

# Basics Neuroendokrinologie (2): Progesteron und synthetische Gestagene – ein Vergleich

Erläuterungen zu zwei Papers von Alexander Römmler über den  
generellen klinischen Nutzen von Progesteron

Dr.med.univ. Dr. phil. H.-J. Haupt

Dipl.-Ing. M. Henke

Ing. A. Kutschmar

11. März 2016

## Die neue Sicht des Progesterons

Liest man die zwei Papers<sup>1</sup> von Herrn Römmler, dann wird klar, warum Progesteron allgemein in den letzten Jahren als nebenwirkungsarmes, gesundheitsförderliches Medikament immer mehr in den Fokus auch von Nicht-Endokrinologen gelangt.

Man unterscheidet generell **natürliches Progesteron und synthetische Gestagene**. Zu den synthetischen Gestagenen gehören Chlormadinoacetat, Cyproteronacetat (=Androcur<sup>®</sup>), Dienogest, Desogestrel, Gestoden, Levonorgestrel, Lynestrenol, Norethisteron, Norgestimat, Drospirenol.<sup>2</sup>

Ab den 1990er Jahren häufen sich Studien und Reviews, die den relativ breiten klinischen Einsatz von Progesteron gerechtfertigt erscheinen lassen.

Gelegentlich wird noch die Meinung vertreten, natürliches Progesteron und synthetische Gestagene seien bezüglich Wirkungsprofil als auch bezogen auf die unerwünschten

---

<sup>1</sup>Römmler A, Römmler J.: Progesteron: Genitale und extragenitale Wirkungen. OM – Zs. f. Orthomol. Med. 2009; 3: 9-13

Römmler A: Progesteron – Wirkungsspektrum und Indikationen. OM – Zs. f. Orthomol. Mwd. 2014; 4: 29-30

[http://www.alexanderroemmler.com/uploads/tx\\_sbdloader/2009\\_Roemmler\\_A.\\_Roemmler\\_J.\\_Progesteron\\_OM.pdf](http://www.alexanderroemmler.com/uploads/tx_sbdloader/2009_Roemmler_A._Roemmler_J._Progesteron_OM.pdf) und

[http://www.alexanderroemmler.com/uploads/tx\\_sbdloader/2014\\_Roemmler\\_Interview\\_Progesteron\\_OM314.pdf](http://www.alexanderroemmler.com/uploads/tx_sbdloader/2014_Roemmler_Interview_Progesteron_OM314.pdf)

<sup>2</sup>Gundermann, T. (2009): Endokrinopharmakologie. In: Leidenberger, F.; Strowitzki, T.; Ortman, O.; Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. Heidelberg, 217-228

Wirkungen ident oder sehr ähnlich. Die aktuelle Studienlage ergibt jedoch ein anderes Bild, wie im folgenden erläutert wird.

## Progesteron und synthetische Gestagene wirken unterschiedlich

**Gestagene** ist ein Sammelbegriff, der sowohl das natürliche Progesteron als auch die synthetischen Gestagene umfasst. Beide Stoffklassen sind aber keineswegs identisch:

1. Auf die **Gebärmutterschleimhaut** haben natürliches Progesteron und synthetische Gestagene noch am ehesten ähnliche Wirkungen. Beide schützen dort vor Krebs („karzinomprotektiv“).
2. Natürliches Progesteron erhöht **nicht** das Risiko für Brustkrebs. Dies belegt eine Reihe von sehr guten Studien<sup>3,4</sup> (in diesem Zusammenhang sei nur kurz erklärt, dass das Verdikt „gute Studien“ nicht einfach so daher gesagt ist, sondern auch dieses Qualitätsurteil ist gut fundiert. In der evidenzbasierten Medizin gibt es strenge Vorschriften, was eine sehr gute bzw. eine schlechte Studie ausmacht, wie man sie erkennt und beurteilt. Es gibt die verschiedensten Klassifikationssysteme – z.B. die Evidenzklasseneinteilung orientiert an den Empfehlungen der AHCPR, Abkürzung für „Agency for Healthcare Research and Quality“).
3. Hingegen **steigern** die meisten synthetischen Gestagene das **Brustkrebsrisiko**. Auch dies untermauern zahlreiche Studien.<sup>5</sup>

### Brustkrebsrisiko

Synthetische Gestagene erhöhen also – im Gegensatz zum natürlichen Progesteron – das **Brustkrebsrisiko**. Bei der bereits zitierten E3N- Kohortenstudie zeigte sich:

*„Alle kombinierten HRT waren mit signifikant erhöhten Brustkrebsrisiken verbunden, ausser diejenigen welche mit mikronisiertem Progesteron kombiniert wurden ... Besonders das Brustkrebsrisiko bei Frauen unter Östrogen-therapie schwankte deutlich in Abhängigkeit vom kombinierten Progestagen: Die Kombination von Östrogen mit oralem Progesteron zeigte keine signifikante Erhöhung des relativen Risikos für eine Brustkrebserkrankung (relatives Risiko RR 1,0; 95% KI 0,8-1,3) Die gleichzeitige Einnahme von*

---

<sup>3</sup>Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R et al.: Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 96: 95–108

<sup>4</sup>De Lignieres B, de Vathaire F, Fournier S et al.: Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. Climacteric 2002; 5:332–340.

<sup>5</sup>z.B.: Beral V: Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419–427

*Östrogen und Dihydrogesteron zeigte ein signifikant um das 1,3-Fache erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (95% KI 1,1-1,7) Östrogen in Kombination mit verschiedenen synthetischen Progestinen zeigte ein signifikant um den Faktor 1,8 erhöhtes Brustkrebsrisiko (95% KI 1,6-2,1). Die verschiedenen verwendeten synthetischen Progestine unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die relativen Risiken unterschieden sich ebenfalls weder signifikant bei unterschiedlicher Gabe des Östrogenpräparates (oral oder transdermal) noch bei anderen Charakteristiken der teilnehmenden Frauen. Die Risiken bei Verwendung von transdermalen Östrogentherapien waren in der Studie E3N bei Frauen mit unterschiedlichem Body-Mass-Index (BMI) vergleichbar, nur bei sehr schlanken bis untergewichtigen Frauen ergaben sich Hinweise auf ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko bei einer HRT mit oralen Östrogengaben“.<sup>6</sup>*

Allerdings sind diese Ergebnisse zu relativieren: In der WHI-Studie<sup>7</sup> zeigte sich, dass das diesbezügliche Risiko an Brustkrebs zu erkranken, für Frauen, die erst spät – also 10 Jahre und mehr - nach der Menopause mit der HRT begonnen hatten, nicht erhöht war. Man nimmt an, dass sich bei dieser Population die Brustdrüsen altersbedingt bereits soweit zurückgebildet hatten, dass kein Krebs sich mehr entwickeln konnte.

