J Gynäkol Endokrinol 2017 · 27:95–101
https://doi.org/10.1007/s41974-017-0001-0

© Springer-Verlag GmbH Austria 2017

Alexander Römmler
München, Deutschland

Bioidentische Hormone in der Menopausetherapie

Als „bioidentisch" werden Anwendungen mit körperidentischen Hormonen bezeichnet, die bei gegebener Effektivität mit der Hoffnung verbunden sind, besonders risikoarm zu sein. Was ist von diesen Vorstellungen wissenschaftlich belegt und welche Kriterien sollten heute erfüllt werden, um auch evidenzbasierten Ansprüchen zu genügen? Dazu der folgende Überblick.

Das Dilemma der konventionellen Hormonersatztherapie

Das Jahr 2002 markiert mit Publikationsbeginn der WHI-Studien (Women's Health Initiative, USA) einen Wendepunkt in der Beurteilung einer menopausalen Hormontherapie (MHT), wurde doch einer größeren Öffentlichkeit medienwirksam bewusst, dass solche Hormone neben Nutzen auch ernsthafte Risiken beinhalten können. Auf der positiven Seite dieses Dilemmas stehen ihre Effektivität gegen klimakterische und einige urogenitale Beschwerden, darüber hinaus haben sie gewisse kardioprotektive (vor dem 60. Lebensjahr) sowie osteo- und dermaprotektive Effekte [1]. Die negativen Aspekte beziehen sich vor allem auf das vermehrte Auftreten von Schlaganfall und thromboembolischen Ereignissen, Mammakarzinom sowie Gallenblasenaffektionen [1–3].

Inhaltlich reagierten gynäkologische Fachgremien sofort: Hormone in den Wechseljahren seien allenfalls als kurzfristige Therapie, nicht aber zur Prävention geeignet, so die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in einer Presseinformation vom 17.07.2002. Ihrer Verordnung sollte eine Selektion vorausgehen, die persönliche Risikofaktoren aus genetischer Veranlagung, Lebensführung, vorhandener Morbidität und Alter bei Hormonbeginn (günstiger vor dem 60. Lebensjahr) zu beachten habe [4]. Die Folgen einer solchen Beschränkung auf wenige, möglicherweise nicht risikobehaftete Individuen traten ein: Weltweit gingen die Anwenderzahlen einer MHT drastisch zurück [5, 6], viele Patientinnen blieben hormonell unversorgt. Somit stellt sich die Frage, ob eine individuelle Selektion durch personenbezogene Kriterien heute, 15 Jahre später, noch der einzige Ausweg ist oder ob methodische Anwendungsvarianten wie „bioidentische Hormone" eine risikoarme Alternative bieten.

Anwendungsvarianten „konventionelle" versus „bioidentische" MHT

Die konventionelle Vorgehensweise einer MHT ist die orale Darreichung eines Estrogens (Monotherapie). Diese ist mit einem hepatischen First-Pass-Effekt verbunden, was bei einer hohen anflutenden Estrogendosis zu pharmakologischen Modulationen von Leberprozessen führen kann [3]. Diese sind klinisch vor allem mit erhöhten Risiken thromboembolischer und biliärer Ereignisse assoziiert. Zum Endometriumschutz wird mit einem Progestagen oral ergänzt (Kombinationstherapie), wobei im Rahmen einer MHT einige dieser „synthetischen" Gestagene vor allem mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert sind.

Bedeutsame Risiken einer MHT können durch pharmakologische Effekte erklärt werden, die eng mit der Art der Hormonanwendung verbunden sind, d. h. mit einer darreichungsbedingten Leberbelastung sowie einer substanzbedingten Brustgewebsbelastung.

Als risikoarmer Ausweg wird eine „bioidentische" Vorgehensweise diskutiert: „natürliche" bzw. „körperidentische" Hormonsubstanzen (z. B. 17β-Estradiol, Progesteron) bevorzugen sowie niedrige „physiologische" Belastungen von Organen anstreben, z. B. an der Leber und an Gefäßen [3, 7–11]. Der erste Aspekt wird durch entsprechende Präparate als behördlich zugelassene Medikamente abgedeckt, daneben auch durch individuell rezeptierte Hormone und Hormongemische. Der zweite Aspekt wäre durch differenzierte Anwendungsmodi wie transdermale versus orale Darreichung sowie abgestimmte Dosierungen unter Beachtung der Metabolisierung zu erreichen.

„Bioidentische" Anwendungen sind durch physiologische Hormone und Wirkspiegel charakterisiert, hierfür haben sich zahlreiche synonyme Begriffe wie natürliche, körperidentische, naturidentische, bioidentische oder artgerechte MHT eingebürgert.

Definition „bioidentisch"

Bioidentische Hormone sind chemische Wirkstoffe, die mit den Hormonen, die der Körper selbst herstellt, strukturell und funktionell identisch sind [11]. Es handelt sich also um 1:1-Kopien physiologischer Hormone im Gegensatz zu chemisch abweichenden „synthetischen" Hormonderivaten. Solche Unterscheidungen sind für Sexualhormone, aber auch für andere Hormone wie Cortisol, Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Thyroxin relevant.

