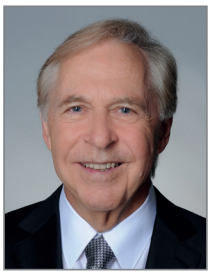
Wissenschaftlicher Fortschritt oder Etikettenschwindel?

Bioidente Hormone in der Menopausetherapie

„Hormone für die Wechseljahre sind zu riskant“, so sorgen sich Ärzte und Patientinnen seit Publikation der WHI(„Women’s Health Initiative“)-Studien und verzichten oft auf die Verschreibung ebensolcher. Ist das heute, 14 Jahre später, noch gerechtfertigt oder bieten bioidente Hormone einen risikoarmen Ausweg?



A. Römmler, München

Menopausesyndrom und konventionelle MHT

Das Menopausesyndrom ist durch ovarielle Ausfallserscheinungen charakterisiert, die sich psychisch und somatisch auswirken können. Neben Maßnahmen in Bezug auf die Lebensführung rücken zur Behandlung dieser Beschwerden auch hormonelle Interventionen in den Blickpunkt. Hierbei gilt die menopausale Hormontherapie (MHT, früher HRT) als effektive Maßnahme gegen klimakterische und einige urogenitale Beschwerden. Sie hat darüber hinaus zumindest gewisse kardioprotektive Wirkungen (vor dem 60. Lebensjahr) sowie osteo- und dermaprotektive Effekte.[1] Die konventionelle Vorgehensweise ist eine orale MHT. Der Einsatz von oralen Östrogenen ist jedoch mit einem Anstieg der Häufigkeit von venösenThromboembolien, Gallenblasenerkrankungen und wohl auch Schlaganfall verbunden.[2, 3] Zum Schutz des Endometriums wird ein Progestagen ergänzt, manche dieser „synthetischen“ Gestagene sind aber mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert. Somit sind für die konventionelle orale MHT neben Nutzeffekten auch nennenswerte Risiken belegt, die weltweit zu einer starken Reduktion der Verschreibungen beigetragen haben.

KeyPoints

- Eine risikoarme menopausale Hormontherapie (MHT) ist heute durch bioidenten bzw. physiologischen Hormonersatz möglich.
- Hierbei sind spezielle Kriterien zu beachten, wie
  - humanphysiologische Hormone in pharmazeutischer Qualität (17β-Estradiol, mikronisiertes Progesteron),
  - eine für jedes Hormon speziell geeignete Darreichung (Estradiol transdermal; Progesteron oral; teilweise abhängig vom Behandlungsziel) sowie
  - niedrige physiologische Wirkspiegel mit gewünschter Effektivität (Estradiol wie zu einer frühen Follikelphase; Progesteron mittluteal, 24-tägig und mehr).
- Diese Kriterien gelten für Frauen mit und ohne Uterus gleichermaßen zur Therapie und Prävention eines menopausalen Syndroms.

Wege zur risikoarmen MHT

Individuelle Selektion, Einschränkung der Indikation

Ein Weg aus diesem Nutzen-Risiko-Dilemma wird durch strenge Individualisierung einer MHT beschritten, d.h. durch eine Beschränkung auf wenige, nicht risikobehaftete Personen. Dazu gehört der Ausschluss relevanter Komorbiditäten und Risiken in Bezug auf die Lebensführung, ein fortgeschrittenes Lebensalter (über 60 Jahre) und die Bevorzugung einer kurzfristigen Monotherapie mit Östrogenen.

Methodische Varianten, bioidente Hormone

Eine andere Alternative wird in methodischen Veränderungen der konventionellen MHT gesehen. Im Vordergrund steht der Einsatz „bioidenter“ Hormone, verbunden mit einer geeigneten Dosierung und Darreichung,[4–7] d.h. einer niedrig dosierten transdermalen Östrogengabe und der Ergänzung mit physiologischem Progesteron oral.

Definition und Konzept der „bioidenten“ Hormone

Als Synonyme für „bioidente Hormone“ werden auch Begriffe wie bioäquivalente, bioidentische, körperidentische, naturidentische, art-

gerechte bzw. natürliche Hormone verwendet. Es handelt sich um Wirkstoffe, welche mit den Hormonen, die der Körper selbst herstellt, strukturell und funktionell identisch sind, also um 1:1-Kopien im Gegensatz zu strukturell abweichenden Hormonderivaten (modifiziert nach PharmaWiki 2015). Hierbei ist die Herstellungsart aber unerheblich: Sie können von Stoffen biologischer Herkunft abgeleitet sein, meist werden sie aber (halb-)synthetisch hergestellt, z.B. aus der Yamswurzel (Diosgenin).

