

Welche Vor- und Nachteile hat die Menopausale Hormontherapie (MHT) mit „Bioidentischen“ Hormonen?

M. J. Beckermann

Zitat

Wie beantworten Sie die folgende Frage einer Patientin: „Ich habe von bioidentischen und naturidentischen Hormonen gehört – ist das eine neue Art der Hormontherapie? Mir wurde gesagt, dass Hormone keinen Schaden anrichten können, wenn es sich um die gleichen Hormone handelt, die im Körper selbst produziert werden, stimmt das?“

Hintergrund

Vor 19 Jahren wurde die WHI-Studie (Women's Health Initiative) wegen einer Erhöhung der Rate an Brustkrebs und kardiovaskulärer Erkrankungen unter einer kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapie abgebrochen. Damit war der Traum vieler Frauenärztinnen und Frauenärzte, eine vorbeugende Hormontherapie könnte das Leben verlängern und kardiovaskuläre Erkrankungen verhindern, geplatzt. Die WHI-Studie war aber nicht konzipiert worden, um die eigentliche Indikation einer Hormontherapie, nämlich die Behandlung von Wechseljahresbeschwerden, zu untersuchen. In dieser Studie ging es darum, herauszufinden, ob Hormone Alterskrankheiten vorbeugen können.

10 Jahre nach dem Abbruch der Studie versuchten Forscherinnen und Forscher, neu zu bestimmen, ob Frauen in ihren 50er Jahren, die die Hormone wegen vasomotorischer Beschwerden einnehmen, mit denselben Risiken rechnen müssen wie die WHI-Studienteilnehmerinnen, die durchschnittlich 63 Jahre alt waren. Sie entwickelten die „Timing-Hypothese“ die besagt, dass bei Frauen, die zwischen 50 und 60 Jahren bzw.

innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause mit den Hormonen beginnen, die meisten Risiken deutlich geringer oder nicht vorhanden seien. Das Problem ist, dass alle Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen nicht signifikant sind [1]. Ungeachtet dessen haben jüngere Frauen ein niedrigeres Ausgangsrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen als ältere Frauen. Selbst wenn die Risikoerhöhung bei ihnen genauso hoch wäre wie bei den älteren Frauen, könnten sie insgesamt von einem niedrigeren Risiko ausgehen als die WHI-Studie für die älteren Frauen gezeigt hat. Beim Brustkrebs ist das anders. Da ist die Risikoerhöhung bei den Frauen, die früh mit der Hormoneinnahme beginnen, sogar größer als bei den Frauen, die älter sind als 60 [2, 3].

Außer dem Timing soll auch die Art der Hormone sowie die Applikationsart Einfluss auf das Risikoprofil haben. Manche Forscherinnen und Forscher, Frauenärztinnen und Frauenärzte vertreten sogar die Auffassung, dass die „neuen“ Hormontherapien nur noch Vorteile haben und mit keinem erhöhten Risiko verbunden seien. Das Zauberwort heißt „Bioidentische Hormone“. Die Verordnungszahlen sog. bioidentischer Hormone steigen rasant an, ob als Fertigarzneimittel oder als in kooperierenden Apotheken zusammengesetzte Magistralrezepturen. Frauen wird erklärt, dass die neuen Rezepturen mit denen aus der WHI-Studie überhaupt nicht vergleichbar seien. Die Versprechungen sind teilweise so anmaßend wie in den 1990er Jahren und wollen glauben machen, dass die WHI-Studie mit den „neuen“ Behandlungen nichts

zu tun habe. Vor diesem Hintergrund möchte ich darlegen, was unter bioidentischen oder naturidentischen Hormonen überhaupt zu verstehen ist und welche gesicherten Daten es zu ihrer Wirksamkeit und ihren Risiken gibt.

Begriffsklärung

Bioidentische bzw. naturidentische Hormone sind Hormone mit der gleichen chemischen Formel, wie sie im Frauenkörper produziert werden, egal ob sie in Eierstöcken oder in chemischen Fabriken hergestellt werden.

Im Frauenkörper spielen vor allem **drei Östrogenarten** eine Rolle. 17- β -Östradiol hat die stärkste Wirkung. Östriol und Östron haben einen schwächeren Effekt. 17- β -Östradiol wurde vor allem in Europa bereits seit den 1960er Jahren zur Behandlung menopausaler Beschwerden eingesetzt, zuerst als Injektionslösung, später in Tablettenform und danach auch zur transdermalen Behandlung mit Pflaster und Gel. Des Weiteren steht ein 17- β -Östradiol-Nasenspray zur Verfügung. Vereinzelt wurden und werden Frauen auch mit Östrioltabletten behandelt. Diese drei Östrogenarten fallen unter den Begriff naturidentischer oder bioidentischer Östrogene. Ihre Verwendung ist keineswegs neu, sondern so alt wie die Hormontherapie selbst.

