

Menopause-Therapie mit bioidenten Hormonen

Expertenbericht: Hormon ist nicht gleich Hormon, denn Unterschiede bei Struktur, Darreichung und Dosis beeinflussen das Nutzen-Risikoprofil. Von Alexander Römmler

Die „konventionelle“ Hormon-Ersatz-Therapie bewirkt zahlreiche pharmakologische Effekte, die nicht nur mit Nutzen, sondern auch mit erheblichen Risiken verbunden sind. Eine Möglichkeit ist daher der Einsatz von bioidenten Hormonen. Aktuelle Forschungsergebnisse belegen die Vorteile einer transdermalen Applikation des Estradiols und bevorzugen physiologisches Progesteron gegenüber Gestagenderivaten.

Das Menopause-Syndrom ist durch ovarielle Ausfallserscheinungen charakterisiert, die hormonelle Interventionen nachfragen lassen. Hierbei gilt die Hormon-Ersatz-Therapie (HRT) als effektive Maßnahme gegen klimakterische und einige urogenitale Beschwerden, sie hat darüber hinaus gewisse kardioprotektive (vor dem 60. Lebensjahr) sowie osteo- und dermaprotektive Effekte (Mueck A.O. et al. 2015).

Die konventionelle Vorgehensweise ist eine orale HRT mit Estrogenen, die jedoch mit einem Anstieg venöser Thromboembolien, vermehrten Gallenblasenerkrankungen und wohl auch Schlaganfall verbunden ist (Römmler A. CME 2015). Zum Endometriumschutz wird mit einem Progestagen ergänzt, manche „synthetischen“ Gestagene sind aber mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert. Somit sind für die orale HRT neben Nutzeffekten auch nennenswerte Risiken belegt, die weltweit zu einer starken Reduktion der Verschreibungen beigetragen haben.