Bioidente Hormone werden oft im Vergleich mit Pharmaderivaten als „natürlicher" im Sinne von „gesünder", als auch „nebenwirkungsärmer" sowie als mit „besseren Eigenschaften versehen" charakterisiert. Solche Bewertungen sind nicht immer stichhaltig[8] und darüber hinaus unpräzise, da sie auch von der klinischen Fragestellung und dem Behandlungsziel abhängen. Ferner wird kritisch eingewandt, dass Hormone über Rezeptoren wirken und es daher unerheblich sei, ob es sich um Hormonderivate oder sogenannte körpereigene Hormone handle, d.h., dass letztere Charakterisierung eher ein „Etikettenschwindel" sei. Beim Konzept „bioidente Hormone" sind also neben dem Substanzaspekt noch weitere Kriterien zu präzisieren.

Kriterien einer risikoarmen MHT mit bioidenten Hormonen

Physiologische Hormone

Im Gegensatz zu pflanzlichen und tierischen Hormonen – die ebenso „natürlich" sind – werden bei der bioidenten MHT stets „humanphysiologische" Substanzen verwendet, was zur Präzisierung beiträgt (Tab. 1).

Das bedeutet konkret, dass gegenüber Ethinylestradiol (vorwiegend in Kontrazeptiva) oder konjugierten Östrogenen (CEE, vorwiegend aus dem Harn trächtiger Stuten) nun humanes 17β-Estradiol bevorzugt und statt synthetischer Gestagenderivate nun humanes, d.h. physiologisches Progesteron eingesetzt wird, jeweils in pharmazeutischer Qualität.

Kriterien einer „bioidenten" Menopausetherapie
Methodisch • Einsatz humanphysiologischer Hormone (pharmazeutische Qualität); z.B. 17β-Estradiol, Progesteron • Wirkspiegel im niedrigen physiologischen Bereich (Effektivität erforderlich, risikoarme Metabolite) • Hormonbezogene geeignete Darreichung (abhängig von klinischer Fragestellung; zur MHT: Estradiol transdermal, mikronisiertes Progesteron oral)
Individuell • Berücksichtigung persönlicher Risiken (auch ohne MHT risikobehaftet; z.B. Genetik/Biochemie, Lebensführung, Morbiditäten, Zeitfenster zwischen MHT und Menopause)

Tab. 1

Effektive Wirkspiegel im niedrigen physiologischen Bereich

Ferner ist eine niedrige, aber effektive Dosis zu wählen, die auch Organbelastungen (z.B. hepatisch, endothelial) und wichtige Metabolite (nützlich oder bedenklich) berücksichtigt.

Unter gesundheitsrelevanten Aspekten können für Estradiol die niedrigen Blutspiegel einer frühen Follikelphase als effektiv bezeichnet werden, die hohen Blutspiegel zur Zyklusmitte dienen vorwiegend der Reproduktion. Dagegen sollten beim Progesteron ausreichend lang mittluteale Tagesspiegel erreicht werden, um einen effektiven Schutz des Endometriums zu gewährleisten. Bei einer anfangs 12- bis 14-tägigen Progesterongabe sind Tagesdosen von 200mg oral, bei einer kontinuierlichen Gabe von 24 und mehr Tagen 100mg/Tag schon lange als ausreichend beschrieben worden.[3]

Geeignete Darreichung für jedes Hormon extra

Um das Ziel niedriger Wirkspiegel und adäquater Metabolite zu erreichen, ist eine geeignete Darreichung zu wählen. So reduziert eine transdermale Östrogengabe (Pflaster, Gel, Creme) den hepatischen First-Pass-Effekt im Vergleich zu einer oralen MHT erheblich, was eine niedrige Östrogendosis ermöglicht und so zu einer geringeren hepatischen Organbelastung mit reduzierten biochemischen und klinischen Nebenwirkungen führt.[2, 3]