Progesteron bzw. Gelbkörperhormon ist das Hormon, was in der zweiten Zyklushälfte bei geschlechtsreifen Frauen produziert wird. Es wird als „natürliches Progesteron“ den synthetischen Gesta-

genen gegenübergestellt. Synthetische Gestagene haben eine höhere Wirksamkeit als Progesteron. Sie können den Eisprung verhindern und wurden deswegen für Ovulationshemmer entwickelt. Das „natürliche“ Progesteron wird chemisch produziert. Es findet klinische Anwendung, seit es – etwa seit 20 Jahren – in mikronisierter Form hergestellt wird. Nicht mikronisierte Progesteronmoleküle werden im Magen-Darm-Trakt schnell aufgespalten und können keine Wirkung entfalten. Über die Haut wird Progesteron kaum bis gar nicht resorbiert. Alle transdermalen Produkte wirken gar nicht oder nur unzuverlässig. Über Schleimhäute und unverhorntes Plattenepithel wie in der Vagina kann Progesteron jedoch zuverlässig resorbiert werden.

Früher (vor der WHI-Studie) wurde der Marketingbegriff „natürliche“ Östrogene für die konjugierten Östrogene benutzt. Sie enthalten ein Gemisch aus Östrogenen und östrogenartigen Stoffen, die aus dem Harn trächtiger Stuten gewonnen wurden. Die meisten US-amerikanischen Studien wurden mit konjugierten Östrogenen durchgeführt, u.a. die WHI-Studie. Nach Veröffentlichung der Studie brachen die Verkaufszahlen konjugierter Östrogene in den USA wie auch in Europa drastisch ein.

Seit der Verbreitung der alarmierenden Daten der WHI-Studie zu den Risiken von Hormonen unterlaufen manche Ärzte die Angst der Frauen vor einer Hormontherapie durch die Verordnung **hormonhaltiger Magistralrezepturen**, im englischen *compounded hormones*. Sie werden nach Vorgaben der Ärztinnen und Ärzte in Apotheken angemischt und den Frauen als „individuell auf sie abgestimmte“ Produkte verkauft. Inhaltsstoffe und Menge müssen zwar deklariert wer-

den, aber es gibt nicht die typischen Beipackzettel. Rechtlich sind Magistralrezepturen ausnahmsweise nur dann erlaubt, wenn ein deutlicher Zusatznutzen vorliegt oder wenn kein Fertigarzneimittel zur Verfügung steht. Ärztinnen und Ärzte, Apothekerinnen und Apotheker übernehmen die Haftungsrisiken, die sonst pharmazeutische Firmen tragen. Sie haben auch eine Aufklärungsverpflichtung, die dem Inhalt von Beipackzetteln entspricht. Deutsche Gerichte legen die Möglichkeit zur Nutzung dieser Ausnahme der Zulassungsverpflichtung eng aus – darüber sollten Ärztinnen und Ärzte, Apothekerinnen und Apotheker, die Magistralrezepturen anfertigen (lassen) oder weitergeben sich im Klaren sein. Die Produkte werden oft verharmlosend beworben, z. B. „auf der Basis von Yamswurzeln“. Tatsächlich werden die meisten Hormone auf der Basis von Yamswurzeln hergestellt, und zwar sowohl Östrogene als auch Progesteron bzw. Gestagene. Yamswurzeln werden industriell angebaut, weil sie große Mengen Diosgenin enthalten. Es gehört zu den Steranen, die als Vorläufermoleküle für die chemische Produktion von Steroidhormonen genutzt werden. Neben den rechtlichen Bedenken sind Magistralrezepturen nicht so zuverlässig wie Fertigarzneimittel, weil diese einer stärkeren Kontrollen unterliegen [4].

Up-date zu Vor- und Nachteilen einer Menopausalen Hormontherapie (MHT)

Für die kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie mit Konjugierten Östrogenen (CEE) und MPA sind Vorteile und erhöhte Risiken nachgewiesen, zusätzlich sind Vorteile möglich oder ungewiss und Risiken wahrscheinlich (► Tab. 1). Dies gilt ebenfalls für die alleinige Therapie mit Östrogenen (Konjugierte Östrogene CEE; ► Tab. 2).

Ändern Variationen einer Hormontherapie deren Vor- und Nachteile?