Die Charakterisierung „bioidentisch" ist unabhängig von der Herstellungsart. Sie muss nicht auf Pflanzenextrakten basieren, sondern erfolgt meist (halb-)syn-

thetisch aus dem steroidalen Grundgerüst Diosgenin der Yamswurzel oder Soja [11]. Im Schrifttum kursieren über 60 verschiedene Definitionen zu diesem Begriff [11].

Hormone können als „bioidentisch" bezeichnet werden, wenn sie mit den artspezifischen, hier humanphysiologischen Substanzen und damit deren Wirkprofil völlig übereinstimmen. Pflanzliche oder tierische hormonähnliche Gemische erfüllen nicht dieses Kriterium.

Kontroverse Bewertungen

Manche Kritiker halten die bioidentischen Hormonanwendungen für „Etikettenschwindel" [12]. Hormone würden über Rezeptoren wirken und da sei es unerheblich, ob es sich um synthetische Derivate oder um körpereigene Hormone handelt. Hierbei bleibt jedoch unberücksichtigt, dass sich Hormonderivate nicht nur strukturell, sondern auch durch ihre Partialeffekte klinisch vom physiologischen „Vorbild" unterscheiden lassen. Man denke an diverse Progestagene mit unterschiedlichen endometrialen, antiovulatorischen oder antiandrogenen Potenzen, intestinalen Resorptionsquoten, Rezeptoraffinitäten und metabolischen Halbwertszeiten.

Andere Kritiker vermuten, dass der Begriff „natürlich" in der MHT lediglich als Köder zum Marketing genutzt wird, da hiermit eine „gesunde" Vorgehensweise unbelegt impliziert werden würde [13–15]. Dies träfe erst recht zu, wenn eine individuelle Rezeptur aus Hormongemischen eingesetzt wird, für die keine Studien zur Wirksamkeit sowie Sicherheit vorliegen und oft sogar unbelegte Wirkversprechungen gemacht werden [15].

Dagegen proklamieren positive Stimmen zum bioidentischen Konzept, es biete derzeit eine der besten Lösungen zur risikoarmen Hormonanwendung an [7, 9, 10, 16–18]. Hierbei wird auf die evolutionäre Anpassung dieser körpereigenen Hormone verwiesen, die im Vergleich zu ihren synthetischen Derivaten ein „besseres" Wirkspektrum bei weniger Nebenwirkungen aufweisen würden.

Solche Argumentationen erscheinen zu simpel: Es reicht für eine medizinische Therapie nicht aus, lediglich auf die Anwendung physiologischer Hormonsubstanzen abzustellen. Vielmehr sind spezielle Anforderungen an die pharmazeutische Qualität und Dosierbarkeit zu stellen [14], was eng auch mit der Art der Darreichung und der davon abhängigen Metabolisierung des Hormons zusammenhängt. Ebenso ist der proklamierte Vorteil eines „besseren" Wirkprofils zu relativieren, da die Bewertung mancher Partialeffekte von der klinischen Fragestellung und vom Beschwerdebild abhängt. So können zum Beispiel antiovulatorische, antiandrogene oder angstlösende Wirkeffekte gewünscht werden, die dann aus klinischer Sicht „besser" wären. Es muss also differenziert werden.

Der Begriff „bioidentisch" als Synonym für „natürlich" und damit „vorteilhaft" ist zur Charakterisierung von Hormonanwendungen zu unpräzise; sie muss nach heutigen Qualitätsstandards und klinischen Erfordernissen durch zusätzliche Kriterien ergänzt werden.

Wissenschaftsbasierte Kriterien einer bioidentischen Hormontherapie

Zur Optimierung einer bioidentischen Vorgehensweise lassen sich mehrere Aspekte diskutieren (**Tab. 1**, oben).

Physiologische Hormone

Im Gegensatz zu pflanzlichen und tierischen Hormonen, die ebenso „natürlich" sind, werden bei der bioidentischen MHT stets „humanphysiologische" Substanzen verwendet. Dies bedeutet konkret, statt Ethinylestradiol (vorwiegend in Kontrazeptiva) oder konjugierter Estrogene (Estrogengemisch vorwiegend aus dem Harn schwangerer Stuten) nun humanes Estradiol zu bevorzugen und statt synthetischer Gestagenderivate nun humanes Progesteron einzusetzen, jeweils in pharmazeutischer Qualität.

Pharmazeutische Qualität

Die Steroidhormone müssen in chemischer Reinheit und dosierbar hergestellt werden, unvollständig definierte Pflanzen-/Tierextrakte würden dem nicht entsprechen. Bei behördlich zugelassenen Präparaten (Estradiol, Estriol, Estron; Progesteron) ist dies üblicherweise gewährleistet, bei individuell rezeptierten Anwendungen nicht immer, was auch forensische Folgen haben kann.