Man kann an diesem Beispiel auch sehen, wie wichtig bei Studien die genaue und bewusste Definition der Population ist (als der spezifischen Gruppe von Individuen, die man untersuchen möchte). Altersbedingte Unterschiede bei ansonsten sehr ähnlichen Populationen können eine große Rolle spielen und sehr unterschiedliche Studienergebnisse hervorbringen.<sup>8</sup>

Um so wichtiger ist es, auch Ergebnisse von randomisierten Studien, nicht ‚einfach‘ auf andere, qualitativ unterschiedene Populationen zu übertragen. Frauen mit neuro-intersexueller Bodydiskrepanz (NIBD; früher sog. ‚Transsexuelle Frauen‘), die sich einer HRT unterziehen, gehören durchaus mitunter zu ‚älteren‘ Populationen – jedoch wächst östrogeninduziert das Brustgewebe in einer Art ‚nachgeholt Pubertät‘. Diese Population könnte/dürfte Besonderheiten aufweisen, die spezielle randomisierte Studien erfordern, welche für diese spezifische Population massgeschneidert sind. Im klinischen Alltag gelegentlich vorkommende Argumentationen, die auf Analogien zur therapeutischen Praxis bei ‚gleichaltrigen‘ nicht-transsexuellen Frauen beruhen, sind unter diesem Gesichtspunkt kritisch zu hinterfragen. Die gynäkologische klinische Routine ist hier nicht ohne Einschränkungen übertragbar.

Allerdings schützt auch die alleinige Gabe von Östradiol keineswegs vor Brustkrebs. Die Studien zeigen unter Östradiol-Monotherapie eine leichte Risikozunahme. Das Brustkrebsrisiko – wie gesagt – verschlimmert sich unter der zusätzlichen Gabe von Progestinen (siehe oben).

<sup>6</sup><http://haematologie-onkologie.universimed.com/artikel/progesteron-neues-zu-brustkrebsrisiken-und-funktionsweise>

<sup>7</sup>Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al.: Writing Group for the Womens' Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-333

<sup>8</sup>Daher auch die herausragende Bedeutung, die Cochrane der exakten Definition von Populationen zuweist: ‚P‘ in PICO

Nun kommt aber etwas sehr, sehr Wichtiges: Natürliches Progesteron wirkt bezüglich Brustkrebsrisiko als eine Art „**Gegengewicht zum Östradiol**“, es schafft also eine Art Balance. Denn bei der zusätzlichen Gabe von natürlichem Progesteron wird, das legen die bisherigen Daten nahe, die Brustkrebsgefahr, die vom Östradiol ausgeht, neutralisiert.<sup>9</sup> Das ist einer der wichtigen Gründe, warum bei einer neuzeitlichen Hormonersatztherapie natürliches Progesteron nicht fehlen darf, hingegen synthetische Gestagene (wie Androcur<sup>®</sup>) mittlerweile obsolet sind. Es gibt aber noch andere Gründe, die die kombinierte Gabe von Östradiol und natürlichem Progesteron förmlich erzwingen. Dazu mehr im nächsten Abschnitt.

## Wirkprofil

Aber auch bezüglich des Wirkprofils zeigen sich zwischen natürlichem Progesteron und synthetischen Gestagenen deutliche und wesentliche **Unterschiede**. Die oben stehende Tabelle<sup>10</sup> zeigt dies für natürliches Progesteron (P4) sowie die synthetischen Gestagene Cyproteronacetat (CPA; z.B. Androcur<sup>®</sup> und Drospirenon (,Spiro‘, chemisch analog zu Spironolacton (Aldactone<sup>®</sup> u.a.):

<i><b>Wirkung</b></i>	<i><b>P4</b></i>	<i><b>CPA</b></i>	<i><b>Spiro</b></i>
<i>estrogen</i>	—	—	—
<i>antiestrogen</i>	+	+	+
<i>androgen</i>	—	—	—
<i>antiandrogen</i>	(+)	+	+
<i>glukokortikoid</i>	(+)	+	—
<i>antimineralokortikoid</i>	+	—	+

Tabelle 1: + *bedeutet Partialwirkung vorhanden*; (+) *bedeutet Partialwirkung eingeschränkt*; — *bedeutet keine Partialwirkung*

Der Tabelle kann man entnehmen, dass die drei Substanzen ein deutlich **unterschiedliches Wirkprofil** aufweisen:

1. Alle drei Substanzen weisen eine antiestrogene Wirkung auf.
2. Die beiden synthetischen Gestagene wirken deutlich antiandrogen, die antiandrogene Wirkqualität von natürlichem Progesteron ist hingegen deutlich schwächer ausgeprägt. In diesem Zusammenhang ist allerdings zu erwähnen: Es ist hinlänglich bekannt, dass eine adäquater Estradiolspiegel die Ausschüttung des luteotropen

<sup>9</sup>Peck JD, Hulka BS, Poole C, Savitz DA, Baird D, Richardson BE: Steroid hormone levels during pregnancy and incidence of maternal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Apr;11(4):361-8

<sup>10</sup>siehe: Gundermann, T. (2009): Endokrinopharmakologie. In: Leidenberger, F.; Strowitzki, T.; Ortman, O.; *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. Heidelberg, 217-228)

Hormons erheblich reduziert und der Testosteronspiegel bis in den Kastrationsbereich gesenkt wird. Östradiol verfügt über eine erhebliche antiandrogene Wirkung. Es ist also nicht erforderlich, wegen der antiandrogenen Potenz von Androcur<sup>®</sup> bzw. Aldactone<sup>®</sup> die ausgeprägten unerwünschten Wirkungen eben dieser Progestine in Kauf zu nehmen<sup>11</sup>.

3. CPA stimuliert den Glukorkortikoidstoffwechsel (-> Gewichtszunahme), Drospirenon zeigt diese Wirkung nicht.
4. Sowohl natürliches Progesteron als auch Drospirenon greifen hemmend in den Mineralkortikoidstoffwechsel ein (-> Aldosteron; ↓ Blutdruck).

Die Ergebnisse neuer Studien und Reviews zum Thema natürliches Progesteron lassen insgesamt eine zunehmende Evidenzqualität bezüglich der Wirksamkeit von natürlichem Progesteron erwarten.

