

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

DEY MS

*Konjugierte Östrogene: pharmakologische Aspekte zum Extrakt und den Einzelkomponenten*

*Journal für Menopause 2001; 8 (Sonderheft 1) (Ausgabe für Schweiz), 8-10*

*Journal für Menopause 2000; 7 (Sonderheft 1) (Ausgabe für Deutschland), 8-10*

**Homepage:**

**[www.kup.at/menopause](http://www.kup.at/menopause)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

**Erschaffen Sie sich Ihre  
ertragreiche grüne Oase in  
Ihrem Zuhause oder in Ihrer  
Praxis**

**Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# KONJUGIERTE ÖSTROGENE: PHARMAKOLOGISCHE ASPEKTE ZUM EXTRAKT UND DEN EINZELKOMPONENTEN

Obwohl Östrogene in den Vereinigten Staaten seit nahezu 60 Jahren auf dem Markt sind, bemühen sich die Wissenschaftler weiterhin, noch mehr über ihre Wirkung zu erfahren. In der Vergangenheit wurden Östrogene strikt für Reproduktionshormone gehalten. Inzwischen hat man jedoch erkannt, daß Östrogene nicht nur auf die Reproduktionsgewebe wirken, sondern auch auf die Knochen [1], das Gefäßsystem [2] und das Gehirn (sowohl auf vasomotorische Symptome [3] als auch, wie wiederholt berichtet wurde, auf die Prävention von Demenz [4, 5]). Außerdem tragen Östrogene zur Reduktion des Risikos einer Makuladegeneration bei [6]. Eine von der American Cancer Society durchgeführte Studie wies darauf hin, daß Östrogene überdies bei der Prävention des Kolonkarzinoms eine wichtige Rolle spielen [7]. Mit dem sich ändernden Bild von den Östrogenen ist eine der fundamentalsten Fragen zutage getreten: Wie kann ein Östrogen, das über einen einzelnen Östrogenrezeptor wirkt, eine derartige Vielzahl verschiedener Wirkungen aufweisen?

Premarin® ist eine natürliche Substanz, die ausschließlich aus dem Harn trächtiger Stuten stammt und 1942 erstmalig in den USA zugelassen wurde. Zu jener Zeit wurde angenommen, daß es hauptsächlich zwei Östrogene enthält, und zwar Östron und Equilin, zusammen mit einigen weiteren, seinerzeit nicht identifizierten Substanzen [8]. Aufgrund der verbesserten ana-

lytischen Technik ist inzwischen bekannt, daß Premarin weit komplexer ist, als ursprünglich angenommen wurde [9].

Kenntnisse über die Zusammensetzung von Premarin sind wichtig, weil nicht alle Östrogene gleich sind. Verschiedene Östrogene können in verschiedenen Geweben verschiedene Wirkungen entfalten, und zwei Östrogene können in einem Gewebe ähnlich wirken, in einem anderen jedoch sehr unterschiedlich [10]. Inzwischen ist bekannt, daß Östrogene eine breitgefächerte Reihe verschiedener Wirkungen ausüben. So kann ein Östrogen ein vollständiger Agonist sein, wie zum Beispiel 17- $\beta$ -Östradiol, oder ein vollständiger Antagonist, wie zum Beispiel die ICI-Verbindung [10]. Dazwischen gibt es noch die Östrogene mit gemischter Funktion, wie zum Beispiel Tamoxifen und Raloxifen, bei denen es sich in einigen Geweben um partielle Agonisten, in anderen hingegen um partielle Antagonisten handelt [11]. Wenn wir uns beispielsweise drei unterschiedliche Gewebe wie den Knochen, die Brust und den Uterus ansehen, dann sehen wir, daß 17- $\beta$ -Östradiol jedes dieser Gewebe stimuliert, während die ICI-Verbindung in keinem dieser Gewebe eine Wirkung hat [10]. So üben beispielsweise Tamoxifen und Raloxifen im Knochen eine stimulierende Wirkung aus, stimulieren den Uterus jedoch geringgradiger. Im Falle der Brust hat es den Anschein, daß beide Substanzen als Antagonisten wirken [10]. Es ist bekannt, daß viele der Premarin-Komponenten in die gemischte Funktionsgruppe fallen [12].

Mit unserem zunehmenden Verständnis von der Östrogenwirkung haben sich drei grundlegende Ansichten überholt, nämlich erstens, daß die biologische Aktivität eines Östrogenrezeptorliganden direkt proportional zu seiner Bindungsaffinität zum Rezeptor ist; zweitens, daß alle Östrogene in funktioneller Hinsicht gleich sind und wenn sie auf ihre Rezeptorbindungsaffinität bereinigt werden, nicht unterscheidbar sind; drittens, daß der Östrogenrezeptor in einem Vakuum operiert.