Die Datenlage zu Variationen einer MHT hat schwache bis moderate Evidenzlevel. Die großen randomisierten Doppelblindstudien (WHI, HERS) wurden mit konjugierten Östrogenen (CEE) und Medroxyprogesteronacetat (MPA) durchgeführt. Kleinere RCTs und RCTs, die nur über einen kurzen Zeitraum (z. B. 1–2 Jahre) laufen, sind nicht in der Lage, seltene Ereignisse wie z. B. Lungenembolien zu erfassen. Große Kohorten- und Fallkontrollstudien (z. B. The Million Women Study, die E3N-Studie, ESTHER-Studie, CECILE-Studie, Studie aus UK von Renoux) bilden diese Risiken besser ab, aber sie sind anfällig für Verzerrungen und sind nicht beweiskräftig. Deswegen gelten alle unten angegebenen Aussagen nicht als gesichert. Risikoreduktionen und -erhöhungen werden in diesem Artikel wegen der fehlenden Vergleichbarkeit der Studien nicht in Zahlen angegeben.

Östradiol oral

Die Ergebnisse der WHI-Studie wurden unter anderem kritisiert, weil konjugierte Östrogene (CEE) statt 17- β -Östradiol, einem sog. bioidentischen Östrogen, angewendet wurden. Was wissen wir über Vergleichsstudien von CEE und Östradiol?

In einem systematischen Cochrane Review [6] finden sich weder Unterschiede in der Wirksamkeit noch bei den unerwünschten Begleiterscheinungen wie Brustspannen, Zwischenblutungen etc. Unter einer CEE-Therapie sind zwar die Östrogen Spiegel im Blut höher als unter einer Östradioltherapie. Unterschiedliche Auswirkungen auf das Thrombose-Embolie-Risiko, auf koronare Herzkrankheiten oder auf das Schlaganfallrisiko wurden aber in keiner Studie nachgewiesen.

Vorteil nachgewiesen	Vorteil möglich oder ungewiss	Erhöhtes Risiko wahrscheinlich	Erhöhtes Risiko nachgewiesen
Vasomotorische Beschwerden	Darmkrebs	CHD (coronary heart disease)**	Brustkrebs
Osteoporose	CHD (coronary heart disease)*	Demenz**	Tiefe Venenthrombose
Scheidenatrophie	Typ-2-Diabetes	Eierstockkrebs***	Lungenembolie
	Endometriumkarzinom***	Schlaganfall	Gallenerkrankungen

Tab. 1: Kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie mit Konjugierten Östrogenen (CEE) und MPA. *reduziertes Risiko oder kein Effekt bei jüngeren Frauen bzw. wenige Jahre nach der Menopause; **erhöhtes Risiko bei älteren Frauen; ***Langzeittherapie mehr als 5 Jahre; modifiziert [5].

Vorteil nachgewiesen	Vorteil möglich oder ungewiss	Erhöhtes Risiko wahrscheinlich	Erhöhtes Risiko nachgewiesen
Vasomotorische Beschwerden	Brustkrebs	Darmkrebs**	Endometriumkarzinom
Osteoporose	Typ-2-Diabetes	Demenz**	Tiefe Venenthrombose
Scheidenatrophie	CHD (coronary heart disease)*	Schlaganfall	Lungenembolie
			Gallenerkrankungen

Tab. 2: Alleinige Therapie mit Östrogenen (Konjugierte Östrogene CEE). *reduziertes Risiko oder kein Effekt bei jüngeren Frauen bzw. wenige Jahre nach der Menopause; **erhöhtes Risiko bei älteren Frauen; modifiziert [5].

Eine Analyse der WHI-Beobachtungsstudie (WHI-OS) zeigt, dass Östradiol keinen Vorteil hat gegenüber CEE in Bezug auf das Brustkrebsrisiko [7]. Eine Metaanalyse der weltweiten Studiendaten zu Hormontherapie und Brustkrebs findet, dass jede Art der Östrogen-therapie mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden ist. Der Vergleich zwischen konjugierten Östrogenen und Östradiol fällt eher zugunsten der konjugierten Östrogene aus. Der Unterschied ist aber nicht signifikant [3].

Transdermales statt orales Östrogen

Innerhalb eines systematischen Cochrane Reviews [6] verglichen

zwei Studien transdermales mit oralem Östradiol. Die Frequenz der Hitzewallungen verringert sich in beiden Gruppen gleichermaßen. Auch die KEEPS-Studie bestätigt, dass Hitzewallungen, Nachtschweiß und Schlafstörungen [8] durch orale und transdermale Gabe von Östrogen gleich effektiv behandelt werden.