Es gibt spezialisierte Apotheken, denen bei der individuellen Herstellung menopausaler Hormonpräparate große Erfahrung und ein hohes Qualitätsniveau zugesprochen werden. Zur besseren oralen Bioverfügbarkeit von Steroidhormonen wird statt der kristallinen die mikronisierte Struktur mit Partikelgrößen zwischen 4 und 10 Mikro (µ) in lipophiler Trägersubstanz bevorzugt (P. Cornelius, persönliche Mitteilung aus Sicht einer Herstellerapotheke bioidentischer Hormone [Receptura Apotheke, International Compounding Pharmacy, Frankfurt], 12.03.2016), was Spezialkenntnisse erfordert, die aber meist vorhanden sind. Jedoch liegen wegen der Individualität solcher Rezepturen keine medikamentenüblichen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Zumindest in klinischen Einzelfällen können solche Hersteller durch individuelle Zubereitungen hilfreich sein: Zum Beispiel kann wegen orthostatischer Nebenwirkungen (und ggf. Müdigkeit) unter einem Medikament mit 100 mg Progesteron (orale Weichkapsel) eine niedrigere Dosis gewünscht und dann dort individuell hergestellt werden; oder es kann eine transdermale Darreichung von 17β-Estradiol (Pharmaka wie Hormonpflaster bzw. Gel), die individuell zu keiner ausreichenden Resorption geführt hat, durch eine cremige Galenik ersetzt werden [3, 19, 20]. Die individuelle Effektivität der weiterhin bioidentischen Vorgehensweise kann dann jeweils klinisch durch plausible Besserung belegt werden. Will man differenzieren, inwieweit dies vielleicht nichthormonellen Einflüssen wie Placeboeffekten zuzuschreiben ist, kann durch eine Blutkontrolle die erwartete hormonelle Veränderung objektiviert werden. So wäre der Progesteronspiegel nun deutlich abgefallen und der Estrogenspiegel hätte einen Anstieg in Bereiche vollzogen, von denen üblicherweise auch therapeutische Wirkungen zu erwarten sind [19].

Zusammenfassung · Abstract

J Gynäkol Endokrinol 2017 · 27:95–101 https://doi.org/10.1007/s41974-017-0001-0
© Springer-Verlag GmbH Austria 2017

A. Römmler

Bioidentische Hormone in der Menopausetherapie

Zusammenfassung

Eine menopausale Hormontherapie (MHT) ist heute wissenschaftsbasiert unter Beachtung persönlicher Risikofaktoren und methodischer Varianten wie bioidentischer Vorgehensweisen risikoarm möglich. Hierbei ist nicht nur auf „körperidentische" Hormone wie Estradiol und Progesteron oder Hormongemische mit Estradiol, Estriol und Estron im Vergleich zu „synthetischen" oder nichthumanen Hormonderivaten abzustellen, sie müssen auch in pharmazeutischer Qualität und mit Belegen zur Wirksamkeit und Sicherheit zur Verfügung stehen. Dazu gibt es behördlich zugelassene Präparate (z. B. Estradiol transdermal, oral mikronisiertes Progesteron), aber auch individuell in Apotheken hergestellte Mixturen ohne solche Siegel, die oft mit nicht belegten Wirkversprechungen versehen sind. Ferner sind effektive Dosierungen erforderlich, die zur Risikoarmut aber Wirkspiegel und primäre Organbelastungen (z. B. Leber, Gefäße) im niedrigen physiologischen Bereich anstreben lassen. Dazu können Blutspiegel von Estradiol wie in einer frühen Follikelphase oder von Progesteron wie mittluteal als Richtschnur dienen, wobei jeweils separat Dosierung, Darreichungsart und die hiermit verbundene Metabolisierung zu berücksichtigen sind. Nicht nur Estradiol, sondern auch Progesteron kann unterschiedliche Partialeffekte durch orale versus transdermale oder vaginale Darreichung bewirken, die von klinischer Relevanz sind. Solche wissenschaftsbasierten bioidentischen Vorgehensweisen erleichtern durch ihre Risikoarmut bei gegebener Effektivität einen breiten Einsatz der MHT in der täglichen Praxis. Dadurch können sowohl therapeutische (z. B. klimakterische Beschwerden) als auch zunehmend präventive Aspekte (z. B. Osteo- und Neuroprävention) berücksichtigt werden.

Schlüsselwörter

Hormonersatztherapie · Follikelphase · Bioidentisches Prozedere · Mikronisiertes Progesteron · Transdermales Estradiol · Pharmazeutische Qualität