Die Wahl der Darreichung kann auch von der klinischen Fragestellung abhängen. So wird bei der Menopausetherapie das Progesteron möglichst oral zugeführt, wodurch es hepatisch nennenswert zu Allopregnanolonen metabolisiert werden kann. Dies wird wegen deren beruhigender und angstlösender GABA-A-Effekte als „nützlich" in dieser Lebensphase angesehen. Dagegen ist in der Reproduktionsmedizin eine vaginale Darreichung zu bevorzugen, um den uterinen First-Pass-Effekt mit hoher Anreicherung des Progesterons im Endometrium zu nutzen.[2] Da Progesteron in kristalliner Form intestinal wenig resorbiert wird, verwendet man stets mikronisiertes Progesteron, wobei es auf die Partikelgröße ankommt. Eine transdermale Darreichung von Progesteron kann messbare Blutspiegel von 1,5–3,5ng/ml bewirken, was jedoch für viele gewünschte klinische Effekte nicht ausreichend erscheint, vor allem aber für den Schutz des Endometriums nicht als effektiv belegt ist.[9, 10] Daher wird diese Anwendungsart eher ergänzend oder lokal bei ästhetisch-kosmetischen Fragestellungen zum Einsatz kommen.

Persönliche Erschwernisse

Neben den angeführten methodischen Kriterien sind auch bei einer „bioidenten" bzw. „physiologischen" MHT stets individuelle Risikofaktoren zu beachten (Tab. 1). Denn das Vorhandensein solcher gilt als gesundheitlich riskant – auch bei Frauen ohne geplante oder mit risikoarmer MHT, sodass sie in der ärztlichen Beratung stets zu beachten sind.

Klinische Belege

Die „konventionelle" MHT hat zahlreiche pharmakologische Effekte, die

nicht nur Nutzen, sondern auch Risiken mit sich bringen, was in einer Fülle von Studien weltweit gezeigt wurde.[11] Somit liegt nahe, dass es die fundamentalen Unterschiede der methodischen Vorgehensweise sind, die bei einer konventionellen gegenüber einer bioidenten bzw. physiologischen MHT zu den kritisch zu betrachtenden Ergebnissen beitragen. „Hormon ist nicht gleich Hormon", denn Unterschiede in Struktur, Darreichung und Dosis beeinflussen das Nutzen-Risiko-Profil und zahlreiche Partialeffekte.

Demnach sind Charakterisierungen wie bioidente bzw. physiologische Hormongaben gegenüber pharmakologischen Vorgehensweisen kein Etikettenschwindel: Zahlreiche Reviews speziell aus neuerer Zeit belegen die vielen gesundheitsrelevanten Unterschiede und Vorteile einer transdermalen statt einer oralen Darreichung des Estradiols und einer Bevorzugung des physiologischen Progesterons gegenüber Gestagenderivaten.[2, 3, 11–15] Eine solchermaßen modifizierte MHT (Abb. 1) erscheint besonders risikoarm, da thrombovaskuläre Ereignisse, Gallenblasenaffektionen, die auch zu Operationen führen können, sowie ein erhöhtes Brustkrebsrisiko – um die gravierendsten Folgen zu nennen – nun nicht mehr vermehrt zu beobachten sind.

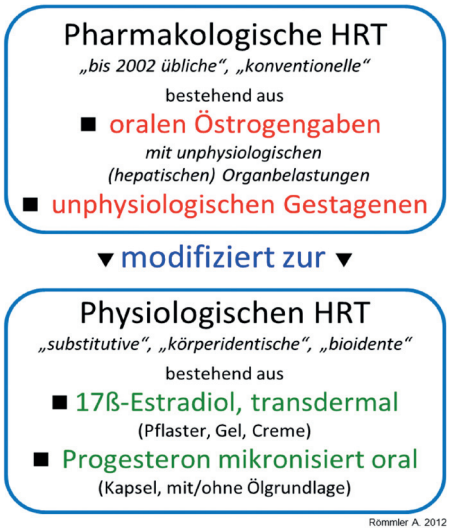


Abb. 1: Durch methodische Modifikationen von einer pharmakologischen zur physiologischen menopausalen Hormontherapie (MHT, HRT)

Ausblick

Es liegen objektive Kriterien und Studiendaten vor, die eine risikoarme und dennoch effektive MHT-Anwendung ermöglichen. Eine risikoarme Vorgehensweise erleichtert auch die Ausweitung der Indikation zur MHT: Neben der Therapie klimakterischer Beschwerden können auch präventive Aspekte zunehmend berücksichtigt werden, beispielsweise die Osteoprotektion durch Östrogene und Progesteron sowie eine Neuroprotektion durch Progesteron und seine Metabolite.[2, 3, 15] ■

Fazit

Die aufgelisteten Kriterien, die eine körperidentische bzw. bioidente Menopausetherapie charakterisieren (Tab. 1), tragen dazu bei, sinnvolle „physiologische" Verhältnisse der Prämenopause wiederherzustellen, was einem Replacement bzw. einer physiologischen Substitution entspricht.

