

Nutzen- und Risiko-Einschätzung von transdermalen Hormontherapien, speziell Testosteron bei Frauen und Transgender-Personen

Wie sicher und wirksam ist "bio-identisches" Testosteron?

Im Oktober 2023 erschien in einer grossen Tageszeitung die in «Ich-Form» vorgetragene Geschichte einer Testosteron-Anwenderin, die detailliert beschreibt, wie die knapp 10-monatige Anwendung eines Testosteron-Gels ihr helfe. Wer etwas Erfahrung mit Pharmavertretern hat, ist unweigerlich an die Propaganda für Östrogene, später dann Östrogene kombiniert mit Progesteronen und nun eben mit Testosteron erinnert. Was wurde da nicht alles behauptet! Klüger, schöner, jünger, attraktiver, weiblicher, lustvoller, gesünder für Herz und Hirn, die Liste ist lang. Und keine Nebenwirkungen, nein wirklich, gar keine.

Als dann die erste nicht von den Produkt-Herstellern bezahlte Studie öffentlich bekannt wurde, sah die Wirklichkeit leider komplett anders aus:¹⁻⁶ die Gesamtsterblichkeit war deutlich erhöht, Demenz war erhöht, Herzinfarkte, Bluthochdruck, Thrombosen, Brustkrebs: auch diese Liste ist leider sehr lange. Die Abkehr der menopausalen Frauen von den hormonellen Substanzen führte zu einem finanziellen Einbruch der pharmazeutischen Grossindustrie.

Es ging nicht lange, da kamen super gesunde, garantiert nebenwirkungsfreie Hormonbehandlungen auf, die klugerweise in komplementärmedizinischen Kreisen propagiert wurden: so genannt «bio-identische» Hormone. Tönt gut, nicht wahr? Mit der individuellen Verschreibungspflicht (Magistralrezeptur) fiel auch die juristische Haftung der Hersteller weg: wer sich so etwas verschreiben liess, war selber dafür verantwortlich respektive die verschreibende Ärztin oder Arzt. Neuerdings werden «körper-eigene» Hormone empfohlen: von Stuten oder aktuell eher von Schweinen? Auch diese wohlbekannten Präparate sind gefährliche, krebserregende Substanzen.

Was bedeutet «bio-identisch» eigentlich?

Da es keine durch Menschen gemachte biologische Identität gibt, ist der korrekte Ausdruck: semi-synthetische Hormone. Das tönt aber nicht im Geringsten so toll. Da bis Mitte der 90er Jahre sowieso alle Sexualhormon-Nachahmer aus Wildem Yams (*Dioscorea villosa*) als Ausgangsprodukt hergestellt wurden, könnte man auch ehrlicher Weise sagen: wir haben einfach die alte Herstellungsart wieder aktiviert. Aber auch hier liegen die Versprechen weit weg von der Realität: weltweit steigt die Häufigkeit des Gebärmutterschleimhaut-Krebses, synchron mit dem Verkauf der semi-synthetischen, «bio-identischen» Hormone.⁷⁻¹³ Nach zwei Verurteilungen in den USA wird nun zurückbuchstabiert: Progesteron-Salben werden durch Progesteron-Tabletten ersetzt.

Und nun Testosteron, die Doping-Droge der DDR-Athletinnen, die auf sogenannte «Mikrodosen» gesetzt wurden, um unter dem Radar der Nachweisbarkeit durchzuschlüpfen; bekannt für ihre tiefe Stimme, ihren männlichen Habitus und ihre gesundheitlichen Folgeprobleme.^{14,15} Die unablässige Werbung von Seiten der pharmazeutischen Grossindustrie zeigt ihre Wirkung: Die Anwendung von Testosteron und allgemein androgenen Substanzen liegt bei geschätzten 1% bis 5% global. In einer norwegischen Studie an Mittelschulen verwendeten 4% der SchülerInnen Androgene.¹⁶

Glauben Sie keine pseudo-wissenschaftlichen Behauptungen:

Prämenopausale Frauen haben nicht «dreimal so viel Testosteron wie Östrogen im Blut», sondern etwa dieselbe Menge: durchschnittlich 250 pmol/l bis 340 pmol/l Testosteron bei 200pmol/l bis 300pmol/l Estradiol (Haupt-Östrogen).¹⁷

Die Menopause beginnt nicht mit 40 Jahren, da beginnt das erste Mal das Wahrnehmen der Endlichkeit unseres Körpers. Die Menopause kommt in Mitteleuropa bei fast allen Frauen zwischen 50 und 55 Jahren mit dem Aufhören der Menstruation mit 52 Jahren. Wer vor 45 Jahren in die Menopause kommt, also keine Menstruationsblutung mehr hat, sollte sich eingehend medizinisch abklären und behandeln lassen. Die Menopause ist keine «hormonelle Unterversorgung»:

Nutzen- und Risiko-Einschätzung von transdermalen Hormontherapien, speziell Testosteron bei Frauen und Transgender-Personen

Dies sind exakt die Worte der pharmazeutischen Grossindustrie, die seit Jahrzehnten ihre Doping-Produkte verkaufen möchte, ganz speziell an die «Millionen von Frauen, die sich mit den Symptomen der Menopause quälen, dabei liessen sich diese einfach mit Testosteron therapieren», wie gegen Ende des Artikels ein namenloser, «führender Hormonspezialist» in einem «Paper» geschrieben haben soll. Wie heisst denn der nette Herr? Was hat er denn genau publiziert und wo?

Die Realität sieht auch hier leider ganz anders aus:

Das FDA (Food and Drug Administration der USA), die Endocrine Society (Ärztliche Vereinigung der Endokrinologie USA), die Internationale und die nordamerikanische Menopausen-Gesellschaft (Ärztliche Vereinigungen) raten deutlich von der Anwendung von Testosteron bei Frauen ab. Begründet wird dies folgendermassen:

1. Es gibt keine Daten zu den Langzeitriskien
2. Die Langzeitanwendungen bei Athletinnen, auch in so genannten Mikrodosen, führten zu massiven gesundheitlichen Problemen
3. Es gibt keinen nachweisbaren Nutzen für die Frauen mit einer einzigen möglichen Ausnahme: postmenopausale Frauen mit einer verminderten Libido, genannt Hypoactive Sexual Desire Disorder, können eventuell von Testosteron transkutan profitieren

Speziell sollte Testosteron nicht verschrieben werden bei Kinderwunsch, Sexualproblemen, kognitiven Problemen (Merkfähigkeit, Konzentration, Aufmerksamkeit), kardiovaskulären Problemen, Stoffwechsel-Problemen, zur Knochenstärkung oder zur generellen Lebensqualitätsverbesserung.^{18,19}

Warum nehmen diese Gesellschaften und Zulassungsbehörden so dezidiert Stellung? Könnte die ablehnende Haltung der Behörden und ärztlichen Vereinigungen dazu führen, dass eine Direktwerbung der pharmazeutischen Grossindustrie versucht wird, durch die Hintertür, über Betroffene und ihre positiven Berichte? Wie Professor Howard Brody in seinem lesenswerten Buch «Hooked» (Geangelt) schreibt, ist dies eine alte und häufig angewendete Taktik.²⁰

Wie können wir herausfinden, was stimmt?

Da wir in Zeiten von Lug und Trug, von riesigen finanziellen und politischen Interessen leben, ist es sehr schwierig geworden, sich ein Bild zu machen, wer warum was behauptet und als wahr darstellt. Wie kann Wissenschaft von Pseudo-Wissenschaft getrennt werden? Dafür habe ich einen **Vertrauens-Score** entwickelt, der auf der Homepage unter «Downloads» heruntergeladen werden kann.

Prinzipiell endet ein Werbeartikel meist mit direkten Aufforderungen oder Empfehlungen. Sollte dies der Fall sein, handelt es sich nicht um einen wissenschaftlichen Artikel. Typische Empfehlungen sind beispielsweise Aufforderungen zu mehr Abklärungen, mehr Produktanwendungen, mehr Überzeugungsarbeit bei den Betroffenen, aber auch das Darstellen von Unterversorgung mit einem gewissen Produkt, das Betonen von mangelnder Aufklärung über den Nutzen von gewissen Produkten etc. etc. All dies sind starke Hinweise für Industrie-Propaganda und hat nichts mit Wissenschaft zu tun.