Bioidentical hormones in menopausal therapy

Abstract

Low-risk and science-based hormonal menopausal therapy (MHT) is possible today by adequately taking into account personal risk factors and methodical variations which include the choice of bioidentical hormone strategies. Bioidentical substances match the molecular structure and function of hormones produced in the human body (e. g. estradiol, estriol, progesterone) and thus differ in many ways from their synthetic counterparts (e. g. conjugated equine estrogens, progestin-like medroxyprogesterone acetate) which are commonly used in conventional MHT. Some prerequisites for clinical use of "body-identical" hormones, however, include pharmaceutical quality standards and scientific data on safety and efficacy. Those criteria are met by administration-approved medications (e. g. several transdermal estrogens, oral progesterone), but not always by pharmacy compounded preparations which in addition often make misleading and unsubstantiated claims. Furthermore, efficient dosing of replacement hormones is necessary, but to minimize the risk individual blood levels and primary organ impact (e. g. liver, vessels) should be kept in the lower physiological range. Thus, blood levels of estradiol as usually observed in the early follicular phase of premenopausal women and of progesterone as measured midluteal are a suitable guideline. Therefore, in addition to the dose, the route of administration and, related to this, the metabolism of each hormone have to be taken into account. It is not just estradiol but also progesterone which causes various ancillary effects and risk profiles with clinical relevance by oral delivery compared with transdermal or intravaginal delivery. In conclusion, a science-based bioidentical MHT can be achieved by combining administration-approved low doses of estrogen given transdermally with oral micronized progesterone. Its efficacy to relieve menopausal symptoms and its excellent benefit/risk profile offers not only therapeutic (menopausal symptoms) but increasingly also preventive aspects (e. g. osteo- and neuroprotection) in clinical practice.

Keywords

Hormone replacement therapy · Follicular Phase · Bioidentical procedures · Micronized progesterone · Transdermal estradiol · Pharmaceutical quality

Niedrig-effektive Wirkspiegel

Zur Risikoreduktion ist eine niedrige physiologische, aber effektive Dosis zu wählen, die neben resultierenden Blutkonzentrationen auch primäre Organbelastungen (z. B. Leber, Gefäßendothelien) berücksichtigt.

So können unter gesundheitsrelevanten Aspekten für Estradiol die niedrigen Blutspiegel einer frühen Follikelphase als ausreichend effektiv angenommen werden. Zum einen entsprechen sie „Normalbereichen" gesunder Frauen in der Geschlechtsreife, die üblicherweise nicht mit klimakterischen Beschwerden und krankhaften Folgen in Verbindung gebracht werden [19]. Auch zeigen Zulassungsstudien zu Estrogenpflastern und -gelen mit verschiedenen Dosierungen, dass mit einer täglichen Freisetzung des Estradiols von 0,025–0,050 mg solche frühfollikulären Blutspiegel erreicht werden und als effektiv und sicher eingestuft und behördlich zugelassen wurden [21–27]. Die hohen Estrogenspiegel, die zur Zyklusmitte bzw. unter höher dosierten Estrogenpflastern/-gelen zu beobachten sind, scheinen also nicht zur Menopausetherapie erforderlich zu sein und sind hier klinisch eher mit systemischen Nebenwirkungen verbunden [25–27]. Hiermit übereinstimmend sind auch in Anwendungsempfehlungen von Fachgruppen zur Menopausetherapie Hinweise aufgenommen, durch Titration die niedrigste Estrogendosis mit Effektivität zu bevorzugen [1, 28, 29].

Tab. 1 Wissenschaftsbasierte Kriterien einer „bioidentischen" Menopausetherapie (MHT)

Anwendungsmethode
Einsatz humanphysiologischer Hormone in pharmazeutischer Qualität: z. B. 17β-Estradiol, Progesteron
Wirkspiegel im niedrigen physiologischen Bereich einer Prämenopause: z. B. Effektivität erforderlich, Risikoarmut von Metaboliten beachten
Hormon- und klinikbezogene geeignete Darreichung: z. B. MHT: 17β-Estradiol transdermal, mikronisiertes Progesteron oral
Individuell personenbezogen
Berücksichtigung persönlicher Risikoprofile: z. B. Genetik, Biochemie, Lebensführung, Morbidität, Lebensalter, Zeitfenster zwischen Menopause und Beginn einer MHT

Bei Progesterongaben sind zum Schutz des Endometriums vor allem die Dosis und Anwendungsdauer kritisch. So werden in der Menopausetherapie orale Progesterongaben von 100 mg für nur 10–12 Tage als insgesamt zu gering dosiert und nicht sicher angesehen [30, 32], möglicherweise auch nicht bei kontinuierlicher Gabe [31]. Dagegen sind Tagesdosen von 200 mg oral bei einer 12- bis 14-tägigen Progesterongabe in Gegenwart niedriger normaler Estrogenspiegel über eine Anwendungsdauer von 3 Jahren als ausreichend beschrieben worden [30, 33].