Mueck<sup>12</sup> et al. beschrieben 2009 in ihrem Review, dass entsprechend den Ergebnissen der Womens' Health Initiative (WHI) Studie bei der kombinierten Hormonersatztherapie (HRT) erhöhte Risiken bestehen, an Brustkrebs, Schlaganfall und venösen Thromboembolien zu erkranken. Aber: Dies treffe nicht auf die Kombinationen von Estradiol mit natürlichem Progesteron bzw. seines Retroisomers Dydrogesteron zu. Diese seien sind die einzigen kombinierten HRT-Schemata, bei denen große Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien keine Zunahme bezüglich jeder dieser drei Risiken gezeigt hätten.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Sitruk-Ware<sup>13</sup> et al in ihrem Review. Die potenziellen Vorteile von natürlichem Progesteron und der damit verbundenen Derivate würden weitere Untersuchungen rechtfertigen. Es sei zu hoffen, dass ein besseres Verständnis des Mechanismus der Wirkung von Progesteron und ausgewählter Gestagene beim der Entwicklung besserer Therapien für Männer und Frauen helfen könnte.

Eine erste randomisierte, verblindete Klinische-Phase-III-Studie von Mirkin<sup>14</sup> et al untersuchte die Wirksamkeit bei klimakterischem bzw. vasomotorischem Syndrom. Die Ergebnisse belegen die Überlegenheit der Kombination Östradiol/natürliches Progesteron gegenüber Kombinationen mit synthetischen Gestagenen.

Die Forschung beginnt ‚in die Tiefe‘ zu gehen. Ein sehr aktueller Review von Taraborrelli<sup>15</sup> prognostiziert, dass ein besseres Verständnis der biologischen genomischen und nicht-genomischen Rezeptormechanismen es uns in naher Zukunft ermöglichen könnte, ein umfassendes Wissen über die Sicherheit und Wirksamkeit von Substanzen wie

---

<sup>11</sup>Dazu mehr im nächsten Grundlagenkapitel über Östrogene.

<sup>12</sup>Mueck AO, Seeger H, Bühling KJ: Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2009 Dec; 65 Suppl 1:51-60.

<sup>13</sup>Sitruk-Ware R, El-Etr M: Progesterone and related progestins: potential new health benefits. *Climacteric*. 2013 Aug;16 Suppl 1:69-78. doi: 10.3109/13697137.2013.802556. Epub 2013 May 29.

<sup>14</sup>Mirkin S, Amadio J, Bernick B, Pickar J, Archer, D: 17- $\beta$  -Estradiol and natural progesterone for menopausal hormone therapy: REPLENISH phase 3 study design of a combination capsule and evidence review. *Maturitas* 81 (2015) 28–35.

<sup>15</sup>Taraborrelli S: Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 8–16

natürlichem Progesteron und wasserlöslichen subkutanen Progesteron zu erlangen und zwar insbesondere hinsichtlich der Hormonersatztherapie, der traumatischen Gehirnverletzung, der Alzheimer-Krankheit und der diabetischen Neuropathie. Weitere klinische Studien, so resümiert die Autorin, seien allerdings nötig, um den Nutzen dieser Substanzen Nutzen noch besser zu belegen.

Progesteron ist ein Allroundhormon. Seine Wirkung auf den gesamten Körper ist positiv. Es schützt vor Wucherungen und Krebs der Gebärmutter Schleimhaut (= ‚Endometrium‘). Auch bezüglich Brustkrebs fungiert es als Schutzfaktor. Aber: Progesteron ist nicht nur ein Geschlechtshormon. Von erheblicher Bedeutung sind seine ‚modulierenden‘ Wirkungen auf die Hirnfunktionen, speziell auf Emotionen und Affekte. Progesteron beruhigt, entängstigt, sorgt für innere Ausgeglichenheit, „steuert die Seele in ruhiges Fahrwasser“. <sup>16</sup> Progesteron beeinflusst also emotionale Funktionen. Daneben gibt es aber noch einen zweiten Mechanismus, wie Progesteron auf das Gehirn einwirkt. Im letzten Artikel war ja genau beschrieben worden, dass Progesteron Teile des Gehirns zum Wachstum anregt (‚Neurogenese‘). Progesteron sorgt für eine ‚dickere Ummantelung‘ der Nervenfasern (mit der Folge, dass die elektrischen Ströme im Gehirn schneller fließen), es fördert das Zellwachstum und auch die Reparatur von geschädigtem Gewebe im Gehirn. Dies konnte durch viele Studien belegt werden. <sup>17,18,19,20,21,22,23,24</sup> Zudem wirkt Progesteron günstig auf Bluthochdruck und Wasseransammlungen im Körper (Ödemneigung), regt die Knochenbildung an und schützt das Gefäßsystem.

Nun zu einigen Wirkmechanismen des Progesterons.

Die neuroprotektive (=nervenschützende) Wirkung von Progesteron im Gehirn wird mit dem Allopregnanolon-Stoffwechsel in Zusammenhang gebracht:

- Natürliches Progesteron (= P4) hemmt ein Enzym namens Kollagenase, deren enzymatische Aktivität zu Zerstörung von Kollagenfasern in der Haut und zu Hautalterung führt.

---

<sup>16</sup>Römmler, A: Die Wahrheit über Hormone. München 2013; 68

<sup>17</sup>Gregg C, Shikar V, Larsen P et al: White matter plasticity and enhanced remyelination in the maternal CNS. *J Neurosci* 2007; 27: 1812-1823

<sup>18</sup>Ibanez C, Shields SA, El-Etr M et al: Systemic progesterone administration results in a partial reversal of the age-associated decline in CNS remyelination following toxin-induced demyelination in male rats. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004; 30: 80-89

<sup>19</sup>Koenig HL, Gong WH, Pelissier P: Role of progesterone in peripheral nerve repair. *Rev Reprod* 2000; 5: 189-199

<sup>20</sup>Leonelli E, Bianchi R, Cavaletti G et al: Progesterone and its derivatives are neuroprotective agents in experimental diabetic neuropathy: a multimodal analysis. *Neuroscience* 2007; 144: 1293-1304

<sup>21</sup>Nilsen J, Brinton RD: Impact of progestins on estrogen-induced neuroprotection: synergy by progesterone and 19-norprogesterone and antagonism by medroxyprogesterone acetate. *Endocrinology* 2002; 143: 205-212

<sup>22</sup>Schumacher M, Guennoun R, Robert F et al: Local synthesis and dual actions of progesterone in the nervous system: neuroprotection and myelination. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14 (Suppl. A): S18-S33