Was sagen gesponserte AutorInnen zu Testosteron?

«Es wurden bei postmenopausalen Frauen unter Testosteron-Behandlung keine negativen Wirkungen gefunden» (Pfizer, Mithra).²⁶

«Es wurden positive Wirkungen auf das Allgemeinbefinden und die sexuelle Zufriedenheit gefunden ohne gefährliche Nebenwirkungen auf Brust und Gebärmutter Schleimhaut» (Besins HealthCare, Pfizer Australia, Que Oncology, Mayne Pharmaceuticals, Lawley Pharmaceuticals).²⁷

Nutzen- und Risiko-Einschätzung von transdermalen Hormontherapien, speziell Testosteron bei Frauen und Transgender-Personen

«Androgene sind wichtige Hormone für die Frau. Dennoch ist die Androgen-Therapie noch zu wenig erforscht und wird nicht ausreichend genutzt, obwohl sie bei der postmenopausalen hypoaktiven sexuellen Luststörung und dem urogenitalen Syndrom der Menopause Verbesserungen zeigt. Darüber hinaus haben regulatorische Bedenken in den meisten Ländern zu einer erheblichen Lücke bei den kommerziell verfügbaren Testosteronpräparaten geführt, die speziell für Frauen formuliert sind. Dies hat zu einer Off-Label-Verwendung von männlichen Präparaten und magistral rezeptierten Formulierungen geführt, die nicht ausreichend reguliert sind. Testosteron beeinflusst wahrscheinlich auch das Gehirn, die Brust, das Herz-Kreislauf-System und den Bewegungsapparat. Diese Wirkungen sind nicht gut erforscht, weshalb es schwierig ist, Patienten zu einer Testosterontherapie zu raten, wenn sie für diese Endpunkte eingesetzt wird. Letztendlich sind weitere Studien erforderlich, um diese Wirkungen zu erforschen, ein umfassenderes Bild der Risiken und Vorteile zu erhalten und die Entwicklung von Produkten speziell für Frauen zu fördern» (*Abbie, Ammag, Amgen, Apotex, Merck, Millendo, NovoNordisk, Sanofi, Sebela, Sermonix, Sprout, Symbiotec, Shinogi, Valeant etc., Anteilscheine an Sermonix*).²⁸

«Tierversuche mit Primaten haben bestätigt, dass die Zugabe von Testosteron zu Östrogen (Estradiol) die Proliferation der Brust hemmt und somit vor Brustkrebs schützt. Klinische Studien, in denen Frauen sowohl Östrogene als auch Testosterone erhielten, sind im Hinblick auf das Brustkrebsrisiko nicht schlüssig, und bis heute wurden die Auswirkungen von alleinigem Testosteron auf die Brust bei postmenopausalen Frauen nicht untersucht. Darüber hinaus haben viele epidemiologische Studien, die den Östrogenspiegel angemessen kontrolliert haben, ein geringeres oder kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei steigenden endogenen Testosteron-Konzentrationen gezeigt» (*Proctor&Gamble, BioSante, M&P Pharmaceuticals*).²⁹

«In den Studien wurden Frauen mit Herzkrankheiten und Brustkrebs ausgeschlossen. Es gibt keine verlässlichen Daten zur Langzeitanwendung von Testosteron bei Frauen» (*Besins HealthCare, Pfizer, Mayne Pharmaceuticals, Lawley Pharmaceuticals, Que Oncology*).¹⁹

Nicht gesponserte AutorInnen beschreiben folgende Probleme bei einer Langzeitanwendung von Testosteron:

Bei Männern kam es vermehrt zu venösen Thrombosen und einer Zunahme an arteriellen Plaques, also Vorstufen von Arteriosklerose. Das Risiko für die Entwicklung von Bluthochdruck stieg um 17%, von Prostatakrebs um 50% und einer Spinalkanalstenose um 200%.²¹