Im Hinblick auf kardiovaskuläre Risiken wurden entscheidende Unterschiede zwischen einer oralen und einer transdermalen Östrogen-therapie festgestellt. Das Thrombose-/Embolierisiko ist laut einem Review von Scarabin [9] bei oralen Östrogenen allein erhöht, bei transdermalen Östrogenen allein jedoch nicht.

Eine Metaanalyse der weltweiten Studiendaten zu Hormontherapie und Brustkrebs von 2019 findet, dass jede Art der Östrogen-therapie mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden ist. Das Brustkrebsrisiko von oralen und transdermalen Östrogenen unterscheidet sich nicht. **Die Ergebnisse sind signifikant** [3]. Die französische E3N-Kohortenstudie bestätigt, dass das Brustkrebsrisiko unter oraler und transdermalen Östrogen-therapie gleichermaßen erhöht ist [10].

Die Östrogenendosis

Eine Subgruppenanalyse aller Behandlungsarten mit 17- β -Estradiol eines systematischen Cochrane Reviews [6] zeigt, dass höhere Dosierungen mit höherer Wirksamkeit verbunden sein könnten, aber auch mit mehr unerwünschten Begleiterscheinungen.

Oliver-Williams findet in einem Review von 2019, dass Östrogene dosisabhängig das Risiko für Thrombose/Embolie und Schlaganfall erhöhen [11]. Laut einer Fallkontrollstudie aus dem UK ist das Risiko für Schlaganfälle unter transdermalen Östrogenen bis 50 μ g nicht erhöht. Orale Östrogene und transdermale Östrogene mit mehr als 50 μ g erhöhen das Risiko für Schlaganfälle [12].

Eine Metaanalyse der weltweiten Studiendaten zu Hormontherapie und Brustkrebs von 2019 findet, dass jede Art der Östrogen-therapie mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden ist. Bei der kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapie ist das Risiko höher als bei der alleinigen Östrogen-therapie. Über das Ausmaß der Risikoerhöhung einer kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapie entscheidet nicht die tägliche Östrogenendosis, sondern ob der Gestagenzusatz kontinuierlich oder sequentiell erfolgt. Der Unterschied wird allerdings erst signifikant nach

einer durchschnittlichen Einnahmedauer von 9 Jahren [3].

Transdermales Östrogen < 50 µ plus mikronisiertes Progesteron

Während eine Therapie mit oralen Östrogenen plus synthetischen Gestagenen das Thrombose-Embolie-Risiko erhöht, ist das Risiko für thromboembolische Ereignisse und für Schlaganfälle bei transdermalen Östrogenen unter 50 µg und mikronisiertem Progesteron niedriger als bei den anderen Formen der MHT [12].

Manche Studien werten aus, wie verschiedene Gestagen-Ergänzungen das Thrombose-Embolie-Risiko beeinflussen: mikronisiertes Progesteron ist mit keinem oder nur gering erhöhten Risiko verbunden [9, 13, 14]. Bei den synthetischen Gestagenen sind die Ergebnisse in verschiedenen Studien unterschiedlich, und sie sind auch nicht signifikant. Das ist anders bei der Bewertung des Thrombose-Embolie-Risikos der verschiedenen Gestagene in Ovulationshemmern. Diese Ergebnisse können nicht auf die transdermale MHT übertragen werden. Deswegen wird hier von dem Versuch einer Risikobewertung der verschiedenen Gestagene zum Thromboembolie-Risiko Abstand genommen.

Für das Schlaganfallrisiko spielen die Gestagene eher eine untergeordnete Rolle. Mikronisiertes Progesteron beeinflusst das Schlaganfallrisiko nicht oder wenig. Ungünstig scheinen nur die Norpregnan-Abkömmlinge (Nomegestrolacetat, Promegeston) zu sein [15].

Die Metaanalyse der weltweiten Studiendaten zu Hormontherapie und Brustkrebs aus dem Jahr 2019 zeigt, dass jede Art der Östrogen-therapie mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden ist und jede Art der Kombinationstherapie mit Östrogenen und Gestagenen das Ri-

siko noch erhöht. Der Vergleich der Gestagene Levonorgestrel, Noethisteronacetat und Medroxyprogesteronacetat ergibt keinen Unterschied in der Erhöhung des Brustkrebsrisikos. Die Daten sind signifikant. Für den Vergleich mit mikronisiertem Progesteron lagen nicht genügend Daten vor [2]. Laut französischer E3N Publikation 2008 [10] erhöht mikronisiertes Progesteron das Brustkrebsrisiko nicht zusätzlich, wie es bei anderen Gestagenen der Fall ist – das Ergebnis ist aber nicht signifikant. Ab einer Behandlungsdauer von 6 Jahren ist das Brustkrebsrisiko auch unter Östrogen plus mikronisiertem Progesteron signifikant erhöht [16].

