

Hormonersatztherapie mit bioidentischen Hormonen

Modetrend oder neuer Erkenntnisstand?

ALEXANDER RÖMMLER

Mit Verbreitung der Studienergebnisse der Women's Health Initiative 2002 wurde von der breiten Öffentlichkeit und Ärzteschaft erkannt, dass die postmenopausale Hormonersatztherapie neben Vorteilen auch Risiken hat. In der Folge trat die Entwicklung risikoarmer Alternativen mit körperidentischen Hormonen in den Fokus. Deren methodische Verbesserungen sind weiterhin nötig.

Mit Sexualhormonen (Östrogen ggf. kombiniert mit einem synthetischen Progestagen) lassen sich im Rahmen der postmenopausalen Hormontherapie (HRT) klimakterische, das heißt psycho-vegetative Ausfallsbeschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Stimmungslabilität, Gereiztheit und Schlafstörungen gut und rasch therapieren. Unter präventiven Aspekten können auch somatische Rückbildungsprozesse wie die Entwicklung einer Osteoporose mit nachfolgend erhöhten Frakturraten, Trockenheit von Schleimhäuten und gewisse atrophische Folgen an Haut und Organen sowie kognitive Beeinträchtigungen günstig beeinflusst werden [1].

Aber solche Vorteile haben offensichtlich ihren Preis: Im Vordergrund der „ernsthaften“ Risiken stehen vermehrt venöse Thromboembolien und Schlaganfälle sowie eine erhöhte Brustkrebsinzidenz. Manche äußerten sich darüber schockiert, das Deutsche Ärzteblatt platierte seinen WHI-Medizinreport vom 26. Juli 2002 zur Hormonersatztherapie mit „Das Ende einer Legende“.

Enge Indikationsstellung als Ausweg?

Die von vielen Ärzten und deren Gremien empfohlenen Konsequenzen bestehen vorwiegend in einer Einschränkung der Indikation zur HRT:

1. HRT nicht mehr zur Prävention, sondern lediglich kurzfristig und niedrig-dosiert zur Therapie klimakterischer Beschwerden;

2. HRT nicht mehr beim Vorliegen persönlicher Risikofaktoren wie später Behandlungsbeginn (mit vermuteter fortgeschrittener Arteriosklerose), speziellen Vorerkrankungen, bestimmten genetischen Risiken wie Thrombophilie, bei Übergewicht und Fettleibigkeit, vermehrt Noxen wie Alkohol, Bewegungsarmut und mehr. Solche personenbezogene Auffälligkeiten können die Risiken bei Hormonanwendungen deutlich erhöhen.

Ansonsten sollten die HRT-Risiken nicht überbewertet werden: Die „ernsthaften“ Nebenwirkungen haben eine niedrige Inzidenz im Promille-Bereich

(z. B. 1–10 Fälle auf 1.000 Anwenderinnen pro Jahr), die „leichteren“ Risiken wie vermehrte Affektionen und Operationen im Bereich der Gallenwege oder labile Hypertonie könnten mit anderen Nutzeffekten balanciert werden.

Das HRT-Dilemma bleibt

Solche ärztlichen Empfehlungen sind nützlich, sie lösen aber nicht das HRT-Dilemma. Viele bleiben skeptisch, ob der Nutzen einer Hormonbehandlung „natürlicher“ Ereignisse in vertretbarer Relation zu den Risiken steht. Selbst der Verweis auf deren relativ niedrige Inzidenzen beruhigt nicht alle, denn die absoluten Erkrankungszahlen summieren sich in großen Anwenderkollektiven erheblich. Auch der Ausschluss von Risikopatientinnen bei der HRT stößt an Grenzen. Es werden nicht viele Frauen übrig bleiben, die in den 50iger-

Das Ziel einer risikoarmen Hormonersatztherapie rückt mit den bioidentischen Substanzen näher.

und 60iger-Lebensjahren frei von Übergewicht, dem Gläschen Wein am Abend, dem Bewegungsmangel, der labilen Hypertonie, den erhöhten Blutfettwerten und mehr sind. Auch werden Hausärzte nicht bei jeder Frau viele der relevanten biochemischen und genetischen Risikofaktoren vorher abklären können.