Es gab keine Verbesserung der kognitiven Leistung (Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit) und der Demenzentwicklung. Im Gegenteil nahm die weisse Hirnmasse im MRI ab und es kam zu einer Abnahme der kognitiven Leistung.²²

Emotionale Probleme traten gehäuft auf mit einer deutlichen Zunahme an hypomanischen und aggressiven Zuständen bei 16% der Testosteron-Anwender.²²

Es gab keine Verbesserung von allgemeiner Müdigkeit, keine Abnahme an Knochenbrüchen und keine Verbesserung des Langzeitzuckers.²¹

In einer retrospektiven Analyse lag die Gesamtsterblichkeit von Testosteron-Anwendern 3-mal höher als diejenige der Vergleichsgruppe. Als Hauptursachen wurden in der Autopsie Herz-Kreislauf-Probleme, Leberversagen und Krebs gefunden. Bei einigen wurde eine Hypertrophie mit Fibrose der linken Herzkammer diagnostiziert.²²

Bei Frauen ist die Langzeitanwendung von Testosteron mit Problemen in verschiedenen Organen verknüpft, speziell in der Leber, den Nieren, den Blutgefäßen und im Nervensystem. Aktivierte Androgen-Rezeptoren, auch durch reines Testosteron, führen zu einer Zunahme an Entzündungsreaktionen.

Nutzen- und Risiko-Einschätzung von transdermalen Hormontherapien, speziell Testosteron bei Frauen und Transgender-Personen

Bei der Leber beispielsweise wird dies folgendermassen beschrieben:

Über die Androgen-Rezeptoren kommt es zu einer Infiltration der Leber mit Entzündungszellen und zu einem ungebremsten Wachstum der Leberzellen, was zu gutartigen und bösartigen Tumoren führen kann. Die Entzündungszellen schütten vermehrt Cytokine, Interleukine (IL-1B) und weitere Entzündungsmediatoren (TNF-a, NF-kB) aus, die zu einer Zunahme an Kollagen-Ablagerung und zu einer Erhöhung des oxidativen Stresses führen (Abnahme von Glutathion, Dismutase und Katalase). Dies wiederum führt zu einer Störung und Degeneration von Mitochondrien mit Fehlfunktion und Absterben von Leberzellen. Typischerweise kommt es zu einer Gallenflussstörung mit Juckreiz, dunklem Urin, Müdigkeit und Gelbsucht, bei erhöhtem Bilirubin ohne Leberenzymerrhöhung. Bei Kurzzeit-Anwendung von Testosteron und Anabolika sind typischerweise gutartige Lebertumore beschrieben, bei langfristiger Anwendung über mehrere Jahre kommt es gehäuft zu Leberzellkrebs.¹⁶

Der Fettstoffwechsel reagiert bei Frauen und Männern ungünstig mit einer Abnahme an HDL-Cholesterin und einer Zunahme an Triglyceriden. Langzeitbeobachtungen bei postmenopausalen Frauen zeigten eine Zunahme an Herzkrankheiten (CVD) und Herzversagen.¹⁸ Bei mit Testosteron behandelten Frauen zur Transgender-Angleichung kam und kommt es zu einer deutlichen Zunahme an Herzinfarkten (mehr als 3-mal häufiger), tiefen Venenthrombosen und Tod.²³

Hormonabhängige Krebsarten wie Brustkrebs, Gebärmutterkrebs und Prostatakrebs zeigen eine Tendenz zu vermehrtem Auftreten.¹⁸ Diese komplexen Wirkungen auf die lokalen Hormonbalancen zwischen Östrogenen, Progesteronen und Testosteron können ausschliesslich durch Langzeitbeobachtungen erfasst werden, da Laboruntersuchungen und theoretische Überlegungen hier noch nie zuverlässig waren. Testosteron wird als immun-modulatorisch beschrieben, genauer als abwehrhemmend.²¹

