1

Arbeitsgemeinschaft für biologische Medizin
gegründet 1982

Human-identische Hormone

Die Rimkus®Studie

PROTOKOLL des
1. zoom-MEETINGS der Studienärzte am
12.12.2020

2

2

Teilnehmerliste

Samstag 12.12. 2020 von 11 Uhr bis 12.30 Uhr

(Reihenfolge des Eintritts in den Warteraum des zoom meetings)

- Volker und Barbara Rimkus
- Maryam Bredemeier
- Ilona Kudlich
- Gunda Harisch
- Adrienne Krüger
- Bärbel Hamme
- Bernhard Schweiger
- Susanne Liedtke
- Petra Algenstedt
- Wolfgang Koß
- Thomas und Birte Beck

(Harry König, Libuse Chytra, Sibylle Letkeman und Lisa Renners-Pässler fehlten entschuldigt)

3

Überlegungen zur Rimkus®Studie

Wie können wir die Studie intelligent organisieren?

- Geringe Mittel, kein Pharmasponsoring

=> VEREINFACHUNG DER ABLÄUFE

- Zusammenarbeit mit Universität Hamburg/Endokrinologische Ambulanz (Leitung PD Dr. Petra Algenstedt)
- EIN Labor, Reduzierung systemischer Fehler, Verhandlung günstigerer Laborleistungen
- Prüfung der Möglichkeit der direkten Datenübertragung von Labor zur Eingabemaske der Studie (Vermeidung von Eingabefehlern)
- Prüfung von Plausibilität und Einhaltung der Ein- und Ausschlußkriterien?
- EINE Apotheke: Reduzierung systemischer Fehler, 50% günstigere Kapseln für Studie
- Externalisierung der Statistik
- Datenerfassung über Eingabemaske

4

Woher kommen die Mittel? Persönlicher Einsatz der teilnehmenden Ärzte und externes Sponsoring

Prof. Dr. med. Olaf Kuhnke! (Ehem. Stiftungsvorstand):
Sachkostenzuschuß einer Schweizer Stiftung! **Grosser Dank!**

Weiteres Sponsoring wie zB crowdfunding (Fr. Dr. med. Ilona Kudlich) wird geprüft und ist jederzeit herzlich willkommen!

Wenn erfolgreich => zweite Studie!

5

Erfahrung => Arbeitshypothese => Messwerte?

INTERVENTION:

Gabe von natürlichen human-identischen mikronisierten in Lipid suspendierten Hormonen in individueller Dosis (=RimkusTherapie);

ARBEITSHYPOTHESEN:

- Intervention füllt einen Hormonmangel wieder auf und führt zu Anstieg von Progesteron-Spiegel, Östradiol-Spiegel und Vitamin D3 25OH (?), Abfall von FSH

  => MESSUNG: Östradiol, Progesteron und FSH

- Intervention führt zu subjektiv mehr Wohlbefinden, zu besserer Gesundheit

  => MESSUNG: Befindlichkeits-Verbesserung, Fragebogen „Menopause Rating Scale“ - MRS (etablierter Fragebogen für Menopause, vielfach geprüft)

- Intervention führt zu Verbesserung von Leistungsfähigkeit, zellulärer Resilienz, „Energie“

  => MESSUNG: ATP Spiegel intrazellulär (mitochondriale Aktivität)

6

7

Studienärzte müssen sich selber über neueste Studien informieren!

Übliche HET mit Synthetika: große Gesundheitsrisiken!

- August 2019 LANCET: HET erhöht Brustkrebsrisiko früher und länger als bisher vermutet

(Siehe dazu bereits veröffentlichte Stellungnahme (Beck, Thomas) in *gyne* Juni-Ausgabe 2020 => www.hormon-netzwerk.de)

- Oktober 2020 BMJ: HET erhöht Brustkrebsrisiko

Vinogradova, Yana et al: Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases, BMJ 2020; 371: m 3873

13.12.2020 Dr. Dr. Thomas Beck: Die Rimkus® Studie 8

8

Studien, die Überlegenheit von human-identischen Hormonen zeigen (Auswahl)

- Holtdorf: Bio-identische Hormone haben weniger Risiken (auch bzgl Brustkrebs und Herzkreislauferkrankungen) und sind effizienter als Ihre synthetischen bzgl vom Tier stammenden Alternativen (Konjugierte Equine Estrogene: CEE)

Holtorf, Kent. "The bioidentical hormone debate: are bioidentical hormones (estradiol, estriol, and progesterone) safer or more efficacious than commonly used synthetic versions in hormone replacement therapy?" Postgraduate medicine 121.1 (2009): 73-85.