Die Frauen haben verstanden – Sexualhormone sind zwar nützlich, aber riskant. Wer nicht gerade eine Traumfigur und ideale Lebensweisen vorzuweisen hat, nimmt keine mehr. Damit stehen viele ohne kausale Hilfe da. Weltweit haben die Verordnungen zur HRT drastisch abgenommen, parallel dazu auch die Brustkrebsraten, aus welchen Gründen auch immer.

Folgerungen

Personenbezogene Risiken reduzieren – unabhängig von einer HRT: Nicht jede Frau hat das Gefühl, durch die hormonelle Umstellung der Wechseljahre zu leiden oder die Absicht, Prävention betreiben zu wollen. Auch wenn keine Sexualhormone angewendet werden sollen, können individuelle Risikofaktoren und persönliches Verhalten zu gesundheitlichen Problemen führen. Diese Faktoren herauszufiltern und zu beachten gehört also weiterhin zur ärztlichen Beratung, genauso wie Vorsorge- und Früherkennungsmaßnahmen.

Risikoarme Modifikationen bei der HRT-Methode möglich und nötig: Treten aber Beschwerden und Krankheitsfolgen der Wechseljahre auf, kann der Hormonhaushalt korrigiert und damit die Lebensqualität gesteigert werden. Substitutive Hormongaben sollen aber keine zusätzlichen Gesundheitsrisiken verursachen. Daher gilt, auch die Art und die Methode einer hormonellen Anwendung unter Risikoaspekten kritisch zu überprüfen und zu verbessern.

Therapeutische und substitutive Hormonanwendungen können sich in vielerlei Hinsicht unterscheiden, dazu gehören die molekulare Substanz, ihre Dosis und Anwendungsdauer sowie die Darreichung. Die Erkenntnisse sind nicht neu, dass solche Faktoren die Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile wesentlich beeinflussen. Sie beginnen sich auch bei der HRT durchzusetzen und haben Eingang

in die kürzlich erstellten S3-Leitlinien zur HRT gefunden [2].

Was ist eine „bioidentische“ Hormonsubstitution?

Wenn sich in den Wechseljahren ein Hormonmangel entwickelt und dieser sich an psychischen oder körperlichen Mangelsymptomen belegen lässt, ist ein Ausgleich durch substitutive Hormongaben begründbar. Richtet man sich nach der „reinen Lehre“, sollten möglichst human-identische biologische Verhältnisse, die vorher bestanden, wiederhergestellt werden [1].

Das ist möglich, indem physiologische Hormonsubstanzen statt synthetische Derivate bevorzugt werden, um sich deren evolutionär ausgewogene, systemische Wirkprofile nutzbar zu machen. Weiterhin sollten niedrig-physiologische Hormonkonzentrationen beachtet werden, die den Wirkspiegeln im Blut und an Zielorganen von jungen Erwachsenen entsprechen und zur Gesunderhaltung ausreichend erscheinen. Hierbei ist eine adäquate Dosierung und spezifische Darreichung zu wählen, auch unter Beachtung wichtiger Metabolite.

Auch tierische und pflanzliche Hormone sind „natürliche“, sie unterscheiden sich aber von den humanspezifischen. Daher spricht man besser von artgerechten oder „körperidentischen“ oder „bioidentischen“ Hormonen. Bei den Östrogenen erfüllt das 17 β -Estradiol, bei den Gestagenen das physiologische Progesteron die Kriterien. Wie sie pharmazeutisch hergestellt werden (meist aus der Yams-Wurzel), ist hierbei unerheblich, sie müssen lediglich mit den körpereigenen Hormonen völlig identisch sein.