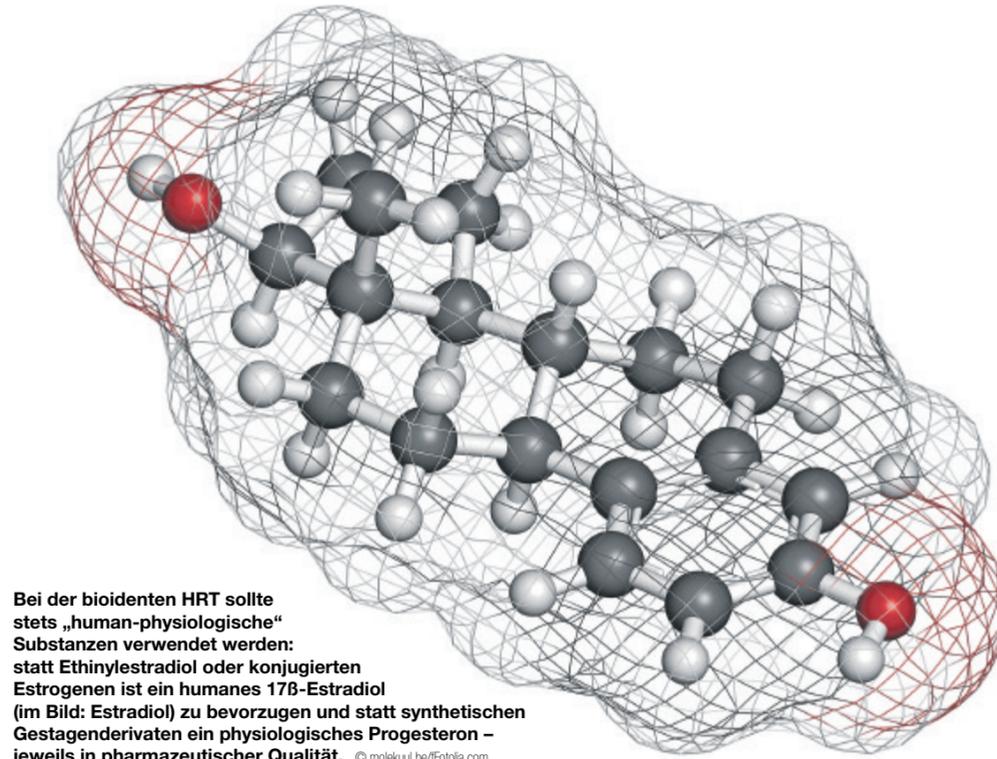
Wege zur risikoarmen HRT

► **Individuelle Selektion, Einschränkung der Indikation.** Ein alternativer Weg wird durch strenge Individualisierung einer HRT beschritten, das heißt durch eine Beschränkung auf wenige nicht-risikobehaftete Individuen. Dazu gehören der Ausschluss relevanter Komorbiditäten, Risiken der Lebensführung, ein fortgeschrittenes Lebensalter (über 60 Jahre) und die Bevorzugung einer kurzfristigen Monotherapie mit Estrogenen.

► **Methodische Varianten, bioidenten Hormone.** Eine andere Alternative wird in methodischen Veränderungen der konventionellen HRT gesehen. Im Vordergrund steht der Einsatz „bioidenten“ Hormone, verbunden mit einer geeigneten Dosierung und Darreichung (L'Hermite M. et al. 2008; Moskowitz D. 2006; Römmler A. 2004, 2009), das heißt einer niedrigdosierten transdermalen Estrogengabe und der Ergänzung mit „natürlicherem“ Progesteron oral.

Konzept: Bioidenten Hormone

Als Synonyme für bioidenten Hormone werden auch „bioäquivalente, bioidentische, körperidentische, naturidentische, artgerechte bzw. natürliche“ Hormone benutzt. Es han-



Kriterien einer „bioidenten“ Menopause-Therapie

Methodisch

- Einsatz physiologischer Hormone (Human; pharmazeutische Qualität), z. B. 17 β -Estradiol, Progesteron
- Wirkspiegel im niedrig-physiologischen Bereich (Effektivität erforderlich, risikoarme Metabolite)
- Hormonbezogene geeignete Darreichung (abhängig von klinischer Fragestellung; HRT: Estradiol transdermal, Progesteron oral)

Individuell

- Berücksichtigung persönlicher Risiken (auch ohne HRT risikobehaftet; z. B. Lebensführung, Genetik/Biochemie, Morbiditäten, „Zeitfenster“ zur HRT/zur Menopause)

delt 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 unerheblich: Sie können von Stoffen biologischer Herkunft abgeleitet sein, meist werden sie aber synthetisch hergestellt, z. B. aus der Yamswurzel (Diosgenin).

Bioidenten Hormone werden oft als „natürlicher“ im Sinne von „gesünder“, „nebenwirkungsärmer“ sowie als mit „besseren“ Eigenschaften versehen charakterisiert, jeweils im Vergleich zu Pharmaderivaten. Solche Bewertungen sind nicht immer

stichhaltig (Fishman J.R. et al. 2015) und darüber hinaus unpräzise, da sie auch von der klinischen Fragestellung und dem Behandlungsziel abhängen. Beim Konzept bioidenter Hormone sind also weitere Bedingungen zu erfüllen.

Kriterien einer risikoarmen HRT mit bioidenten Hormonen:

- **Physiologische Hormone:** Im Gegensatz zu pflanzlichen und tierischen Hormonen – die ebenso „natürlich“ sind, – werden bei der bioidenten HRT stets „human-physiologische“ Substanzen verwendet, was zur Präzisierung beiträgt (siehe Kasten). Das bedeutet konkret, statt Ethinylestradiol (vorwiegend in Kontrazeptiva) oder konjugierte Estrogene (CEE, vorwiegend aus dem Harn schwangerer Stuten) nun humanes 17 β -Estradiol zu bevorzugen und statt synthetische Gestagenderivate nun humanes, das heißt physiologisches Progesteron einzusetzen – jeweils in pharmazeutischer Qualität.
- **Effektive Wirkspiegel im niedrig-physiologischen Bereich:** Ferner ist eine niedrige, aber effektive Dosis zu wählen, die auch Organbelastungen (z. B. hepatische, endotheliale) und wichtige Metabolite (nützliche oder störende) berücksichtigt.
- **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 Estrogengabe den hepatischen First-Pass-Effekt einer oralen HRT erheblich, was eine niedrige Estrogenendosis ermöglicht und so zu einer geringeren hepatischen Organbelastung mit reduzierten biochemischen und klinischen Nebenwirkungsraten führt (Römmler A. 2014, 2015). Die Wahl der Darrei-



