel LA, Wallace R, Macer J, Cummings SR, Shepherd J. Effect of ultra-low-dose transdermal estradiol on breast density in postmenopausal women *Menopause* 2007; 14(3): 391-396.
- Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevastian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu Cr CR, Liu Ch CH, Azen SP; Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135(11): 939-53.
- Kurman RJ, Felix JC, Archer DF, Nanavati N, Arce J, Moyer DL. Norethindrone acetate and estradiol-induced endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 373–9.
- Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber IJ, Nanavati N, Arce J. Initial 17 $\beta$ -estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 726-731.
- Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007; 10: 120–131.
- Pefanco MA, Kenny AM, Kaplan RF, Kuchel G, Walsh S, Kleppinger A, Prestwood K. The Effect of 3-Year Treatment with 0.25 mg/day of Micronized 17 $\beta$ -Estradiol on Cognitive Function in Older Postmenopausal Women. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 426–431.
- Pöthig D, Stute P. Gesundheit erhalten statt Krankheit verwalten. *Geburtsh Frauenheilk* 2010; 70: 7-9.
- Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Pertynski T. Oral ultra-low-dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 $\beta$ -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for treatment of vasomotor symptoms: Results from a double-blind, controlled study. *Maturitas* 2010; 67: 227-232.
- Sturdee DW, Archer DF, Rakov V, Lang E on behalf of the CHOICE Study Investigators Ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate: improved bleeding profile in postmenopausal women. *Climacteric* 2008; 11: 63–73.
- Waetjen LE, Brown JS, Vittinghoff E, Ensrud KE, Pinkerton JA, Wallace R, Macer JL, Grady D. The Effect of Ultralow-Dose Transdermal Estradiol on Urinary Incontinence in Postmenopausal Women. *Obstet Gynecol* 2005; 106 (5 Pt 1): 946–952.
- Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE, Johnson KC, Diem S, Hanes V, Grady D. Effects of Ultra-Low-Dose Transdermal Estradiol on Cognition and Health-Related Quality of Life. *Arch Neurol* 2006; 63: 945-950.
- 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; 288(17): 2123-9.