<sup>23</sup>Schumacher M, Guennoun R, Ghomari A et al: Novel perspectives for progesterone in hormone replacement therapy, with special reference to the nervous system. *Endocr Rev* 2007; 28: 387-439

<sup>24</sup>Zhao C, Fancy SP, Magy L et al: Stem cells, progenitors and myelin repair. *J Anat* 2005; 207: 251-258

- Aus P4 wird über ein Enzym, genannt 5 $\alpha$ -Reduktase Typ 1, Allopregnanolon<sup>25</sup>. Dieser Stoff entsteht nur bei Anwesenheit von P4 (nicht aber von Progestinen). Befinden sich Progestine im Körper, dann wird diese Reaktion sogar verhindert, da Progestine die P4-Rezeptoren besetzen, also das P4 von der Bindungsstelle verdrängen.
- Allopregnanolon wird im Gehirn zur Aktivierung eines wichtigen Botenstoffes benötigt – nämlich zur Bildung des Neurotransmitters GABA ( $\gamma$ -Amino-Buttersäure). Ist die GABA-Regulation gestört, kommt es zu neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, zu Depressionen, Panikattacken und Schlafstörungen sowie Aggressionsdurchbrüchen. Diese Gleichgewichtsstörung der Neurotransmitter hat erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität und führte zu Outcomes wie Psychiatrisierung, Arbeitsunfähigkeit und sozialer Isolation<sup>26</sup>. Man vermutet, dass diese negativen neuronalen Funktionszustände dauerhaft bestehen bleiben, da eine Veränderung der DNA verursacht wird.<sup>27</sup>

Aufgrund dieser besonderen Wirkungen und Wirkungsmechanismen

- kann das natürliche Progesteron zur **Substitution** im Rahmen einer HRT eingesetzt werden, indem es als ‚Partner‘ des Östrogens ergänzende, aber auch bremsende Wirkungen hat
- auch zum **therapeutischen** Einsatz gelangen (Schlafstörungen, Panik, Hirnverletzungen)
- aber auch sein **gesundheitsfördernder** und **präventiver** Einsatz als Antiaging-Mittel wird diskutiert.

## Risiken einzelner synthetischer Gestagene

Die Risiken **einzelner** synthetischer Gestagene sind in der Forschung der letzten 30 Jahre grundlegend thematisiert wurden. Die Einnahme von Präparaten, die das synthetische Gestagen Drospirenon enthalten, kam Ende der 1990er Jahre wegen der beträchtlichen kardiovaskulären Risiken in den Fokus des wissenschaftlichen Diskurses. Das Arzneitelegamm schrieb damals<sup>28</sup>:

<sup>25</sup>Liu QY, Chang YH, Schaffner AE, Smith SV, Barker JL: Allopregnanolone activates GABA(A) receptor/Cl(-) channels in a multiphasic manner in embryonic rat hippocampal neurons. J Neurophysiol. 2002 Sep;88(3):1147-58

<sup>26</sup>Dong E, Matsumoto K, Uzunova V, et al. Brain 5 $\alpha$ -dihydroprogesterone and allopregnanolone synthesis in a mouse model of protracted social isolation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2001;98(5):2849-2854. doi:10.1073/pnas.051628598

<sup>27</sup>Rupprecht R, Holsboer F: Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. Trends Neurosci. 1999 Sep;22(9):410-6

<sup>28</sup>PILLEN DER 3. GENERATION - HAFTUNGSFALLE: NICHT VERORDNEN- arznei telegramm 2001; 32: 104

„Kombinierte Kontrazeptiva mit den Gestagenen Desogestrel (in LOVELLE, MARVELON u.a.) und Gestoden (in FEMOVAN, MINULET) erhöhen das Risiko tiefer Venenthrombosen (venöse Thromboembolien, VTE) im Vergleich zu ‚Pillen‘ der zweiten Generation (z.B. mit Levonorgestrel: LEIOS, MINISISTON u.a.), auf das 1,5- bis 2-Fache (30 bis 40 VTE/100.000 Frauen-Anwendungsjahre statt 20 VTE/ 100.000). Die Gefährdung ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung am höchsten. In Deutschland nehmen derzeit 750.000 Frauen Kontrazeptiva der dritten Generation ein. Somit treten – unter Berücksichtigung der im EMEA-Bericht erwähnten Risikoangaben<sup>29</sup> – allein in Deutschland im Vergleich zu Zweitgenerationskontrazeptiva bei jungen Frauen zusätzlich - also durch Präparatewechsel vermeidbar (!) - pro Jahr auf:

- 75 bis 150 tiefe Venenthrombosen
- 15 bis 30 postthrombotische Syndrome, z.B. mit Ödemen und offenen Beinen
- 8 bis 15 Lungenembolien
- 1 bis 3 Todesfälle.

... In Großbritannien stehen jetzt Klagen von mehr als 100 geschädigten Frauen beziehungsweise deren Angehörigen gegen Hersteller von Drittgenerationspillen an, da diese unzureichend vor den Risiken gewarnt haben.“

Aktuelle systematische Reviews kommen zu ähnlichen Ergebnissen<sup>30</sup>.

Auch die Forschung zu den Risiken eines anderen synthetischen Gestagens, nämlich Cyproteronacetat, ergibt seit nahezu 30 Jahren eindeutige Ergebnisse. Bereits 1994 schrieb das Arzneitelegamm:

„Spätestens 1992 taucht erneut der Verdacht auf, CPA-enthaltende Arzneimittel könnten bei bestimmungsgemäßem Gebrauch nicht vertretbare schädliche Wirkungen entfalten. Der Verdacht stützte sich zunächst auf Tierexperimente (hepatozelluläre Karzinome unter CPA-Hochdosen bei Ratten). Das tumorogene Potential von CPA wurde bis dahin auf einen nicht genotoxischen und ‚damit für den Menschen nicht relevanten Wirkungsmechanismus zurückgeführt‘. Als jedoch unter In-vitro- und auch In-vivo-Bedingungen zu sichern ist, daß CPA bei Ratten hohe DNA-Reparaturaktivitäten in Leberzellen auslöst und bereits geringe Dosen ausreichen, um DNA-Addukte zu induzieren, spitzt sich die Frage der Humanrelevanz zu. 1994 gelingt der Nachweis der Genotoxizität von CPA an kultivierten Humanhepatozyten (siehe Stufenplanbescheid vom 5. August 1994). Die Indizien sprechen für Genotoxizität

<sup>29</sup>EMEA/CPMP: Öffentlicher Bewertungsbericht des CPMP. Kombinierte orale Kontrazeptiva und venöse Thromboembolien, London, 28. Sept. 2001