Sjögren [17] und Tempfer [18] kommen in zwei systematischen Reviews übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass mikronisiertes Progesteron keinen so zuverlässigen Endometriumschutz gewährleistet wie synthetische Gestagene. Die kontinuierliche Gabe von synthetischen Gestagenen im Rahmen einer kombinierten MHT erniedrigt das Risiko für Endometriumkarzinom. Das trifft bei einer sequentiellen MHT mit synthetischen Gestagenen sowie bei einer sequentiellen oder kontinuierlichen MHT mit mikronisiertem Progesteron nicht zu. Zwei Studien [19, 20] finden ein erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko unter einer Kombinationstherapie mit mikronisiertem Progesteron unabhängig davon, ob Progesteron sequentiell oder kontinuierlich eingenommen wurde.

Magistralrezepturen statt Fertigarzneimittel

Eine US-amerikanische Studie von 2019 hat die Inhaltsstoffe von Magistralrezepturen geprüft [4]. Die Forscherinnen und Forscher haben Verordnungen von 0,5 mg Östradiol und 100 mg Progesteron an 15 Apotheken geschickt, und zwar so-

wohl als Kapseln zur oralen Einnahme als auch als Creme zum Auftragen auf die Haut. 13 Apotheken haben die Medikamente wie verlangt hergestellt. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bestimmten die tatsächliche Hormonmenge im Radioimmunassay. In den Kapseln lag die Östradiolkonzentration zwischen 0,365 bis 0,551 mg, in der Creme zwischen 0,433 und 0,55 mg. Die Progesteronwerte betragen 90,8 bis 135 mg in den Kapseln und 93 bis 118 mg in den Cremes. Diese teilweise beträchtlichen Schwankungen veranlassten die NAMS (North American Menopause Society) [21] und die FDA (Food and Drug Administration)[22] zu einer Stellungnahme, in der vor einer Hormontherapie mit Magistralrezepturen gewarnt wurde, weil die Hormonkonzentrationen zu variabel und damit unzuverlässig und unsicher sind. Das hat vor allem eine Bedeutung, wenn durch zu niedrige Progesteronmengen das Endometrium nicht ausreichend vor Proliferation geschützt wird. Ein zusätzlicher, in der Studie nicht weiter beforschter Aspekt ist die fehlende Resorbierbarkeit von Progesteron durch die Haut. Ein Endometriumschutz ist bei transdormaler Anwendung von Progesteron auf keinen Fall gewährleistet.

Eine andere qualitative amerikanische Studie befasst sich mit der Motivation von Frauen, Magistralrezepturen statt Fertigarzneimittel und auch statt sog. alternativer Behandlungsmethoden zu wählen [23]. Im Rahmen einer größeren qualitativen Studie zu Partizipativer Entscheidungsfindung in den Wechseljahren wurden 21 Frauen einer Fokusgruppe, die sich für hormonhaltige Magistralrezepturen entschieden hatten, ausführlich interviewt. Zwar gab es für einzelne Frauen auch individuelle Entscheidungsgründe, im Großen und Ganzen mischten sich jedoch zwei Stränge: die „push“-

und „pull“-Motivationen. Als „push“-Motivationen werden die Gründe bezeichnet, die Frauen von der konventionellen Hormontherapie und auch von den konventionellen Alternativtherapien wegführen.

Dazu gehören 1. Angst und Unsicherheit in Bezug auf die Arzneimittelsicherheit, 2. eine Aversion gegen Hormone (in den USA speziell gegen konjugierte Östrogene) und 3. ein umfassendes Misstrauen gegenüber dem Medizinsystem, in welchem die Belange der Frauen zu wenig beachtet werden und die medikamentöse Therapie überbewertet wird. Mit pflanzlichen Behandlungen und Sojaprodukten waren die interviewten Frauen unzufrieden, weil sie nicht effektiv wirksam waren. „Pull“-Motivationen sind die Gründe, die eine Behandlung mit Magistralrezepturen für Frauen anziehend macht. Dazu gehört 1. die Erfahrung, dass die Mittel wirksam sind und die Wechseljahresbeschwerden verschwinden, 2., dass die Frauen davon ausgehen, dass sie sicherer sind als konventionelle Hormone, 3., dass sie angeblich individuell auf jeden einzelnen Frauenkörper und das, was er braucht, zugeschnitten sind und 4., dass die Therapie von intensiver klinischer Betreuung (z. B. Untersuchung regelmäßiger Blut- oder Speichelproben) und Zuwendung begleitet ist. Hinzu kommt, dass im deutschsprachigen Raum suggestive Begriffe wie natürliche, bioidentische oder naturidentische Hormonbehandlungen von vielen Frauen und ihren Behandlerinnen und Behandlern mit diesen Magistralrezepturen assoziiert und diese Begriffe ungerechtfertigterweise vereinnahmt werden, treffen sie doch genauso auf jede konventionelle Behandlung mit 17- β -Östradiol, Östriol und Progesteron zu. Die Studie von Jennifer Thompson kommt zu dem Schluss, dass die Bedeutung der Ergebnisse zur Motivation weit über das Verständnis, warum Frauen sich für hormonhaltige