- **E3N Study Group**: Risiko für pre-menopausalen (!) Brustkrebs sinkt mit steigender Konzentration von NATÜRLICHEM Progesteron => optimaler Progesteronspiegel oberhalb 14 ng/ml

Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Peris C, Berrino F: „Progestins and progesterone in hormone replacemant therapy and the risk of breast cancer“ J Steroid Biochem Mol Biol, 2005 Jul, 96 (2) : 95-108:

9

10

Was wollen wir in der Studie zeigen?

- Beobachtung der Veränderung zentraler Parameter unter Intervention: Gabe von natürlichen human-identischen Hormonen
- Welche Parameter sind für uns zentral/üblich?
- Welche Parameter können wir mit geringem Aufwand beobachten?
- Wie ist die Qualität der Aussage?
- Wie belastbar ist die Aussage?

Arbeitshypothese

Durch die Intervention (Gabe von human-identischen mikronisierten Hormonen) bessert sich (steigt an):

- Östradiol
- Progesteron
- (Vitamin D3)
- ATP (intrazelluläres ATP als Parameter für zelluläre „Energie“)
- Menopause Rating Scale MRS (Messung der Befindlichkeit)

Durch die Intervention (s.o.) sinkt:

- FSH

Ergebnisse Vorstudie

Erste statistisch-überschlägige Auswertung von ungeordneten und ungefilterten Rohdaten zeigt auf Intervention (Gabe mikronisierter bio-identischer Hormone):

- **Intrazelluläres ATP** steigt an
- Veränderungen der **Progesteron**-Spiegel in Bezug auf die Gabe der human-identischen Hormone ist klar und leicht nachvollziehbar
- Bei **Östrogen**: enorme Schwankungen => es wäre eine unglaublich hohe Zahl von 50.000 bis 75.000 Probanden nötig!

WARUM?

WARUM Probleme mit Östradiol?

Erste Rohdaten:

Ungezielte Erfassung von Hormonspiegel von Frauen in jeglicher Hormonphase:

- **post-menopausal** **<= Zielgruppe für diese Studie!**
- prae-menopausal
- peri-menopausal
- fruchtbare Jahre

=> Unterschiedlichste Ausgangssituationen, unterschiedlichste Östradiol-Spiegel

Welche Aussage machen wir also mit solchen Rohdaten zur Dosis – Wirkbeziehung bzgl Hormonsubstitution?

=> Definition klarer Kriterien!

Parameter der Studie

1. Einschluß- und Ausschluss-Kriterien
2. Zielparameter (primäre und sekundäre)
3. Zu prüfende Intervention: (Was machen wir und was soll dabei herauskommen?) **Gabe mikronisierter, human-identischer Hormone in feststehender Erst-Dosierung zur Substitution eines Hormonmangels**
4. Nullprobe?
5. Weitere Parameter/weitere Ergebnisse?
6. Ethik-Kommission, Statistik?
7. Ablauf, Literatur und Veröffentlichung?
8. Benefit (Vorteil) für Patienten

15

1. Einschluß- und Ausschlußkriterien

Einschlußkriterien

- Post-menopausale Frauen
- Letzte Blutung liegt mindestens 12 Monate zurück
- Alter ab 46/47 Jahre

LABORKRITERIEN

- FSH mindestens 40
- Östradiol unter 25 pg/ml
- Progesteron unter 1 ng/ml

Ausschlußkriterien

- Brust-Krebserkrankung
- Hormon-Vorbehandlung in den letzten 6 Monaten: synthetische Hormone (Hormon-Derivate), konjugierte oder bioidentische oder Phyto-Hormone
- Alter über 65 Jahre

16

2. Zielparameter

(Bestimmung aller Studienparameter im gleichen Labor – Versendung der Abnahmegefäße über Labor/PD Dr. Petra Algenstedt)

Primäre Zielparameter

- Östradiol
- Progesteron
- FSH

Sekundäre Zielparameter

- ATP intrazellulär
- Menopause Rating Scale MRS
- Vitamin D3 (25 OH)

- Messung bei Beginn der Therapie (= Zeitpunkt „0“)
- Messung nach 3 Monaten (0 + 3)
- Eventuell nach 6 Monaten (0 + 6)

17

3. Zu prüfende Intervention:

Substitution eines nachgewiesenen Hormonmangels mit human-identischen mikronisierten Hormonen in öliger Suspension in feststehender Erst-Dosierung (s.u.)

Herstellung aller Kapseln für Studie durch dieselbe Studien-Apotheke

1. Unbehandelte Patientin: **Messung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (Zeitpunkt 0)** und **Intervention:**
   - **Gabe von 60 mg Progesteron und 0,5 mg Östradiol (und 2500 IE Cholecalziferol?)**
2. **Messung nach 3 Monaten (Zeitpunkt 0 plus 3)**

Hormone: mikronisiert, human-identisch in öliger Suspension mit 0,05 mg Kupferglukonat und 35 mg Zinkglukonat (plus Cholecalziferol ?)