<sup>30</sup>Wu C, Grandi S, Filion K, Abenhaim H, Joseph L, Eisenberg M. Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: a systematic review. BJOG 2013;120:801–811



*und damit für ein erhöhtes karzinogenes Potential des Antiandrogens. Daß die langjährige Verwendung des synthetischen Sexualsteroids in der Humanmedizin bisher keine Hinweise auf ein entsprechendes Risiko beim Menschen offenbart, gilt nicht als entlastendes Argument.*<sup>31</sup>

Trotz dieser frühen Berichte über ausgeprägte Risiken in Tierversuchen sind bezüglich der Population transsexueller Menschen niemals relevante klinische Überprüfungen von CPA als therapeutischer Monosubstanz berichtet worden. Das Präparat wurde und wird zeitweilig alleine – ohne Gabe von Östradiol – verabreicht. Wir wissen wenig Zuverlässiges über die tatsächlichen Outcomes (Wirksamkeit) oder die Risiken, Gefahren und Nebenwirkungen bei transsexuellen Menschen. Es gibt auch keinerlei Langzeitstudien. CPA wird nicht nur transsexuellen Menschen „verabreicht“, sondern auch Sexualstraftätern. In der einzigen Doppelblindstudie<sup>32</sup> zeigte sich als Wirkung eine Reduktion der Libido, also ein Darniederliegen des Sexuallebens: In dieser Studie seien 19 paraphile Männer, die wiederholt die verschiedensten sexuellen Straftaten begangen hätten, mit Cypropteroneacetat im Rahmen eines doppelt verblindeten Crossover-Designs behandelt worden. Es hätte sich eine signifikante Reduktion einiger Aspekte des sexuellen Verhaltens gezeigt, speziell hinsichtlich der sexuellen Phantasien. Man habe auch Effekte auf die Sexualhormonspiegel beobachtet und einige Effekte hinsichtlich der physiologischen Messungen und der Selbstschilderungen bezüglich der sexuellen Erregung festgestellt. Auch ein umfassender Review von Eher et al kam zu einer insgesamt sehr ernüchternden Beurteilung:

*„Gemessen an hohen methodischen Ansprüchen an Studien-Designs zur empirischen Wirksamkeitsforschung, fehlt bisher der Nachweis, dass antihormonelle Medikation die Rückfälligkeit von Sexualstraftätern reduziert. Für Medroxyprogesteronacetat (MPA) gibt es nur eine, den genannten methodischen Ansprüchen genügende Studie, die diesen Nachweis jedoch gerade nicht erbrachte, für Cypropteroneacetat (CPA) und die Gruppe der LH-RH-Agonisten gibt es keine einzige. Zieht man diese Erkenntnis in Betracht, ist die Indikation für diese Medikation insbesondere auch unter Abwägung möglicher Nebenwirkungen zu überdenken. Dies gilt umso mehr, als die Basisraten für Rückfälle bei Sexualdelinquenz niedriger liegen, als in der Öffentlichkeit vielfach behauptet.“*<sup>33</sup>

<sup>31</sup>arzneitelegramm: DIE GESCHICHTE DES WIRKSTOFFS CYPROTERONAZETAT (IN DIANE U. A.): ... Von der „Pille für den Mann“ zum „Hautpflegemittel mit Empfängnischutz“, 1994; Nr.9 : 84-6

<sup>32</sup>Bradford JM, Pawlak A: Double-blind placebo crossover study of cyproterone acetate in the treatment of the paraphilias. Arch Sex Behav. 1993 Oct;22(5):383-402.

<sup>33</sup>Eher R, Gnoth A, Birklbauer, A Pfäfflin F: Antiandrogene Medikation zur Senkung der Rückfälligkeit von Sexualstraftätern: ein kritischer Überblick. Recht und Psychiatrie Eher, Gnoth, Birklbauer, Pfäfflin: Antiandrogene Medikation zur Senkung der Rückfälligkeit von Sexualstraftätern: ein kritischer Überblick. Recht und Psychiatrie 25. Jahrgang 2007 103-111

## Unerwünschte Wirkungen

Zunächst einmal wieder ein neuer Begriff aus der Pharmakologie<sup>34</sup> – nämlich ‚Therapeutische Breite‘. Als therapeutischen Breite eines Medikaments bezeichnet man den Abstand zwischen seiner therapeutischen Dosis und einer Dosis, die zu einer toxischen Wirkung führt. Ein Arzneimittel ist umso sicherer, je größer die therapeutische Breite ist. Beispiel Diazepam (Valium): Hier muss man schon eine Menge des Stoffs zu sich nehmen um sich umzubringen, es besitzt also eine große therapeutische Breite.

Natürliches Progesteron besitzt eine große therapeutische Breite, denn Frauen, bei denen der Blutspiegel der Blutspiegel eine Spanne des 500fachen umfasst, sind gesund; in der frühen Follikelphase beträgt Progesteronkonzentration im Blut (‚Blutspiegel‘) 0,1 bis 0,4 ng/ml, in der 2. Schwangerschaftshälfte 50-100 ng/ml (!). Daher sind auch unerwünschte Wirkungen eher selten.<sup>35</sup>

Wenn nach der Einnahme von Progesteron unerwünschte Wirkungen auftreten sollten, dann sind diese meist eher ‚flüchtiger‘ Natur, die verabreichte Dosis und auch die Darreichungsform (z.B. als Haut-Crème oder Kapsel zum Schlucken) spielen eine Rolle.<sup>36</sup>

Die wichtigsten **unerwünschten Wirkungen** auf einem Blick:

- Flüchtige orthostatische Beschwerden<sup>37</sup> mit Blutdruckabfall und dem Gefühl von Müdigkeit
- Mastodynien<sup>38</sup>
- leichtes Absinken des Östrogenspiegels, dadurch bei Frauen mit Gebärmutter Schmierblutungen
- Unverträglichkeiten gegenüber galenischen<sup>39</sup> Bestandteilen wie z.B. allergische Reaktionen.

---

<sup>34</sup>Stichwort **Pharmakologie**: Die Pharmakologie beschäftigt sich wissenschaftlich mit der Wechselwirkung von bestimmten Stoffen und Lebewesen, zunächst einmal ohne Rücksicht auf die Nützlichkeit bzw. Schädlichkeit der untersuchten Stoffe. In einem zweiten Schritt kann zwischen **Stoffen mit Arzneiwirkung** (Arzneimitteln) und **Stoffen mit Schädwirkung** (Giften) unterschieden werden, wobei die Trennung nicht immer einfach ist. Frei nach Paracelsus: Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht's, dass ein Ding kein Gift sei. Alles kann zum Gift werden, es kommt nur auf die Dosis an (Paracelsus: Septem Defensiones 1538. Werke Bd. 2, Darmstadt 1965, S. 510).