Geeignete Darreichung

Zur Einstellung niedriger Wirkspiegel ist neben der Dosis auch eine geeignete Darreichung für jedes Hormon zu berücksichtigen. Hierdurch wird neben der primären Organbelastung auch die Metabolisierung des zugeführten Hormons wesentlich beeinflusst, was dann nützliche oder nachteilige Partialeffekte zur Folge haben kann:

- Estrogen „bioidentisch": So reduziert eine transdermale Estrogengabe (Pflaster, Gel, Creme) den hepatischen First-Pass-Effekt einer oralen MHT erheblich. Das ermöglicht im Vergleich eine niedrigere Dosis und geringere hepatische Belastung mit nur geringfügigen Veränderungen bei biochemischen Risikomarkern und klinischen Nebenwirkungen [3, 19]. Von Praxisrelevanz ist hierbei auch das günstig zu bewertende Ausbleiben signifikanter Anstiege von Bindungsproteinen (z. B. für Sexualhormone, Thyroxin, Cortisol, Vitamin-D-Hormon), da eine altersassoziierte Abnahme von freien Androgenen oder freiem Vitamin D nicht noch zusätzlich verstärkt wird [3, 19]. Ebenso sind die nur geringen Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel als „neutral" zu interpretieren, während unter oraler Estrogengabe der „günstige" Anstieg von HDL- mit Abfall von LDL-Cholesterin im Blut durch die „ungünstigen" Anstiege der Triglyzeride und Lipid-Remnants zu relativieren ist.
- Progesteron oral: Die Wahl der Darreichung kann auch von der klinischen Fragestellung abhängig sein. So wird bei der Menopausetherapie das Progesteron bevorzugt mikronisiert oral zugeführt, wodurch es nennenswert resorbiert und hepatisch zu Derivaten wie Allopregnanolon metabolisiert wird [19, 34]. Diese Metaboliten haben neuroprotektive sowie klinisch beruhigende, angstlösende und schlaffördernde Partialeffekte, die gerade in dieser Lebensphase als „nützlich" angesehen und von vielen synthetischen Gestagenen nicht gleichermaßen abgedeckt werden [3, 19, 35].
- Progesteron vaginal: In der Reproduktionsmedizin wird heute meist eine vaginale Darreichung (Kapseln, Suppositorien, Gel) bevorzugt, um den belegten uterinen First-Pass-Effekt mit Anreicherung des Progesterons im Endometrium zu nutzen [3, 36, 37]. Hier sind synthetische Gestagenderivate nicht mehr üblich.
- Progesteron transdermal: Durch diese Darreichung können z. B. Blutspiegel von 1,5 bis 3,5 ng/ml Progesteron erreicht werden, was jedoch für viele gewünschte klinische Effekte nicht ausreichend erscheint, vor allem nicht für den Schutz des Endometriums [15, 17, 38]. Daher wird diese Anwendungsart eher ergänzend oder lokal bei ästhetisch-kosmetischen Fragen gewählt. Auch bei transdermaler Testosteron- oder Progesteronanwendung ist die mögliche Bildung klinisch relevanter Metaboliten zu berücksichtigen. Beispielsweise wird Testosteron durch das Enzym 5α-Reduktase der Haut nennenswert in das potente Androgen Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt, was risikobehaftet sein kann [20]. Dagegen ist eine Metabolisierung von Progesteron in Allopregnanolon durch das gleiche Enzym der Haut nun dosisbedingt zu gering, um klinisch wirksam zu sein, ein praxisrelevanter Aspekt. Hier wäre bei klinischem Behandlungsbedarf zur erwähnten oralen Darreichung zu wechseln.

Kombination aus methoden- und personenbedingten Risiken meiden

Das Risikoprofil einer MHT wird wesentlich durch zwei Bereiche geprägt, die durch die Anwendungsmethode sowie durch individuelle, d. h. personenbezogene Besonderheiten definiert werden (**Tab. 1**, unten).

Zu den persönlichen Risiken zählen vor allem einige genetische Abweichungen im Fettstoffwechsel oder Gerinnungssystem sowie in der Brustkrebsregulation, Belastungen durch die Lebensführung (Nikotin, Alkohol, chronischer Stress, Bewegungsmangel), diverse Morbiditäten wie Hypertonie, ausgeprägtes Übergewicht und Arteriosklerose oder ein prognostisch ungünstiges großes Zeitfenster (Timing-Hypothese) zwischen Eintritt der Menopause und Beginn einer MHT (Intervall über 10 Jahre bzw. Lebensalter über 60 Jahre; [1, 2, 4, 6, 39, 40]).

Solche individuellen Belastungen sind auch ohne Hormongaben mit erhöhten, gesundheitsrelevanten Komplikationsraten assoziiert und daher stets in der ärztlichen Beratung zu thematisieren. Treten

sie nun in Kombination mit einer risikobehafteten methodischen MHT-Variante auf (z. B. orale Estrogengaben; Kombination mit einigen der synthetischen Gestagene in bisher üblicher Anwendungsform), können sich die Inzidenzen mancher Nebenwirkungen potenzieren. Dies wurde z. B. bei postmenopausalen Frauen im Vergleich von Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas bezüglich der Inzidenz thromboembolischer Ereignisse bei transdermaler versus oraler MHT eindrucksvoll gezeigt, ebenso bei Frauen mit bzw. ohne Faktor-V-Leiden-Mutationen und auch bei diversen Gestagenpräparaten [41–43].

Klinische Belege zur Wirksamkeit und Sicherheit bioidentischer Anwendungen

Die „konventionelle" MHT ist mit zahlreichen pharmakologischen Effekten assoziiert, die nicht nur Nutzen, sondern auch Risiken mit sich bringen, was in einer Fülle von relevanten Studien weltweit gezeigt wurde [40].