Eine Zunahme an sexueller Lust und grösserer sexueller Zufriedenheit werden ausschliesslich in gesponserten Artikeln und Studien erwähnt. Bei nicht gesponserten Studien zeigt sich folgendes Bild: Körpereigenes Testosteron und DEHA nehmen zwischen etwa 30 und 55 Jahren ab, danach wieder zu. Frauen mit tiefem Testosteron sind häufiger übergewichtig, verwenden häufiger kombinierte hormonelle Verhütungsmittel oder perimenopausale Hormonmischungen (Östrogene und Progesterone) und frieren häufiger.²⁴ Es gibt keine Zusammenhänge zwischen Testosteron-Spiegeln und sexueller Zufriedenheit.^{18,24,25}

Die fehlende Verbesserung der sexuellen Zufriedenheit in klinischen Studien führte zur Nicht-Zulassung von verschiedenen Testosteron-Pflastern und Testosteron-Gels durch die FDA.¹⁸

Die Diagnose von tiefen Testosteron-Spiegeln und die Überwachung unter Behandlung sind unzuverlässig, da Testosteron nur eine Vorstufe von weiteren, aktiven Metaboliten ist, die speziell im Zielgewebe produziert werden und mit den Serum-Spiegeln nicht korrelieren.¹⁸ Zusätzlich sind Tagesschwankungen, Schwankungen im Menstruationszyklus, Schwankungen je nach Alter, Gewicht und grosse individuelle Unterschiede typisch, so dass das Festlegen eines «zu tiefen Bereiches» rein spekulativ ist.^{17,19}

Zusammenfassung

Da der menopausale Übergang meist von einer Zunahme an entzündlichen Erkrankungen und Krebswachstum begleitet wird, ist es unklug, diese Schwäche noch durch Zuführen einer entzündungs- und krebsfördernden Substanz wie Testosteron zu verstärken.

Nutzen- und Risiko-Einschätzung von transdermalen Hormontherapien, speziell Testosteron bei Frauen und Transgender-Personen

Literatur:

1. Writing Group for the Women's 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 J Am Med Assoc.* 2002;288(3):321-333. doi:10.1001/jama.288.3.321
2. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet.* 2003;362(9382):419-427. doi:10.1016/S0140-6736(03)14065-2
3. Shumaker SA. Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA.* 2004;291(24):2947. doi:10.1001/jama.291.24.2947
4. Scarabin-Carré V, Canonico M, Brailly-Tabard S, et al. High Level of Plasma Estradiol as a New Predictor of Ischemic Arterial Disease in Older Postmenopausal Women: The Three-City Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(3). doi:10.1161/JAHA.112.001388
5. Ono YJ, Hayashi M, Tanabe A, et al. Estradiol-mediated hepatocyte growth factor is involved in the implantation of endometriotic cells via the mesothelial-to-mesenchymal transition in the peritoneum. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 2015;308(11):E950-E959. doi:10.1152/ajpendo.00573.2014
6. Amtage F, Birnbaum D, Reinhard T, et al. Estrogen Intake and Copper Depositions: Implications for Alzheimer's Disease. *Case Rep Neurol.* 2014;6(2):181-187. doi:10.1159/000363688
7. Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *J Womens Health.* 2019;28(2):237-243. doi:10.1089/jwh.2018.6956
8. Davis R, Batur P, Thacker HL. Risks and Effectiveness of Compounded Bioidentical Hormone Therapy: A Case Series. *J Womens Health.* 2014;23(8):642-648. doi:10.1089/jwh.2014.4770
9. Fishman JR, Flatt MA, Settersten RA. Bioidentical hormones, menopausal women, and the lure of the "natural" in U.S. anti-aging medicine. *Soc Sci Med.* 2015;132:79-87. doi:10.1016/j.socscimed.2015.02.027
10. Iftikhar S, Shuster LT, Johnson RE, Jenkins SM, Wahner-Roedler DL. Use of Bioidentical Compounded Hormones for Menopausal Concerns: Cross-Sectional Survey in an Academic Menopause Center. *J Womens Health.* 2011;20(4):559-565. doi:10.1089/jwh.2009.1915
11. Pattimakiel L, Thacker HL. Bioidentical hormone therapy: Clarifying the misconceptions. *Cleve Clin J Med.* 2011;78(12):829-836. doi:10.3949/ccjm.78a.10114
12. Sood R, Shuster L, Smith R, Vincent A, Jatoi A. Counseling Postmenopausal Women about Bioidentical Hormones: Ten Discussion Points for Practicing Physicians. *J Am Board Fam Med.* 2011;24(2):202-210. doi:10.3122/jabfm.2011.02.100194
13. Huntley AL. Compounded or confused? Bioidentical hormones and menopausal health. *Menopause Int.* 2011;17(1):16-18. doi:10.1258/mi.2011.011009
14. Franke WW, Berendonk B. Hormonal doping and androgenization of athletes: a secret program of the German Democratic Republic government. *Clin Chem.* 1997;43(7):1262-1279.
15. Gurayah AA, Dullea A, Weber A, et al. Long vs Short Acting Testosterone Treatments: A Look at the Risks. *Urology.* 2023;172:5-12. doi:10.1016/j.urology.2022.11.016