<sup>35</sup>den Begriff **Nebenwirkung** hat man verlassen, da er irreführend ist. Wenn durch ein Medikament z.B. Krebs ausgelöst würde, dann wäre das nicht gerade eine **nebensächlich**. Ausserdem ist anzumerken, dass Begriffe wie häufige ... seltene ... sehr seltene Unerwünschte Wirkungen genau definiert sind: Sehr häufig: über 10%; häufig: zwischen 1–10%; gelegentlich: zwischen 0,1–1%; selten: zwischen 0,01–0,1%; sehr selten: unter 0,01%; nicht bekannt

<sup>36</sup>Wie und in welcher Dosis Hormone eingenommen werden (sollten), wird uns in einem gesonderten Grundlagenkapitel beschäftigen

<sup>37</sup>Orthostatische Beschwerden: Kreislaufbeschwerden beim Wechsel in die aufrechte Körperlage (Orthostase)

<sup>38</sup>Mastodynien: Spannungsgefühl bzw. Schmerzen beider Brüste

<sup>39</sup>Ein medizinischer Wirkstoff ist noch kein Arzneimittel. Der Wirkstoff muss mit entsprechenden Hilfsstoffen (Trägersubstanzen) in Tablettenform, als flüssiges Arzneimittel, als Creme oder als Depotarzneimittel (Pflaster oder Implantat) dem Patienten zugeführt werden. **Galenische** Formen von Medikamenten sind die Darreichungsformen der heilenden, wirksamen Substanz. Durch die Art der

## Zusammenfassung und Relevanz für den Klinischen Alltag der hormonellen Behandlung transsexueller Menschen

Es ist ein Dilemma, dass Aspekte Evidenzbasierte Medizin bei den HRT-Behandlungen transsexueller Menschen bisher eine eher geringe Rolle spielen. Endokrinologie, Gynäkologie und Urologie sind erst im Begriff die spezifischen gesundheitlichen Themen und Probleme transsexueller Menschen evidenzbasiert aufzuschliessen. Um dies zu erläutern, zitiere ich aus dem Text einer Webseite, für die der Münchner 'Qualitätszirkel Transsexualität' fachlich verantwortlich zeichnet:

### ***Womit sollte der Testosteronspiegel gesenkt werden?***

*Während in den USA in erster Linie Spironolacton zur Senkung des Testosteronwerts angewendet wird, findet in Europa hauptsächlich Cyproteronacetat (Androcur®) Verwendung. Bei beiden Substanzen handelt es sich um künstliche Abkömmlinge des Progesterons, sogenannten Progestine, die einen Testosteron-unterdrückenden als auch -antagonistischen, also dem Testosteron entgegenwirkenden Effekt besitzen. Spironolacton ist tendenziell weniger wirksam in Bezug auf seine Affinität zum Testosteronrezeptor. Es gibt nahezu keine Vergleichsstudien, die einen Vor- bzw. Nachteil der einen gegenüber der anderen Therapie zeigen. Bei Cyproteronacetat wird über eine gehäufte Lebertoxizität als mögliche Nebenwirkung berichtet. Diese kommt bei den bei der Transsexualität verwendeten Dosierungen jedoch extrem selten vor. Alternativ kann eine Unterdrückung der Sexualhormone auch mit der Gabe von sogenannten GnRH-Analoga erreicht werden. Diese werden meist im monatlichen Intervall gespritzt und wirken im Gegensatz zu Cyproteronacetat und Spironolacton nur zentral und nicht peripher. Möglicherweise sind sie im Hinblick auf psychische Nebenwirkungen besser verträglich, da sie nicht wie die Progestine theoretisch auch an anderen Rezeptoren in unserem Gehirn wirken können, die z.B. mit dem Stresssystem in Verbindung stehen.*

### ***Ist Progesteron bei Transfrauen notwendig?***

*Es besteht der allgemeine Konsens, dass eine zusätzliche Progesterongabe nicht notwendig ist und möglicherweise nur die Nebenwirkungsrate erhöht. Bei Frauen kann Progesteron zwar eine Wirkung bei der Differenzierung des Brustdrüsengewebes entfalten, hat jedoch offenbar keinen Effekt auf das Brustvolumen als solches, das bei Mann-zu-Frau-Transsexuellen im Vordergrund steht. Bei der Hormontherapie von postmenopausalen Frauen erhöht Progesteron das Brustkrebsrisiko und die Rate an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Über mögliche psychische Effekte ist wenig bekannt. Bei Frauen kann jedoch durch Progesteron eine Depressionsentwicklung gefördert werden. Von man-*

---

Darreichung und der Hilfsstoffe lassen sich auch die Dauer und die Konzentration der medizinischen Wirkstoffe im Blutplasma beeinflussen. (nach Wikipedia: <https://de.wikipedia.org/wiki/Galenik>); abgerufen am 6.3.2016

*chen Betroffenen wird im Sinne der Nachahmung eines weiblichen Zyklus eine sequentielle Östrogen- und Progesterongabe gewünscht. Auch hier muss bedacht werden, dass bis zu 60% der Frauen im gebärfähigen Alter keinem solchen Zyklus unterliegen, da sie hormonell verhüten. Zuletzt muss auch noch erwähnt werden, dass die Antiandrogene Cyproteronacetat (Androcur) und Spironolacton als Progestine per Definition an den Progesteron-Rezeptor binden können und somit auch eine entsprechende Wirkung entfalten.<sup>40</sup>*

Gehen wir die fachlichen Einschätzungen der Reihe nach durch.

*„Womit sollte der Testosteronspiegel gesenkt werden?“*

Zuerst muss kritisch hinterfragt werden, weshalb der medizinische Konsens darin besteht, man benötige ein zusätzliches Antiandrogen in der Hormonersatztherapie bei ‚transsexuellen‘ Frauen. Die Wirkungsweise der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse wird bei ‚transsexuellen‘ Frauen anscheinend gar nicht in Erwägung gezogen und somit bleibt die erhebliche antiandrogene Potenz des Östradiols ausserhalb des Fokus. Diese antiandrogene Potenz des Östradiols ist unbestritten und wurde bei anderen Populationen durch randomisierte Studien mit hoher Evidenzqualität längst belegt. Näheres zu dieser Thematik wird im nächsten Grundlagenkapitel ausgeführt.