Anhand von Studien wurde nunmehr gezeigt, daß die Substanzen mit unterschiedlichen Affinitäten an den humanen Östrogenrezeptor binden, und diese wenig oder keine Relevanz für ihre Fähigkeit hat, ein Gen zu aktivieren oder *in vivo* klinische Wirkungen hervorzurufen. So nimmt zum Beispiel Delta-8,9-dehydroöstron hinsichtlich seiner Bindungsfähigkeit an den humanen Östrogenrezeptor von 10 die neunte Stelle ein. Aufgrund einer derartig geringen relativen Bindungsaffinität würde man voraussagen, daß Delta-8,9-dehydroöstron im großen und ganzen ein schwaches oder unwirksames Östrogen ist. Wenn Delta-8,9 jedoch auf seine Rolle beim „Turn-on“ eines Gens untersucht wird, stellt sich heraus, daß es in Wirklichkeit ein sehr potentes Östrogen ist, das neben 17- $\beta$ -Östradiol oder Östron an zweiter oder dritter Stelle einzureihen ist.

Im Rahmen einer klinischen Studie wurde die hohe Potenz von Delta-8,9 bestätigt [13, 14]: Bei 30 postmenopausalen Frauen wurde Delta-8,9 mit Östronsulfat

\* In Deutschland als Presomen® und Climopax® verfügbar.

bzw. mit einer Kombination aus Östronsulfat und Delta-8,9 verglichen. Delta-8,9 wurde für eine Dauer von 12 Wochen in einer Tagesdosis von 0,125 mg verabreicht. Östronsulfat wurde ebenfalls über 12 Wochen gegeben, jedoch in einer Dosis von täglich 1,25 mg. In der dritten Gruppe erfolgte die gemeinsame Gabe von Delta-8,9 und Östronsulfat in einer Tagesdosis von 0,125 mg bzw. 1,25 mg.

Untersucht wurden mehrere klinische Endpunkte, bei denen sich Delta-8,9 in allen Fällen als ein sehr potentes und wirksames Östrogen erwies. Es war genauso wirksam wie die um das 10fache höheren Östronsulfat-Dosen bei der Reduktion urinärer n-Telopeptide (ein wichtiger Marker der Knochenresorption), bei der Reduktion der Anzahl und des Schweregrades vasomotorischer Symptome und bei der Senkung von FSH und LH. Im Vergleich zu den von Delta-8,9-dehydroöstron und Östron auf FSH und LH ausgeübten ähnlichen Wirkungen wiesen sie sehr unterschiedliche Effekte auf das Serumprolaktin auf. Bei Verabreichung an Ratten wurde gezeigt, daß die Serumprolaktinspiegel unter 20 oder 100 µg Östron pro Tag anstiegen. Wenn Ratten hingegen die gleichen Delta-8,9-dehydroöstron-Dosen erhielten, hatte diese keinen Einfluß auf das Serumprolaktin. Die Tatsache, daß Östronsulfat und Delta-8,9-dehydroöstron in klinischen Studien nahezu identische Wirkungen auf FSH und LH, bei Ratten jedoch sehr unterschiedliche Effekte auf das Serumprolaktin ausübten – wobei es sich bei allen drei Substanzen um Hypophysenhormone handelt –, deutet darauf hin, daß diese Wirkungen nicht

nur gewebespezifisch, sondern in der Tat auch zellspezifisch sind.

Fragen, wie unterschiedliche Östrogene über den gleichen Östrogenrezeptor wirken und in einem Gewebe ähnliche und in anderen unterschiedliche Wirkungen herbeiführen können, lassen sich zumindest teilweise anhand von drei vor kurzem gemachten Entdeckungen erklären, bei denen es sich um wichtige Durchbrüche in unserem Verständnis der Mechanismen der Östrogenwirkung handelt. Zuerst machten Jan-Ake Gustafsson und seine Mitarbeiter am Karolinska-Institut 1995 die Entdeckung, daß es einen zweiten Östrogenrezeptor gibt, nämlich den Östrogenrezeptor beta (ER beta) [15]. Inzwischen wurden mehrere Gewebe untersucht, mit dem Ergebnis, daß sie entweder den Östrogenrezeptor alpha (ER alpha) oder ER beta oder ER alpha und ER beta enthalten. Der Uterus enthält zum Beispiel hauptsächlich ER alpha, während das Ovar sowohl ER alpha als auch ER beta enthält, obwohl sie in verschiedenen Zelltypen lokalisiert sind. In der Hirnanhangsdrüse werden sowohl ER alpha als auch ER beta exprimiert, der ER beta scheint jedoch zu überwiegen, wodurch sich möglicherweise der Unterschied erklären lassen könnte, der zwischen Delta-8,9-dehydroöstron und Östron bezüglich ihrer Wirkung auf FSH, LH und Prolaktin festgestellt wurde.