In solchen Übersichten wird nahegelegt, dass es die fundamentalen Unterschiede der methodischen Vorgehensweise sind, die bei einer konventionellen gegenüber einer bioidentischen bzw. physiologischen MHT zu den kritischen Ergebnissen beitragen. Auch für Östrogene und Gestagene gilt daher „Hormon ist nicht gleich Hormon", denn Unterschiede in Struktur, Darreichung und Dosis beeinflussen das Nutzen-Risiko-Profil und zahlreiche Partialeffekte.

Demnach sind Charakterisierungen wie „bioidentische" bzw. „physiologische" Hormongaben nach obigen Definitionen gegenüber „pharmakologischen" Vorgehensweisen kein „Etikettenschwindel", sondern Ergebnis des medizinischen Fortschritts: Zahlreiche Reviews aus neuerer Zeit belegen viele gesundheitsrelevante Unterschiede und Vorteile einer transdermalen statt oralen Darreichung des Estradiols und einer Bevorzugung des physiologischen Progesterons gegenüber diversen Gestagenderivaten [3, 8, 17, 18, 40, 44, 45]. Eine so modifizierte MHT erscheint besonders risikoarm, da thrombovaskuläre Ereignisse – Gallenblasenaffektionen inkl. Operationen sowie ein erhöhtes Brustkrebsrisiko, um die gravierendsten zu nennen – nun kaum noch vermehrt zu beobachten sind.

Folgerichtig gehören heute auch methodische Varianten der MHT wie „bioidentische" Aspekte zum medizinischen Standard und Inhalt von Anwendungsempfehlungen der Fachgremien. So wird geraten, besonders bei „risikobehafteten" Patientinnen (z. B. Adipositas, Diabetes, Thromboseneigung, Raucherinnen) die transdermale statt orale Estrogengabe und bei Gestagenen das physiologische Progesteron oder das ihm nahe stehende Dydrogesteron zu bevorzugen [1, 8, 18, 44], was einer bioidentischen Vorgehensweise entspricht. Die Abgrenzung zwischen „risikobehaftet" und „normal" wird in der täglichen Sprechstunde jedoch fließend sein. Nicht jede Patientin wird klinisch und biochemisch intensiv auf alle möglichen Risikofaktoren hin zu untersuchen sein, auch „lediglich" Bewegungsarmut, Übergewicht, Alkohol- und Stressbelastungen sowie labile Hypertonie können in der Praxis schon relevante Hinweise liefern.

Bezüglich der Präparatesicherheit stehen für die „bioidentische" MHT heute behördlich zugelassene Pharmaka mit relevanten Studiendaten zur Verfügung (17β-Estradiol transdermal als Hormonpflaster oder Gel; Gestagenpräparate mit mikronisiertem Progesteron als Kapsel). Ihr Einsatz auch im Sinn einer bioidentischen Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause beruht auf wissenschaftlicher Evidenz, ist europaweit zugelassen und somit nicht dem Marketing zuzuordnen. Bei individuell rezeptierten Hormongemischen (z. B. Estradiol + Estriol + Estron in diversen Relationen; manche Progesteroncremes) wird dies in vielen Fällen noch nicht gegeben sein, hier reicht „versprechen" und „hoffen" auf ausreichende Wirksamkeit und Sicherheit nicht aus, auch ist gelegentlich die Frage von Kontaminationen, vor allem bei parenteralen Anwendungen, zu stellen [14].

Beide methodische Varianten (bioidentische versus konventionelle MHT) haben ihre Berechtigung, da ihnen in der Praxis spezielle Indikationen zugeordnet werden können [3]:

- Substitution: Steht die hormonelle, menopauseassoziierte Substitution im Vordergrund, ist ein physiologisches Replacement am ehesten mit 17β-Estradiol und Progesteron zu erzielen (bioidentische MHT). Hier ist mit dem kompletten „natürlichen" Wirkprofil zu rechnen, auch ist ihre systemische Anwendung bei niedrigeffektiver Dosis unter Beachtung der Darreichungsart sehr risikoarm.
- Pharmakologische Medikation: Liegen gynäkologische Erkrankungen vor, beispielsweise uterine Blutungen, ovarielle Funktionszysten oder eine Hyperandrogenämie mit plausibler Klinik, dann ist oft eine hormonelle Therapie indiziert. Hierzu werden potente Progestagene nachgefragt, die durch Dosis und ausgewiesene Partialeffekte wie ovarsuppressiv, antiovulatorisch, antiandrogen oder am Endometrium antiproliferativ charakterisiert sind. Sollten einige solcher Gestagene bei kurzzeitiger Anwendung in diesen Altersgruppen risikobehaftet sein, würde dies in der Nutzen-Risiko-Abwägung gegenüber der zugrunde liegenden Erkrankung abzuwägen und bei Bedarf zu tolerieren sein.