Möglicherweise **Zweitverordnung** nach 3 Monaten (es ist noch offen, ob es eine weitere Messung nach 6 Monaten mit der höheren Dosis geben wird): **75 mg Progesteron und 0,65 mg Östradiol)**

Dass diese Dosierung dann möglicherweise nicht für jede Patientin passt, müssen wir ggf. in Kauf nehmen und solche Patientinnen dann ggf. nachträglich wieder von der Studie ausschliessen. Aber eine fixe Dosierung ist für eine Dosis-Wirkspiegel-Zuordnung wohl notwendig.)

18

4. Nullprobe, Vergleichskollektiv
(noch nicht abschliessend geklärt!)

- Die klassische Nullprobe oder „placebo“ wäre die Gabe von Kapseln OHNE Hormone
- Ethisch problematisch, das kein passendes klinisches Studien-setting mit kostenloser Therapie, sondern Patient zahlt für Hormontherapie
- Mögliche ALTERNATIVE: Gabe von synthetischen Hormonen im Rahmen einer üblichen HET beim Gynäkologen mit Bestimmung der gleichen Parameter als Vergleichskollektiv
- Für Nullprobe würden wenige Fälle (20-30) genügen

5. In DIESER Studie KEINE weiteren Parameter

Welche weiteren Parameter wären wünschenswert?

- Veränderung Stoffwechsel (Lipidprofil, Zuckerstoffwechsel)
- Veränderung/ Verbesserung Immunsystem, andere…
- Weitere Parameter => Problem: Datenerhebung und Auswertung
- Sofern später eine große Studie nachfolgt, können wir immer noch weitere Parameter bestimmen

JETZT: „Keep it plain and simple“

Mögliche spätere Anschlußstudien/Projekte

- Finanzierung?
- Transdermale Applikation vs orale Applikation
- Neuentstehung von MammaKarzinomen unter Einnahme von human-identischen Hormonen vs synthetische HormonDerivate
- Prüfung weiterer Parameter (Stoffwechsel, Immunsystem…)
- Aufbau eines Registers – Datenbank
- Entwicklung einer Eingabemaske für Rimkus-Ärzte mit automatischer Labordatenübernahme und Therapieempfehlung

13.12.2020 Dr. Dr. Thomas Beck: Die Rimkus® Studie 21

21

22

6. Ethik-Kommission, Statistik, Zahl der Probandinnen (Studienteilnehmerinnen)

Studie in Zusammenarbeit mit dem UKE der Universität Hamburg, endokrinologische Ambulanz, Leiterin PD Dr. Petra Algenstedt (Studienleitung zusammen mit Thomas Beck), dort Ethik-Kommission

Statistik durch externes Statistikinstitut, stellt für teilnehmende Ärzte eine individuelle Eingabemaske im Internet zur Verfügung und führt die statistische Auswertung durch

Anzahl der notwendigen Teilnehmerinnen nach Erfordernissen der Statistik, wir gehen aktuell von 100 Probandinnen aus

7. Ablauf, Literatur und Veröffentlichung

- Vorarbeit ist gemacht, erstes zoom-Meeting der Studienärzte hat stattgefunden (12.12.2020)
- **ATP Kosten** werden ersetzt, wenn alle Parameter komplett vorliegen (Messwerte und MRS Fragebogen; für Kostenersatz ist vorherige Vereinbarung erforderlich, bzw. direkte Rechnungsstellung für ATP an Hormon-Netzwerk, Kosten für die üblichen 4 Hormonparameter tragen Patienten selber, wie sonst auch)
- Pro teilnehmender Kollege/Kollegin: 5-10 Patientinnen, Kriterium für Zahl der Probanden: statistische Notwendigkeit
- Eingabe der Messergebnisse in Studien-Maske im Internet, Möglichkeit der direkten Datenübertragung von Labor in Eingabe-Maske wird geprüft (PD Algenstedt)
- **Kosten für Hormonkapseln** für Studienteilnehmerinnen um 50 % **reduziert!**
- Ergebnisse der Rimkus®Studie sollen in medizinischer Fachzeitschrift veröffentlicht werden

8. Benefit für Patienten
- Mitwirkung an Studie
- Beitrag zur Verbreitung der Methode
- Info für Patient: ATP - ohne Kosten!
- Um 50% günstigere Hormonkapseln im Rahmen der Studie!
Ziel: Etablierung der Therapie mit individuell dosierten human-identischen Hormonen
13.12.2020
Dr. Dr. Thomas Beck: Die Rimkus® Studie
25

25

HORMON - NETZWERK:
Dank an alle teilnehmenden Kollegen
und Kolleginnen
und an alle Patientinnen!
13.12.2020
Dr. Dr. Thomas Beck: Die Rimkus® Studie
26

26