*„Während in den USA in erster Linie Spironolacton zur Senkung des Testosteronwerts angewendet wird, findet in Europa hauptsächlich Cyproteronacetat (Androcur®) Verwendung.“*

Hier wird nicht erwähnt, dass die FDA-Zulassung von CPA aufgrund der gravierenden Risiken und Nebenwirkungen **nicht** erfolgte. Dies wird auch bei den meisten Aufklärungsgesprächen mit transsexuellen Patientinnen nicht erwähnt. Ebenfalls wird nicht dargelegt, dass die als „Anti-Androgene“ angepriesenen Progestine Androcur® bzw. Aldactone® keinesfalls unumstrittene Referenzsubstanzen zur ‚sicheren‘ Senkung des Testosteronspiegels darstellen. In den letzten Jahren wird angesichts der unerwünschten Wirkungen dieser beiden Progestine zunehmend auf die antiandrogene Potenz des Östradiols selbst Rekurs genommen – doch dazu mehr im nächsten Kapitel, das sich eingehend mit Östrogenen beschäftigt wird.

*„Es gibt nahezu keine Vergleichsstudien, die einen Vor- bzw. Nachteil der einen gegenüber der anderen Therapie zeigen.“*

Im Klartext bedeutet dies, dass die Therapie mit Androcur® oder Aldactone® in keiner Weise evidenzbasiert ist. Also es kaum wissenschaftlich seriöse Belege für deren Wirksamkeit gibt. Es existieren keine **randomisierten Studien**<sup>41</sup>, die die Wirksamkeit der Behandlung bei transsexuellen Frauen stichhaltig beweisen und Risiken sicher ausschließen. Eine derartige Therapie darf aufgrund ihrer sehr geringen Evidenzqualität – sprich

<sup>40</sup><http://www.qz-ts-muc.de/behandlungsangebote/hormonbehandlung> Häufige Fragen

<sup>41</sup>Generell gilt: Eine Studie muss möglichst objektive Ergebnisse liefern. Wer sich allerdings schon einmal mit der Entstehung von Studien näher befasst hat, oder gar an einer solchen selbst teilgenommen hat, weiss vielleicht, dass es eine Menge Tricks gibt, um das Ergebnis am Ende zu beschönigen, zu bekräftigen oder gar bewusst zu beeinflussen. Darüber wurden schon viele Bücher veröffentlicht.

unsicheren wissenschaftlichen Grundlage – eventuell höchstens in Sonderfällen angeboten, keinesfalls aber standardmäßig verordnet werden. In den Aufklärungsgesprächen wird selten auf den Umstand der sehr geringen Evidenzqualität hingewiesen.

Üblicherweise wird behauptet, die wichtigste Wirkung der Antiandrogene sei die Senkung des Testosteronspiegels. Dies wird landauf-landab von Endokrinologen und Gynäkologen verbreitet. Bei den Sprechstunden wegen HRT wird auf die Hormonspiegel (Testosteron und Estradiol) gestarrt. Tatsächlich wird die Bedeutung der Spiegel übertrieben. Entscheidend sind in der evidenzbasierten Medizin nicht irgendwelche Laborwerte, sondern Studien sollten vor allem die Wirkungen von Therapien messen, die den Patienten wichtig sind. Im Falle der Hormonersatztherapie bei ‚transsexuellen‘ Menschen, sind dies die gut messbaren Veränderungen am Körper (Feminisierung, Maskulinisierung) und die Verbesserung der Lebensqualität. Ob der Testosteronspiegel hierbei hoch oder niedrig ausfällt, ist den meisten Klient\_innen mit neurointersexueller Körperdiskrepanz ziemlich egal. In der evidenzbasierten Medizin gilt der Satz: **„Die wichtigste Wirkung einer Therapie ist die für den Patienten ersehnte Wirkung“**. Und Laborwerte

---

Die Ergebnisse einer guten Studie müssen also unbeeinflusst zustande kommen. Keiner der Beteiligten darf die Chance haben, die Ergebnisse in die von ihm gewünschte Richtung „drehen“ zu können. Immerhin geht es bei Studien oftmals auch um viel Geld. Das erreicht man, indem für einen festgesetzten Zeitraum zwei Gruppen (ungefähr gleich grosse Anzahl) von Studienteilnehmern zusammengestellt werden. Die Teilnehmer beider Gruppen, also alle, haben die selbe Diagnose und beide Gruppen ähneln sich in der Zusammensetzung weitgehend (bzgl. Prognose, soziale Merkmale, Schweregrad der Krankheit usw.). Die eine Gruppe erhält die zu untersuchende Therapiemassnahme (z.B ein neues Medikament), die andere Gruppe erhält eine bewährte traditionelle Therapieform (z.B. ein bereits bewährtes Medikament). Nach Abschluss der Therapie(n) wird statistisch gemessen/gemittelt, bei welcher Gruppe die Therapie besser gewirkt hat. Man misst den Therapieerfolg stets anhand von klaren Kriterien wie z.B. Sterblichkeit, Erkrankungsdauer, Dauer von Krankenhausaufenthalten usw. Damit wirklich niemand eine Chance hat, durch Tricks das Studienergebnis zu beeinflussen/verfälschen, ist weiteres zu berücksichtigen: die Anzahl der Studienteilnehmer muss gross genug sein, d.h. günstigerweise dreistellig, damit die Gesetze der Statistik und des Zufalls greifen können; wie schon dargelegt, müssen die beiden Vergleichsgruppen „gut gemischt“ sein, d.h. in beiden Gruppen müssen im Wesentlichen gleiche oder sehr ähnliche Teilnehmer vorhanden sein. Um mögliche trotzdem noch bestehende „Ungleichheiten“ auszutarieren, werden die Teilnehmer den beiden Gruppen per Zufallsgenerator, also zufällig, zugewiesen Ausserdem gibt es noch ein wichtiges Prinzip, das Absprachen, Manipulationsversuche oder Beeinflussungen verhindern soll - nach Art des „prisoners’ dilemma“: Zwischen den Gruppen, die an der Studie beteiligt sind, wird die Kommunikation bewusst und systematisch eingeschränkt. Man nennt diese Vorgehensweise **Verblindung**. Man geht wie folgt vor:

Die Patienten wissen nicht, ob sie Therapie A oder B bekommen. Denn eine der beiden Therapien könnte ja in dem Ruf stehen, viel besser zu sein und die Patienten könnten sich einen Therapieerfolg einsuggerieren Diejenigen, die die Medikamente austeilten, wissen nicht, ob sie dem Patienten Therapie A oder B geben. Das Medizinpersonal könnte ja auch der Meinung sein, eine der beiden Therapien sei viel besser als die andere und versuchen, den Patienten etwas einzusuggerieren. Diejenigen, die die Studienergebnisse am Schluss auswerten, sind von denen, die das Studienprojekt managen, inhaltlich unabhängig, ebenso vom Auftraggeber. So wird verhindert, dass Auftraggeber oder Projektmanagement auf den Auswertungsprozess Einfluss nehmen können. Das bedeutet: Man veranstaltet also eine Art Zufallsexperiment. Diese Art der Zufallssteuerung wird auch **Randomisierung** genannt (engl. random = zufällig). Randomisierte Studien sind derzeit der beste Standard in der medizinischen Forschung, weil sie weitgehendst hohe Objektivität garantieren und Mogeleyen bzw. Verzerrungen von vornherein ausschliessen.