Die zweite wichtige Entdeckung gelang David Clemm [16] an der Duke University. Clemm wies nach, daß im Gegensatz zum früheren Konzept in bezug auf einen aktivierten Östrogenrezeptor, der entweder „angeschaltet“

oder „angeschaltet“ sein kann, der Östrogenrezeptor sich in eine „Form“ bringen ließ, die entweder partiell „an“ oder partiell „aus“ war. Folglich bringen unterschiedliche Östrogene den Östrogenrezeptor in verschiedene „Formen“, die sie befähigen, abhängig vom Gewebe, entweder als partielle Agonisten oder als partielle Antagonisten zu fungieren.

Die dritte Entdeckung wurde von Sergio Onate in Baylor [17] gemacht. Onate entdeckte das Vorliegen von Coaktivator- oder Corepressor-Proteinen, welche dazu in der Lage sind, die verschiedenen Formen des Östrogenrezeptor-Ligandenkomplexes zu erkennen und die „Down-stream-Message“ zu erleichtern, sobald der aktivierte Östrogenrezeptor-Komplex an DNA bindet. Folglich werden in verschiedenen Geweben spezifische Coaktivator-Proteine exprimiert, welche die verschiedenen Formen des Östrogenrezeptors erkennen und daher zu einer „Down-stream“-Genexpression führen. Das erklärt zumindest teilweise, wie Östrogene, die über den gleichen Rezeptor wirken, verschiedene Rezeptor-„Formen“ induzieren können, die wiederum in unterschiedlichen biologischen Wirkungen resultieren.

#### Literatur:

1. Reginster JY, Christiansen C, Dequinze B, et al. Effects of transdermal 17 β-estradiol and oral conjugated equine estrogens on biochemical parameters of bone resorption in natural menopause. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 13–6.
2. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF, Collins P, Whitehead MI. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: nonlipid effects. *Drugs* 1994; 47: 35–41.

3. Johnson SR. Menopause and hormone replacement therapy. *Med Clin North Am* 1998; 82: 297–320.

4. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997; 48: 1517–21.

5. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2213–7.

6. Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1701–8.

7. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in the prospective cohort of postmenopausal women. *J Nat Cancer Inst* 1995; 87: 517–23.

8. Woodcock, J. Memorandum: approvability of a synthetic generic version of Premarin. FDA Center for Drug Evaluation & Research Web site. May 5, 1997. Available at: <http://www.fda.gov/cder/news/celetterjw.htm>. Accessed December 3, 1997.

9. Klein R. The composition of Premarin. *Int J Fertil* 1998; 43: 223.

10. Grese TA, Dodge JA. Selective estrogen receptor modulators (SERMs). *Curr Pharm Design* 1998; 4: 71–92.

11. Paech K, Webb P, Kuiper GG, et al. Differential ligand activation of equilin sulfate in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1998; 49: 234–8.

12. Dodge JA. International Congress of Endocrinology San Francisco 1996; 249 (abstract).

13. Data on file. Wyeth Ayerst Laboratories/Ligand Pharmaceuticals.

14. Baracat E, Haider M, Lopez FJ, Pickar J, Dey M, Negro-Vilar A. Estrogen

activity and novel tissue selectivity of delta 8,9-dehydroestrone sulfate in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2020–7.

15. Kuiper GGJM, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson J-A. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5925–30.

16. McDonnell DP, Clemm DL, Hermann T, Goldman ME, Pike JW. Analysis of

estrogen receptor function in vitro reveals three distinct classes of antiestrogens. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 659–69.

17. Onate SA, Tsai SY, Tsai J-J, O'Malley BW. Sequence and characterization of a coactivator for the steroid hormone receptor superfamily. *Science* 1995; 270: 1354–7.



**Michael S. Dey, Ph.D.**

*Dr. Dey schloß 1973 sein Studium der Biologie und Chemie ab, erwarb 1980 ein Master's Degree in Pharmakologie und Toxikologie und promovierte 1984 zum Doktor der Pharmakologie und Toxikologie.*

*1984 trat er bei Wyeth-Ayerst Research & Development als Gruppenleiter in Pharmaceutical Sciences ein. Er wurde 1988 zum Unternehmensbereichsleiter befördert und war für bioanalytische, biopharmazeutische und pharmakokinetische Untersuchungen verantwortlich.*

*Im Jahr 1993 wurde er zum Vice President, General Manager von ESI Pharma, Inc. befördert. Dr. Dey wurde mit dem Erwerb von American Cyanamid und Lederle Standard Products 1995 zum Präsident von ESI Lederle Inc. ernannt.*

*Als Präsident von ESI Lederle gehören zu Dr. Deys Verantwortungsbereich die Führung eines der größten Generika-Unternehmen in den USA mit mehr als 110 Mitarbeitern in Forschung und Entwicklung und 90 weiteren in Marketing und Vertrieb. ESI Lederle bietet sowohl orale als auch injizierbare Produkte an, zu denen u. a. Tubex®, das vorgefüllte Spritzen-Abgabesystem gehört.*

**Korrespondenzadresse:**

*Michael S. Dey, Ph.D.  
Wyeth-Ayerst Global Pharmaceuticals,  
USA, PA 19087 St, Davis, 555 E. Lancaster Avenue*

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)