Darreichungsformen und Dosierung:

Östrogen: Ein wesentlicher Unterschied zwischen der oralen und transdermalen Östrogen-Applikation besteht in der differierenden Leberbelastung. Durch die erste Leberpassage wird oral verabreichtes Östrogen wesentlich zu Estron abgebaut, sodass zunächst wenig Estradiol in das Blut gelangt. Daher wird eine hohe orale Dosis benötigt, um effektive Wirkspiegel zu erreichen. Diese große Menge beeinflusst diverse Prozesse in der Leber, die zu erhöhten Risiken von Thrombose, Lungenembolie, Komplikationen der Gallenwege und mehr beitragen können. Estra-

diol wird daher besser transdermal (Gel oder Pflaster) angewendet, da die dosierte Freisetzung zu Blutkonzentrationen wie in der frühen Follikelphase führt.

Progesteron: In der Reproduktionsmedizin hat sich die vaginale Darreichung von Progesteron durch ihren „Uterus-first-Pass-Effekt“ bewährt. Bei der HRT ist die orale Anwendung des mikronisierten Progesterons mit ihrem „hepatischen first-pass Effekt“ zu bevorzugen. Tagesdosierungen von 100–200 mg führen nach der Resorption für einige Stunden zu Blutspiegeln wie in der mittleren Lutealphase. Zusätzlich entstehen erwünschte Metabolite wie Allopregnanolon, die für beruhigende, angstlösende und auch neuroregenerative Zentraleffekte des Progesterons und seiner Metabolite verantwortlich zu machen sind [1].

Studienlage zur bioidentischen HRT

Thromboembolische Risiken: *Östrogene:* Das synthetische Ethinylestradiol (EE) führt – unabhängig von der Darreichungsart – zu einer gesteigerten Leberbelastung und kann dadurch unter anderem zu höheren vaskulären Risiken beitragen. Konjugierte equine Östrogene sowie Estradiolvalerat und mikronisiertes Estradiol sind in oraler, aber nicht in transdermaler Anwendung mit signifikant erhöhten Thromboserisiken assoziiert, speziell in den ersten beiden Anwendungsjahren (Odds Ratio OR ± 95% CI: 4,2; 1,5–11,6 versus 0,9; 0,4–2,1) [3–6]. Tendenziell Ähnliches wurde für weitere hepatisch vermittelte Risiken wie biliäre Erkrankungen und für das Schlaganfallrisiko [7] belegt.

Gestagene: Einige synthetische Gestagene wie beispielsweise Norpregnane bewirken ebenfalls signifikant höhere thromboembolische Risiken, nicht aber Pregnanderivate oder mikronisiertes Progesteron [OR ± 95% CI: 3,9; 1,5–10,0 versus 0,9; 0,4–2,3 versus 0,7; 0,3–1,9] [5, 6].

Kombinieren sich individuelle und methodische Risikoeinflüsse, potenzieren sich Erkrankungsinzidenzen. So erhöht sich das thromboembolische Risiko bei Frauen mit Normgewicht versus Übergewicht versus Fettleibigkeit von einer mittleren OR 1,0 über 2,7 auf 4,0 ohne Hormongaben, unter transdermalen Östrogenen nicht zusätzlich weiter, unter der leberbelastenden oralen Darreichung da-

gegen von OR 5,9 über 10,2 auf 20,6 [3]. Entsprechendes ist beim Vorliegen genetischer Störungen im Gerinnungssystem gezeigt worden.

Fazit für die Praxis: Vaskuläre Risiken werden auch durch die Art der östrogenen und gestagenen Hormonsubstanz und deren Darreichung beeinflusst. Ein „bioidentischer“ Hormonersatz aus transdermalem Estradiol und physiologischem Progesteron zeigt hierbei praktisch keine erhöhten Risiken.

Brustkrebsrisiko: *Gestagene:* Viele der synthetischen Progestagene, jedoch nicht orales mikronisiertes Progesteron, sind mit einer signifikant erhöhten Krebsrate assoziiert, die mit der Dosis und Anwendungsdauer korreliert [8–13]. Hier ist die Studienlage homogen, die Beobachtungszeit beim Progesteron umfasst jedoch erst etwa acht Jahre.