Fazit: Gute Studien sind **randomisierte** Studien.

bezeichnet man etwas ‚verächtlich‘ als Surrogatmarker‘. **In diesem Sinne** hat bisher noch keine einzige Studie echte messbare Outcomes des CPA bei transitioneller HRT gemessen bzw. untersucht.

*„Bei beiden Substanzen handelt es sich um künstliche Abkömmlinge des Progesterons, sogenannten Progestine, die einen Testosteron-unterdrückenden als auch -antagonistischen, also dem Testosteron entgegenwirkenden Effekt besitzen..“*

Interessant ist, dass der Outcome, also die konkrete messbare Wirkung, der beiden Medikamente nicht exakt, sondern gar nicht beschrieben wird. Wie gesagt, der Testosteronspiegel kommt als zu messender Outcome nicht in Frage. Ist es die körperliche Verweiblichung, die man herbeiführen will? Ist es die chemische Kastration, die angestrebt wird? Soll eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden? Oder ist das Ziel, die Libido, also das Sexualleben (wie bei Sexualstraftätern) für Jahre bzw. Jahrzehnte auszulöschen? In jedem Fall muss der Outcome eine vom Patienten ersehnte Wirkung oder eine unerwünschte Wirkung sein, die gut messbar sind. Bei der Feminisierung als Outcome wäre das z.B. die Brustgröße. Outcomes nennt man auch Endpunkte.

*„Bei Cyproteronacetat wird über eine gehäufte Lebertoxizität als mögliche Nebenwirkung berichtet. Diese kommt bei den bei der Transsexualität verwendeten Dosierungen jedoch extrem selten vor.“*

Cyproteronacetat ist ein Progestin. Progestine führen zu Brustkrebs, Thrombosen, Schlaganfällen, Herzinfarkt, Osteoporose, und zu Leberkrebs. Auch zu „Leberfunktionsstörungen“. CPA insbesondere auch noch zu Depressionen und zu einer Auslöschung des Sexuallebens. Für die Behauptung, dass bei Transsexualität aufgrund niedriger Dosierungen diese gravierenden Wirkungen sehr selten vorkommen würden, gibt es keine seriösen Belege. Es gibt diesbezüglich keine guten Langzeitstudien – weder für Androcur<sup>®</sup> noch für Aldactone<sup>®</sup>.

*„Alternativ kann eine Unterdrückung der Sexualhormone auch mit der Gabe von sogenannten GnRH-Analoga erreicht werden. Diese werden meist im monatlichen Intervall gespritzt und wirken im Gegensatz zu Cyproteronacetat und Spironolacton nur zentral und nicht peripher. Möglicherweise sind sie im Hinblick auf psychische Nebenwirkungen besser verträglich, da sie nicht wie die Progestine theoretisch auch an anderen Rezeptoren in unserem Gehirn wirken können, die z.B. mit dem Stresssystem in Verbindung stehen.“*

Auch bezüglich der Wirksamkeit von GnRH-Analoga gibt es keine seriösen wissenschaftlichen Studien/Belege. Dass diese besser als Androcur<sup>®</sup> oder als Aldactone<sup>®</sup> verträglich seien, ist lediglich eine Vermutung. Über die Wirkmechanismen ist noch wenig Sicheres bekannt.

*„Es besteht der allgemeine Konsens, dass eine zusätzliche Progesterongabe nicht notwendig ist und möglicherweise nur die Nebenwirkungsrate erhöht. Bei Frauen kann Progesteron zwar eine Wirkung bei der Differenzierung des Brustdrüsengewebes entfalten, hat jedoch offenbar keinen Effekt auf das Brustvolumen als solches, das bei Mann-zu-Frau-*

*Transsexuellen im Vordergrund steht.“*

Wiederum besteht „Konsens“ (unter welchen Leuten? Wann und wo wurde dieser Konsens dokumentiert?), aber es gibt keine seriöse Studien als Beleg. Progesteron hat immer eine protektive Wirkung auf Gefäße, Gehirn und Knochen, dies gilt für jeden Menschen, egal ob Mann oder Frau. Somit ist zu vermuten, dass die protektive Wirkung auch bei Menschen mit transsexuellen Hintergrund gegeben ist.

*„Bei der Hormontherapie von postmenopausalen Frauen erhöht Progesteron das Brustkrebsrisiko und die Rate an Herz-Kreislauf-Erkrankungen.“*

Diese Behauptungen stehen im Widerspruch zu den derzeit gültigen wissenschaftlichen Erkenntnissen. In der Kombination mit Östradiol erhöht natürliches Progesteron nicht das Brustkrebsrisiko, sondern es gilt als Schutzfaktor gegenüber Brustkrebs (im Gegensatz zu den Progestinen). Es gibt keine seriösen Belege, dass das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöht ist. Man geht eher von Progesteron-Schutzeffekten für die Gefäße aus.

*„Über mögliche psychische Effekte ist wenig bekannt. Bei Frauen kann jedoch durch Progesteron eine Depressionsentwicklung gefördert werden.“*

**Hier glänzen die Autoren förmlich mit Unwissen.** Es ist mittlerweile sehr gut durch Studien belegt, dass natürliches Progesteron auf die Psyche eine Reihe manifester, positiver gesundheitsförderlicher Effekte aufweist. Progestine fördern die Depressionsentwicklung, nicht hingegen Progesteron.

**Fazit:** Es ist also abschließend festzustellen, dass in einer Hormonersatztherapie für ‚transsexuelle‘ Frauen synthetische Progestine ein hohes gesundheitliches Risiko für die Patientinnen darstellen. Wie die von den meisten unerwünschte Virilisierung aufgehalten und durch Feminisierung ersetzt werden kann, wird in kommenden Texten ausgeführt.