Magistralrezepturen entscheiden, hinausgehen. Sie zeigen auf, wie wichtig es ist, die Prinzipien der Partizipativen Entscheidungsfindung in den klinischen Alltag zu übernehmen. Frauen sollen explizit eingeladen werden, über ihre Erfahrungen, Vorlieben und Prioritäten zu sprechen. Wenn sie damit ernst genommen werden, öffnen sie sich auch den Erklärungen der Ärztinnen und Ärzte über die Vor- und Nachteile der verschiedenen Therapieoptionen.

Fazit

Eine menopausale Hormontherapie (MHT) ist die effektivste Behandlung von klimakterischen Beschwerden. Die beträchtlichen Risiken, die die WHI-Studie seit 2002 gezeigt hat, lassen Frauen – und auch viele Ärztinnen und Ärzte – vor einer Hormonbehandlung zurückschrecken. Es ist wichtig und richtig, die Nutzen-Schadens-Bilanz gründlich zu prüfen. Dazu gehört ein empathisches Anamnesegespräch, welches den Frauen Raum gibt, über ihre Erfahrungen, Sorgen und Vorlieben zu sprechen.

Für eine partizipative Entscheidungsfindung ist es wichtig, die Motivation der Frauen für oder gegen eine Hormontherapie zu kennen und zu respektieren. Informationen zu Vor- und Nachteilen sollen sachlich vermittelt werden und ohne das Bestreben, Frauen in die ein oder andere Richtung zu drängen. Wenn keine gemeinsam getragene Lösung gefunden wird, kann es auch sinnvoll sein, die Entscheidung aufzuschieben und einen weiteren Beratungstermin zu vereinbaren. Dann hat die Frau Zeit, sich zwischenzeitlich bei seriösen Quellen zu informieren. Die NAMS (North American Menopause Society) hat eine App, MenoPro [24], entwickelt für zwei Zielgruppen, für betroffene Frauen und für behandelnde Ärzte. Sie gibt Entschei-

dungshilfe für oder gegen eine Hormontherapie. Das Grundrisiko der Frauen, zum Beispiel des kardiovaskulären Risikos, wird dort auf der Basis eines definierten Algorithmus berücksichtigt. Auch die S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause-Diagnostik und Interventionen“ [2] liefert Ärztinnen und Ärzten detaillierte deutschsprachige Hintergrundinformationen. Ein aktueller Ratgeber „übersetzt“ die Leitlinienempfehlungen in eine allgemein verständliche Sprache und bietet Ärztinnen und Ärzten Visualisierungsmaterial für die Sprechstunde [25].

Wenn Frauen durch klimakterische Beschwerden so beeinträchtigt sind, dass sie sich für eine Hormontherapie entscheiden, sollen die verschiedenen Behandlungsoptionen besprochen werden. Für hysterektomierte Frauen ist eine alleinige Östrogentherapie am günstigsten. Bei nicht-hysterektomierten Frauen ist die transdermale Form (Pflaster oder Gel) mit weniger Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden als die orale Form. Bei einer kombinierten Therapie ist das Gesamtrisiko am geringsten, wenn eine transdermale Östrogentherapie (Pflaster oder Gel) mit mikronisiertem Progesteron kombiniert wird, entweder kontinuierlich oder für mindestens 12 Tage im Monat. Falls in Einzelfällen eine Therapie länger als 5 Jahre erforderlich ist, reicht Progesteron zum Endometriumschutz nicht aus.

Es ist der Datenlage nicht angemessen, die Risiken einer Hormontherapie zu leugnen oder zu verharmlosen, denn alle oben angegebenen vergleichenden Ergebnisse haben keine Beweiskraft. Sie sind „nur“ Hinweise. Da die transdermalen Östrogene kombiniert mit mikronisiertem Progesteron außer dem nicht so sicheren Endometriumschutz keine anderen Nachteile zu haben scheinen, sollten sie bei ge-

gebener Indikation Anwendung finden. Auch Frauen mit relativen Kontraindikationen wie Übergewicht oder mildem Hypertonus können bei schweren vasomotorischen Beschwerden die transdermale Therapie mit mikronisiertem Progesteron erwägen. Von einer kombinierten oralen Östrogen-therapie mit synthetischen Gestagenen sollte ihnen dagegen abgeraten werden. Bei übergewichtigen Frauen muss andererseits das Risiko für Endometriumkarzinom bedacht werden.