Nutzen- und Risiko-Einschätzung von transdermalen Hormontherapien, speziell Testosteron bei Frauen und Transgender-Personen

16. Petrovic A, Vukadin S, Sikora R, et al. Anabolic androgenic steroid-induced liver injury: An update. *World J Gastroenterol.* 2022;28(26):3071-3080. doi:10.3748/wjg.v28.i26.3071
17. Skiba MA, Bell RJ, Islam RM, Handelsman DJ, Desai R, Davis SR. Androgens During the Reproductive Years: What Is Normal for Women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5382-5392. doi:10.1210/je.2019-01357
18. Vegunta S, Kling JM, Kapoor E. Androgen Therapy in Women. *J Womens Health.* 2020;29(1):57-64. doi:10.1089/jwh.2018.7494
19. Martínez-García A, Davis SR. Testosterone use in postmenopausal women. *Climacteric.* 2021;24(1):46-50. doi:10.1080/13697137.2020.1796961
20. Brody H. *Hooked.* Rowman & Littlefield Publishers Inc.; 2007.
21. Mohammadi-Shemirani P, Chong M, Pigeyre M, Morton RW, Gerstein HC, Paré G. Effects of lifelong testosterone exposure on health and disease using Mendelian randomization. *eLife.* 2020;9:e58914. doi:10.7554/eLife.58914
22. Ding JB, Ng MZ, Huang SS, Ding M, Hu K. Anabolic-Androgenic Steroid Misuse: Mechanisms, Patterns of Misuse, User Typology, and Adverse Effects. Rehrer NJ, ed. *J Sports Med.* 2021;2021:1-9. doi:10.1155/2021/7497346
23. Masumori N, Nakatsuka M. Cardiovascular Risk in Transgender People With Gender-Affirming Hormone Treatment. *Circ Rep.* 2023;5(4):105-113. doi:10.1253/circrep.CR-23-0021
24. Götmar A, Hammar M, Fredrikson M, et al. Symptoms in peri- and postmenopausal women in relation to testosterone concentrations: data from The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study. *Climacteric.* 2008;11(4):304-314. doi:10.1080/13697130802249769
25. Aziz A, Brännström M, Bergquist C, Silfverstolpe G. Perimenopausal androgen decline after oophorectomy does not influence sexuality or psychological well-being. *Fertil Steril.* 2005;83(4):1021-1028. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.12.008
26. Pinkerton JV, Blackman I, Conner EA, Kaunitz AM. Risks of Testosterone for Postmenopausal Women. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(1):139-150. doi:10.1016/j.ecl.2020.10.007
27. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):754-766. doi:10.1016/S2213-8587(19)30189-5
28. Marko KI, Simon JA. Androgen therapy for women after menopause. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(6):101592. doi:10.1016/j.beem.2021.101592
29. Shufelt CL, Braunstein GD. Safety of testosterone use in women. *Maturitas.* 2009;63(1):63-66. doi:10.1016/j.maturitas.2009.01.012