Fazit und Ausblick

Für die MHT stehen behördlich zugelassene „bioidentische" Präparate (transdermales Estradiol, orales Progesteron) in pharmazeutischer Qualität zur Verfügung. Ihnen liegen wissenschaftliche Studien zum Wirkprofil, zur Effektivität und Sicherheit zugrunde, auch ist ihr Risikoprofil in mancher Hinsicht geringer als das der konventionellen (pharmakologischen) HRT. Dies kommt auch in entsprechenden Stellungnahmen der Fachgremien im In- und Ausland zum Ausdruck und wird besonders für „Risikopatientinnen" als bevorzugte methodische Variante zur Substitution empfohlen, was in der täglichen Praxis ein größeres Kollektiv umfassen wird. „Pharmakologische" Medikamente (z. B. nichthumane Hormonderivate) haben in erster Linie ihre Indikationen bei der kurzfristigen Therapie gynäkologischer Erkrankungen, wo eine kritische Nutzen-Risiko-Balance eher zu

tolerieren sein wird. Die Variante einer risikoarmen, eher individuellen statt konfektionierten Vorgehensweise erleichtert auch die Ausweitung der Indikation zur MHT: Neben der Therapie klimakterischer Beschwerden können zunehmend auch präventive Aspekte berücksichtigt werden, beispielsweise die Osteoprotektion durch Estrogene und Progesteron sowie eine Neuroprotektion durch Progesteron und seine Metaboliten [3, 19, 20, 44].

Fazit für die Praxis

- **„Bioidentisch" ist als Synonym für humanphysiologisch und risikoarm nicht ausreichend.**
- **Bei der ärztlichen Verordnung einer menopausalen Hormontherapie (MHT) sind fundamentale Nutzen-Risiko-Unterschiede zwischen „physiologischen" gegenüber „pharmakologischen" Hormonsubstanzen (synthetische bzw. nichthumane Derivate) und deren Anwendungsmodi zu berücksichtigen.**
- **Dabei reicht es nicht aus, lediglich den Einsatz bioidentischer (körperidentischer) Hormone zu betonen. Als zusätzliche Kriterien sollten wissenschaftsbasiert die Effektivität der Anwendung (abhängig von Dosis, Darreichung und Metabolisierung), ihre Risikoarmut und Sicherheit sowie ihre pharmazeutische Qualität belegt sein.**
- **Bei behördlich zugelassenen Medikamenten (z. B. mikronisiertes Progesteron als Weichkapsel; Estradiolgel, Pflaster) sind solche Anforderungen üblicherweise gewährleistet, für individuell rezeptierte Anwendungen (z. B. manche Cremes mit Progesteron; Gemische von Hormonen) gilt dies nicht immer.**
- **Eine effiziente Menopausetherapie ist heute durch Beachtung persönlicher Risikofaktoren sowie methodischer Varianten mit bioidentischen, d. h. physiologischen Aspekten risikoarm möglich geworden.**

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med.
A. Römmler
Siebenbürgener Straße 13,
81377 München, Deutschland
AlexanderDrRoe@posteo.de

Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Römmler Facharzt für Gynäkologie und gynäkologische Endokrinologie, Prävention & Anti-Aging-Medizin, München (D). Gründungspräsident 1997–2009, danach Ehrenpräsident der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Anti-Aging-Medizin (GSAAM e. V.).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Römmler gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Mueck AO (2015) Anwendungsempfehlungen zur Hormonsubstitution in Klimakterium und Postmenopause. Frauenarzt 56:657–660
2. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML et al (2013) Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA 310:1353–1368
3. Römmler A (2015) Endokrinologische Aspekte der Anti-Aging Medizin (CME Fortbildung). Gynäkol Geburtsmed Gynäkol Endokrinol 11:208–226
4. Ortman O (2009) Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause. Kurzversion der interdisziplinären S3-Leitlinie. Frauenarzt 50:840–851
5. Faber A, Bouvy ML, Loskamp L et al (2005) Dramatic change in prescribing of hormone replacement therapy in The Netherlands after publication of the MillionWomen Study: a follow-up study. Br J Clin Pharmacol 60:641–647
6. Manson JE, Kaunitz AM (2016) Menopause management – getting clinical care back on track. N Engl J Med 374:803–806
7. Holtorf K (2009) The bioidentical hormone debate: are bioidentical hormones (estradiol, estriol, and progesterone) safer or more efficacious than commonly used synthetic versions in hormone replacement therapy? Postgrad Med 121:73–85
8. L'Hermite M (2013) HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronized progesterone, a safer HRT. Climacteric 16(Suppl 1):44–53
9. Moskowitz D (2006) A comprehensive review of the safety and efficacy of bioidentical hormones for the management of menopause and related health risks. Altern Med Rev 11:208–223
10. Römmler A (2009) Update HRT – heute noch indiziert? HRT mit bioidentischen Hormongaben. J Gynakol Endokrinol 19(4):41–42
11. Whelan AM, Jurgens TM, Trinacty M (2011) Defining bioidentical hormones for menopause-related symptoms. Pharm Pract (Granada) 9:16–22
12. Schatz H. 2013. Zitiert nach: Ulrich A. Interview mit Prof. Dr. med. Dr. h.c. Helmut Schatz, Mediensprecher der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), 18. Febr. 2013.
13. Fishman JR, Flatt MA, Settersten RA Jr. (2015) Bioidentical hormones, menopausal women, and the lure of the "natural" in U.S. anti-aging medicine. Soc Sci Med 132:79–87
14. Pinkerton JV (2014) What are the concerns about custom-compounded "bioidentical" hormone therapy? Menopause 21:1298–1300
15. Stute P (2016) Bioidentische Hormone – Evidence-based Medicine? Frauenarzt 57:250–252
16. L'Hermite M, Simoncini T, Fuller S et al (2008) Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. Maturitas 60:185–201
17. Römmler A (2011) Hormonersatztherapie mit bioidentischen Hormonen. Modetrend oder neuer Erkenntnisstand? Gynäkol Geburtshilfe 4:14–16
18. Simon JA (2012) What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone. Climacteric 15(Suppl 1):3–10
19. Römmler A (2014) Östrogene in der Peri- und Postmenopause. In: Römmler A (Hrsg) Hormone – Leitfaden für die Anti-Aging Sprechstunde. Thieme, München, S 89–122
20. Römmler A (2014) Progesteron, ein systemisch wirkendes Hormon bei Mann und Frau. In: Römmler A (Hrsg) Hormone – Leitfaden für die Anti-Aging Sprechstunde. Thieme, München, S 123–136
21. Brennan JJ, Lu Z, Whitman M et al (2001) Serum concentrations of 17beta-estradiol and estrone after multiple-dose administration of percutaneous estradiol gel in symptomatic menopausal women. Ther Drug Monit 23:134–138
22. Burry KA, Patton PE, Hermsmeyer K (1999) Percutaneous absorption of progesterone in postmenopausal women treated with transdermal estrogen. Am J Obstet Gynecol 180:1504–1511
23. Scott RT Jr, Ross B, Anderson C et al (1991) Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: a crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. Obstet Gynecol 77:758–764
24. Setnikar I, Rovati LC, Vens-Cappell B et al (1996) Pharmacokinetics of estradiol and of estrone during repeated transdermal or oral administration of estradiol. Arzneimittelforschung 46:766–773
25. Setnikar I, Rovati LC, Vens-Cappell B et al (1998) Pharmacokinetics of estradiol and of estrone during application of a new 7-day estradiol transdermal patch with active matrix. Arzneimittelforschung 48:275–285
26. Setnikar I, Rovati LC, Santoro A et al (1999) Estradiol and estrone plasma levels during application of three strengths of a 7-day estradiol transdermal patch. Arzneimittelforschung 49:708–715
27. Simon JA, Bouchard C, Waldbaum A et al (2007) Low dose of transdermal estradiol gel for treatment of symptomatic postmenopausal women: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 109:588–596
28. Birkhäuser M, Hadji P, Imthurn B et al (2013) 10 Jahre Women's Health Initiative (WHI) – was haben wir gelernt? Frauenarzt 54:346–357
29. Huber JC (2011) Hormonersatztherapie – Österreichisches Konsensuspapier. Consensus Juni 2011. Österreichische Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie, Wien, S 1206016–14062011

30. Stute P, Neulen J, Wildt L (2016) The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. Climacteric 19:316–328
31. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E (2016) Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. Maturitas 91:25–35
32. De Lignieres B (1999) Endometrial hyperplasia. Risks, recognition and the search for a safe hormone replacement regimen. J Reprod Med 44(2 Suppl):191–196
33. PEPI Trial (1996) Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA 275:370–375
34. De Lignieres B, Dennerstein L, Backstrom T (1995) Influence of route of administration on progesterone metabolism. Maturitas 21:251–257
35. Römmler A, Römmler J (2009) Progesteron – genitale und extragenitale Wirkungen. Z Orthomol Med 3:9–13
36. Bulletti C, de Ziegler D, Flamigni C et al (1997) Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. Hum Reprod 12:1073–1079
37. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA et al (1994) Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. Fertil Steril 62:485–490
38. Mueck AO (2014) Systemische Progesterontherapie – transdermal? Frauenarzt 55:364–369
39. Bassuk SS, Manson JE (2016) The timing hypothesis: Do coronary risks of menopausal hormone therapy vary by age or time since menopause onset? Metabolism 65:794–803
40. Panay N (2014) Body identical hormone replacement. Post Reprod Health 20:69–72
41. Canonico M, Oger E, Conard J et al (2006) the ESTHER Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. J Thromb Haemost 4:1259–1265
42. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G et al (2007) Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation 115:840–845
43. Straczek C, Oger E, de Jonage-Canonico YMB et al (2005) (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. Circulation 112:3495–3500
44. De Villiers TJ, Pines A, Panay N et al (2013) Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 16:316–337
45. Stephenson K, Neuenschwander PF, Kurdowska AK (2013) 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 17:74–85