Das Brustkrebsrisiko einer transdermalen Östrogen-therapie mit mikronisiertem Progesteron kann durch die genannten Studien am wenigsten entkräftet werden. Frauen, die im Gespräch Angst vor Brustkrebs als „push“-Motivation ausdrücken, dürfen nicht beruhigt werden mit Sätzen wie: „Die heutigen Hormontherapien haben gar kein erhöhtes Brustkrebsrisiko mehr“. Das wäre eine sträflich fehlerhafte Aufklärung. Aber eine Grafik zu präsentieren, die das Brustkrebsrisiko, welches in den Köpfen mancher Frauen unrealistisch erhöht ist, relativiert, und darauf hinzuweisen, dass mikronisiertes Progesteron möglicherweise ein niedrigeres Risiko hat als die synthetischen Gestagene, das wäre schon angemessen.

Magistralrezepturen bieten keinen einzigen Vorteil gegenüber Fertigarzneimitteln, wohl aber die oben aufgeführten Nachteile. Sie sind reine Augenwischerei, indem sie eine Pseudo-Natürlichkeit und Pseudo-Individualisierung als Verkaufsstrategie benutzen und meist unseriöse Versprechungen machen.

In diesem Sinne kann die zu Anfang des Artikels gestellte Frage zuerst vertieft (z. B. „Was genau erhoffen Sie sich denn von einer Hormontherapie?) und dann differenziert beantwortet werden.

Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat sich die bioidentische menopausale Hormontherapie als beliebte Alternative zu synthetischen Hormonen entwickelt. „Natürliche“ bioidentische Hormone gelten als sicherer. Speziell die in Apotheken selbst zubereiteten Hormone (Magistralrezepturen) werden als Alternative zu Fertigarzneimitteln verschrieben. Es ist eine falsche Annahme, davon auszugehen, dass nur Magistralrezepturen bioidentisch sind. Auch Fertigarzneimittel wie 17- β -Estradiol und mikronisiertes Progesteron haben dieselbe chemische Struktur wie die Hormone, die in Frauenkörpern selbst hergestellt werden. Die Sicherheit von bioidentischen Hormonen ist nie gründlich untersucht worden. Deswegen haben Ärzte wenig Gesichertes in der Hand, um ihre Patientinnen zu „natürlichen“ bioidentischen Hormone zu beraten.

Dieses Review kommt zu dem Schluss, dass eine menopausale Hormontherapie (MHT) die effektivste Behandlung von menopausalen Beschwerden ist, entweder Estrogene für hysterektomierte Frauen oder Estrogene und Gestagene (inkl. Progesteron) für Frauen mit Uterus. Das kardiovaskuläre Risiko hängt nicht von der chemischen Formel der Estrogene ab, sondern von dem Applikationsmodus. Transdermale Estrogene sind mit einem geringeren Risiko für Thromboembolien und Schlaganfall verbunden als orale Estrogene. Gestagene erhöhen das Risiko. Vermutlich steigert Progesteron das Risiko für Thromboembolien nicht so stark wie synthetische Gestagene. Generell ist das Risiko einer MHT für kardiovaskuläre Erkrankungen geringer für junge Frauen im Vergleich zu Frauen über 60 Jahre. Das Risiko für Thromboembolien ist am höchsten in den ersten zwei Jahren der Hormoneinnahme. Das Brustkrebsrisiko folgt anderen Prinzipien. Frauen, die früh mit einer Hormoneinnahme beginnen, haben ein höheres Risiko als ältere Frauen. Das Risiko ist umso höher, je länger die Hormone eingenommen werden. Alle Arten der Estrogene erhöhen das Brustkrebsrisiko, unabhängig vom Applikationsmodus (außer eine niedrig dosierte vaginale Östrioltherapie). Der Zusatz von Gestagenen steigert das Risiko noch. Möglicherweise ist die Risikoerhöhung unter mikronisiertem Progesteron nicht so ausgeprägt wie unter synthetischen Gestagenen, aber das Evidenzlevel ist niedrig. Nach den derzeitigen Erkenntnissen scheint die transdermale Östrogen-therapie plus mikronisiertem Progesteron eine der besten Therapie-regime gegen Wechseljahresbeschwerden zu sein.