Prof. Dr. Alexander Römmler
Facharzt für Gynäkologie mit Schwerpunkt Gyn-Endokrinologie, Prävention und Anti-Aging-Medizin, München © privat

chung kann auch von der klinischen Fragestellung abhängen. Bei der Menopause-Therapie wird Progesteron möglichst oral dargebracht, wodurch es nennenswert zu Allopregnanolon metabolisiert und wegen dessen entspannenden GABA-A-Effekten als „nützlich“ angesehen wird. Dagegen wird eine vaginale Darreichung in der Reproduktionsmedizin zu bevorzugen sein, um den uterinen First-Pass-Effekt mit Anreicherung des Progesterons im Endometrium zu nutzen (Römmler A. 2015). Da Progesteron in kristalliner Form intestinal wenig resorbiert wird, verwendet man besser mikronisiertes Progesteron. Eine transdermale Darreichung von Progesteron kann messbare Blutspiegel von 1,5–3,5 ng/ml bewirken, was jedoch für viele gewünschte klinische Effekte nicht ausreichend ist, auch nicht für den Schutz des Endometriums (Mueck A.O. 2014; Römmler A. 2011). Daher wird diese Anwendungsart eher ergänzend oder lokal bei ästhetisch-kosmetischen Fragestellungen zum Einsatz kommen.

Kongress



Menopause – Andropause – Anti-Aging
11. bis 12. Dezember 2015, Wien

• **Persönliche Erschwernisse:** Neben den angeführten methodischen Kriterien sind auch bei einer „bioidenten“ bzw. „physiologischen“ HRT stets individuelle Risikofaktoren zu beachten. Denn solche gelten als risikoerhöhend auch bei Frauen ohne geplanter oder mit risikoarmer HRT, sodass sie stets in der ärztlichen Beratung zu beachten sind.

Klinische Belege

Die „konventionelle“ HRT bewirkt zahlreiche pharmakologische Effekte, die nicht nur Nutzen, sondern auch Risiken mit sich bringen, was in einer Fülle von Studien weltweit gezeigt wurde (Panay N. 2013). Somit liegt nahe, dass die fundamentalen Unterschiede der methodischen Vorgehensweise bei einer „konventionellen“ versus „bioidenten bzw. physiologischen“ HRT zu den Ergebnissen wesentlich beitragen. Hormon ist nicht gleich Hormon, denn Unterschiede bei Struktur, Darreichung und Dosis beeinflussen das Nutzen-Risikoprofil.

Zahlreiche Reviews speziell aus neuerer Zeit belegen die gesundheitsrelevanten Vorteile einer transdermalen statt oralen (siehe Kasten) Darreichung des Estradiols und einer Bevorzugung des physiologischen Progesterons gegenüber Gestagenderivaten (L'Hermite M. 2013; Panay N. 2014; Römmler A. 2011, 2015; Simon J.A. 2012; Stephenson K. et al. 2013). Eine solche HRT erscheint besonders risikoarm, da thrombovasculäre Nebenwirkungen, Gallenblasenaffektionen inklusive Operationen sowie ein erhöhtes Brustkrebsrisiko – um die gravierendsten zu nennen – nun nicht mehr vermehrt zu beobachten sind. Somit liegen objektive Kriterien und Studiendaten vor, die eine risikoarme und dennoch effektive HRT-Anwendung ermöglichen. Eine Risikoarmut erleichtert auch die Ausweitung der Indikation zur HRT: Neben der Therapie klimakterischer Beschwerden können auch präventive Aspekte zunehmend berücksichtigt werden, beispielsweise die Osteoprotektion durch Estrogene und eine Neuroprotektion durch Progesteron (Römmler A. 2014, 2015). ■