Östrogene: Also besser keine Gestagene zusätzlich? Nein, viele Frauen haben ja noch ihren Uterus und brauchen eine HRT mit Gestagenen. Und bei Frauen ohne Uterus? Die alleinige, also „unopposed“ Östrogengabe ist ebenfalls mit leicht erhöhten Brustkrebsraten assoziiert [8, 9, 13], wie auch die S3-Leitlinien festhalten [2]. Das zeigt nun auch die Neuauswertung der WHI-Studie [12]: Östrogene schützen nicht bei denjenigen Frauen, die – wie meist üblich – in den ersten fünf Jahren nach der Menopause mit einer HRT begonnen haben. Erst nach einer 10–25-jährigen hormonfreien Zeit („gap time“) – im Monoarm der WHI-Studie als Besonderheit die Regel, daher war eine neue Adjustierung erforderlich – scheinen Östrogengaben am Mammagewebe diesbezüglich nicht mehr riskant zu sein. Zur Erinnerung: Bezüglich der Gefäßrisiken ist es umgekehrt, eine erst spät begonnene „herkömmliche“ HRT ist riskanter.

Fazit für die Praxis: Es ist ratsam, zwischen den Gestagenen zu differenzieren. Physiologisches Progesteron, mikronisiertes Progesteron und eventuell auch Dydrogesteron erhöhen nicht das Brustkrebsrisiko und schützen vor stimulierenden Östrogeneffekten zumindest am Endometrium, vielleicht auch am Mammagewebe. Das impliziert auch die Epidemiologie: In den Jahren nach Eintritt der Menopause mit seiner erlöschenden Progesteronsekretion kommt es zu einem

sprunghaften Anstieg der Karzinomrate sowohl am Endometrium als auch am Brustgewebe.

Bioidentische HRT als Teil eines neuen Trends

In den S3-Leitlinien zum Hormonersatz wurde 2009 formuliert, dass zwischen den Hormonsubstanzen sowie deren Darreichungen klinisch relevante Unterschiede bezüglich Nutzen und Risiken einer HRT bestehen, die zu berücksichtigen seien [2].

Damit wurde ein neuer Trend in der HRT interdisziplinär akzeptiert: An den Risiken einer HRT sind nicht nur die Frauen „schuld“ wegen ihrer persönlichen, risikoträchtigen „ungesunden Verhältnisse“ aus Biochemie, Genetik und Lebensführung, sondern auch die Art und Methode einer Hormonanwendung trägt ihren Teil dazu bei. Die ärztliche Verordnung hat damit einen signifikanten Einfluss auf Nutzen und Risiken einer HRT.

Es gilt also, weitere methodische Verbesserungen mit dem Ziel zu erarbeiten, nützliche, aber möglichst risikofreie substitutive Hormonanwendungen zu entwickeln.

Ein relevanter Schritt dabei ist, humanphysiologische Hormonsubstanzen in ihrer geeigneten Darreichung zu bevorzugen. Die Studienlage zeigt, dass diese Gedanken mehr als eine „Bio-Mode“ sind, nämlich Teil einer neuen wissenschaftlich begründeten Richtung.

Literatur

1. Römmler A. SW-Verlag München 2010; Die Wahrheit über Hormone
2. AWMF-Leitlinienregister 2009; Nr. 015/062
3. Canonico M et al. J Thromb Haemost. 2006; 4: 1259–65
4. Canonico M et al. Circulation. 2007; 115: 840–5
5. Canonico M et al. BMJ 2008; 336: 1227–31 Metaanalyse
6. Canonico M et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30: 340–5
7. Renoux C et al. BMJ. 2010; 340: 2519–26
8. Flesch-Janys D et al. Int J Cancer 2008; 123: 933–41
9. Fournier A et al. Br Cancer Res Tr 2008; 107: 103–11
10. Fournier A et al. J Clin Oncol 2009; 27: 5138–43
11. Opatrný L et al. BJOG 2008; 115: 169–75
12. Prentice RL et al. Am J Epidemiol 2008; 167: 1407–15
13. Bakken K et al. Int J Cancer 2011; 128: 144–56

PD Dr. Alexander Römmler
Siebenbürgener Straße 13
81377 München