Es gibt jedoch keinerlei Hinweise dafür, dass Magistralrezepturen sicherer oder wirksamer sind als Fertigarzneimittel. Im Gegenteil unterliegen in Apotheken zusammengemischte Hormonprodukte keinerlei Qualitätskontrolle. Auf die Hormonmenge ist kein Verlass, sie können unerwünschte Beimengungen enthalten, und diese Therapien verschlingen oft unangemessene Summen von Geld. Frauen und ihre Ärztinnen und Ärzte sollten über die Risiken von Magistralrezepturen informiert werden, zumal sie gegenüber Fertigarzneimitteln keinen Zusatznutzen haben, und es auf dem Markt genügend Auswahl an Fertigarzneimitteln gibt.

Schlüsselwörter: Hormone – transdermale Östrogene – Progesteron – Hormonersatztherapie – Brustkrebs – Thrombose – Schlaganfall – Magistralrezeptur

Summary

What are the advantages and disadvantages of menopausal hormone therapy (MHT) with "bioidentical" hormones?

M. J. Beckermann

In recent years, bioidentical menopausal hormone therapy has emerged as a popular alternative to synthetic hormones. There is the belief that the "natural" or bioidentical hormones – especially compounded hormones – are a safer alternative to manufactured products. It is a wrong assumption to think that only compounded hormones are bioidentical. Pharmaceuticals like 17- β -Estradiol and micronized progesterone have the same chemical formula as the hormones that are produced in women's bodies. The safety of bioidentical menopausal hormones has never been studied with any rigor. So, doctors cannot adequately advise patients seeking "natural" bioidentical hormone therapy.

This review finds that menopausal hormone therapy is the most effective treatment available for menopausal symptoms, either estrogen for hysterectomized women or estrogen and progestin (incl. progesterone) for women with a uterus. Cardiovascular risks are not depending on the chemical formula of estrogens but on the route of administration. Transdermal estrogens are associated with a lower risk of thromboembolism and stroke than oral estrogens. Progestin increases the risk. Progesterone may increase the cardiovascular risk, but not as much as synthetic progestins. The cardiovascular risks of MHT are lower for younger women than for women over 60. The risk of thromboembolism is the highest in the first two years of treatment. The risk for breast cancer follows other principles. Women who start the MHT at an early age are at higher risk. The longer the treatment, the higher the risk. Every estrogen therapy increases the risk of breast cancer (except low dose vaginal estriol therapy). The addition of progestin augments the risk further. It seems as if the risk of estrogen plus progesterone is less than the risk of estrogen plus synthetic progestin, but the evidence is low.

There is evidence demonstrating that transdermal estrogen associated with natural micronized progesterone represents one of the optimal MHT regimens. However, there is no evidence that – compared to pharmaceuticals – compounded hormones are safer or more effective. On the contrary, compounded bioidentical MHT is not subject to any quality control. The amount of hormones may vary, they may contain undesirable additives, often costing vast sums of money. Doctors and female patients should be made aware of the potential dangers of compounded hormones.

Keywords: hormones – transdermal estrogens – progesterone – hormone replacement therapy – breast cancer – thrombosis – stroke – extemporaneous prescription

Mir hat an der MenoPro-App besonders gefallen, dass Frauen, die nur leichte oder moderate Beschwerden haben, in einem ersten Schritt

empfohlen wird, über drei Monate Lebensstiländerungen umzusetzen. Frauen werden zum Beispiel angeleitet, einer Hitzewallung mit

vertiefter Atmung zu begegnen – langsam und ruhig atmen, länger ausatmen als einatmen. Das ist eine Empfehlung, die in diesen Zeiten vermutlich für uns alle hilfreich ist.

Literatur:

1. Manson J et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post-stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310: 1353–68
2. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>
3. Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer, Type and timing of menopausal hormone therapies and breast cancer risk: individuell participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019; 394(10204): 1159–68
4. Stanczyk FZ et al. Determination of estradiol and progesterone content in capsules and creams from compounding pharmacies. *Menopause* 2019, 26(9): 966–71
5. Shufelt Ch & Manson JA. Managing Menopause by Combining Evidence with Clinical Judgement. *Clin Obstet Gynecol* 2018; 61(3): 470–9

Vollständige Literatur unter:

<https://medizin.mgo-fachverlage.de/gyne/literatur-gyne/>

Interessenkonflikt:

Die Autorin erklärt, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Maria J. Beckermann
Frauenärztin – Psychotherapeutin
Buchenweg 9
50765 Köln
Tel.: 0221-9591062
m.j.beckermann@t-online.de

Dr. Maria Beckermann