Es bestehen fundamentale Nutzen-Risiko-Unterschiede zwischen physiologischen und pharmakologischen Hormonsubstanzen sowie zwischen diversen Darreichungen und Dosierungen (Abb. 1), was bei der ärztlichen Verordnung zu berücksichtigen ist.[3, 11]

Im Gegensatz zu transdermalen bewirken orale Östrogengaben durch die erste Leberpassage pharmakologische Effekte, die klinisch überwiegend als nachteilig einzuordnen sind. Ebenso entfalten synthetische Gestagene unterschiedliche pharmakologische Partialwirkungen, die mit nennenswerten Nebenwirkungen bei einer MHT assoziiert sein können, was durch das physiologische Progesteron meist vermeidbar ist.

Eine risikoarme Menopausetherapie ist heute durch Beachtung persönlicher Risikofaktoren sowie methodischer Varianten unter bioidenten bzw. physiologischen Aspekten möglich geworden.

Literatur:

[1] *Mueck AO et al: Anwendungsempfehlungen zur Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause. Frauenarzt 2015; 56(8): 657-660*

[2] *Römmler A (Hrsg.): Hormone – Leitfaden für die Anti-Aging-Sprechstunde. München: Thieme Verlag, 2014*

[3] *Römmler A: Endokrinologische Aspekte der Anti-Aging-Medizin (CME-Fortbildung). Gynäkol Geburtsmed Gynäkol Endokrinol, akademos 2015; 11(3): 208-226*

[4] *L'Hermite M et al: Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. Maturitas 2008; 60(3-4): 185-201*

[5] *Moskowitz DA: Comprehensive review of the safety and efficacy of bioidentical hormones for the management of menopause and related health risks. Altern Med Rev 2006; 11(3): 208-223*

[6] *Römmler A: Neubewertung der HRT: Orale versus transdermale Östrogene sowie Progestagene versus Progesteron – Wege zur Risikoreduktion. In: Wolf A, Römmler A, Moltz L, Klentze M (Hg.): Anti-Aging-Medizin 2003, congress compact verlag Berlin, 2004, 168-194*

[7] *Römmler A: Update HRT – heute noch indiziert? HRT mit bioidentischen Hormongaben. J Gynäkol Endokrinol 2009; 19 (4): 41-42*

[8] *Fishman JR et al: Bioidentical hormones, menopausal women, and the lure of the "natural" in U.S. anti-aging medicine. Soc Sci Med 2015; 132: 79-87*

[9] *Mueck AO: Systemische Progesterontherapie – transdermal? Frauenarzt 2014; 55(4): 364-369*

[10] *Römmler A: Hormonersatztherapie mit bioidentischen Hormonen. Modetrend oder neuer Erkenntnisstand? Gynäkologie + Geburtshilfe 2011; 4: 14-16*

[11] *L'Hermite M: HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronized progesterone, a safer HRT. Climacteric 2013; 16(Suppl 1): 44-53*

[12] *Panay N: Body identical hormone replacement. Post Reprod Health 2014; 20(2): 69-72*

[13] *Simon JA: What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone. Climacteric 2012; 15(Suppl 1): 3-10*

[14] *Stephenson K et al: The effects of compounded bioidentical transdermal hormone therapy on hemostatic, inflammatory, immune factors; cardiovascular biomarkers; quality-of-life measures; and health outcomes in perimenopausal and postmenopausal women. Int J Pharm Compd 2013; 17(1): 74-85*

[15] *de Villiers TJ et al: Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 2013; 16(3): 316-337*

Autor:
Priv.-Doz. Dr. Alexander Römmler
Past-Präsident und jetzt
Ehrenpräsident der GSAAM e.V.
FA für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie,
Prävention & Anti-Aging-Medizin, München
E-Mail: alexanderdrroe@posteo.de
■12◆