

Sie fragen – Experten antworten

Bioidentische Hormone und Hormonstatus in der Perimenopause

Katrin Schaudig, Anneliese Schwenkhagen

■ **Unsere Serie „Hormonsprechstunde“ beantwortet Fragen aus dem Bereich der Endokrinologie, die sich in der täglichen gynäkologischen Praxis stellen. Einerseits gibt es mehr und mehr valide Daten aus Studien, die uns eine Leitschnur in der Behandlung unserer Patientinnen geben. Andererseits wissen wir sehr wohl, dass ein individuelles Konzept notwendig ist, um gerade in schwierigen Fällen die für die Patientin optimale Entscheidung zu finden. Die Fälle kommen aus der Praxis und werden von ausgewählten Experten praxisnah mit konkreten Lösungsvorschlägen beantwortet. Die Antwort soll darüber hinaus helfen, in ähnlich gelagerten Fällen gute Lösungen zu finden.**

Uns erreichten in den letzten Monaten wiederholt Anfragen zur bioidentischen Hormontherapie und zum Hormonstatus in der Perimenopause, sodass diese „Hormonsprechstunde“ sich mit zwei Fragen hierzu beschäftigt:

Frage 1: Zunehmend stellen sich Frauen zwischen 40 und Anfang 50 wegen diffuser Beschwerden wie „Erschöpfung“ oder Ähnlichem vor und fordern die Veranlassung eines Hormonstatus sowie eine bioidentische HRT. Wie soll man mit solchen Fällen umgehen?

Frage 2: Sind „bioidentische“ Hormone wirklich besser als „andere“ Hormontherapien?

Hormonstatus im perimenopausalen Übergang

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Peri- und Postmenopause empfiehlt bezüglich einer Über-

prüfung des Hormonstatus Folgendes: „Eine Bestimmung des FSH zur Diagnose der Peri- und Postmenopause soll nur bei Frauen zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr mit klimakterischen Symptomen (z. B. Hitzewallungen, Zyklusveränderungen) sowie bei Frauen unter 40 Jahren mit Hinweisen auf vorzeitige Ovarialinsuffizienz erfolgen (1).

Die entscheidende Frage ist in einer Situation wie der oben beschriebenen, mit welcher Symptomatik sich die Patientin präsentiert, insbesondere, ob bereits Zyklusunregelmäßigkeiten vorhanden sind oder nicht und ob sie Symptome aufweist, die für eine frühe perimenopausale Übergangssituation typisch sind (z. B. Schlafstörungen, depressive Verstimmungen, Konzentrationsstörungen usw.) (2).

Der Beginn einer perimenopausalen Übergangssituation mit Beginn des fünften Lebensjahrzehnts ist keineswegs ungewöhnlich. Der Hormonstatus stellt sich in dieser Situation aber meist unauffällig dar. Gelegentlich findet man ein etwas erhöhtes FSH zu Zyklusbeginn, dies muss aber keineswegs zwingend der Fall sein. Aussagekräftiger ist möglicherweise eine Überprüfung von Estradiol und Progesteron in der Mitte der zweiten Zyklushälfte zur Klärung, ob bereits Lutealinsuffizienzen vorliegen.

Zur Beantwortung der Frage, ob die Patientin sich in der frühen Perimenopause befindet, ist ein Hormonstatus also in den meisten Fällen nicht zielführend und kann sogar Verwirrung stiften: Ein „normaler“ Hormonstatus schließt eine beginnende perimenopausale Übergangssituation nicht aus, sondern es handelt sich hier im Wesentlichen um eine klinische Diagnose. Erste Anzeichen der beginnenden Perimenopause



Hormonsprechstunde

Fragen aus der Praxis – Experten antworten

Dr. Anneliese Schwenkhagen und **Dr. Katrin Schaudig**, Praxis für gynäkologische Endokrinologie HORMONE HAMBURG, sind ausgewiesene Hormonspezialistinnen. Sie wählen aus den eingesendeten Fällen die interessantesten Fragen aus. Wenn Sie Fragen aus Ihrer Praxis haben, mailen Sie diese bitte an: endokrinologie@laborarztpraxis.de

sind (möglicherweise nur geringe) Zyklusunregelmäßigkeiten, was man anhand eines sorgfältig geführten Zykluskalenders eruieren sollte. Solange ein ganz regelmäßiger Zyklus vorliegt und die Patientin weder (neu aufgetretene) Schlafstörungen noch Stimmungsschwankungen angibt, ist unwahrscheinlich, dass hier eine beginnende Wechseljahrsituation vorliegt (3).

Nichtsdestotrotz muss man Symptome der Patientin – so unspezifisch sie sein mögen – ernst nehmen. Falls aufgrund des klinischen Befunds und der anamnestischen Angaben der Patientin eine (frühe) perimenopausale Übergangssituation plausibel ist, sollte man dies mit der Patientin besprechen. Und ihr erklären, dass sie sich trotz eines „normalen Hormonstatus“ am Beginn der Wechseljahre befinden kann. Allein die Erläuterung der Vorgänge in der Perimenopause wird es der Patientin erleichtern, mit ihren Beschwerden umzugehen. Eine Reihe von nichthormonell-

len Maßnahmen können in dieser Situation hilfreich sein.

Hormontherapie – wann und womit?

Wenn man aufgrund der klinischen Situation den Eindruck hat, dass tatsächlich eine perimenopausale Übergangssituation vorliegt, wäre ein undifferenzierter Einsatz bioidentischer Hormone nicht zielführend. Es spricht viel dafür, dass die Beschwerden in der frühen Perimenopause (insbesondere die Schlafstörungen und die Stimmungsschwankungen) nicht Folge eines Hormonmangels sind (und schon gar nicht ausschließlich auf einen Progesteronmangel zurückzuführen sind, wie vielfach behauptet wird). Wenn dem so wäre, müssten alle jungen Frauen, die physiologischerweise in der ersten Zyklushälfte einen niedrigen bzw. unter der Nachweisgrenze angesiedelten Progesteronspiegel haben (was man damit aber nicht als Progesteronmangel bezeichnen dürfte), unter Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen leiden. Dem ist aber nicht so.

Die Symptome der frühen Perimenopause sind aller Wahrscheinlichkeit nach vielmehr Folge einer stark schwankenden folliculären Aktivität, bei der die Steuerung des Zyklus durcheinandergerrät und es zum asynchronen, konsekutiven Heranreifen von mehreren Follikeln mit erraticen Ovulationen kommen kann. Der Einsatz von Estradiol und Progesteron wird an den Schwankungen der Ovarfunktion wenig ändern (4).

Oral eingesetztes mikronisiertes Progesteron kann allerdings über seine Metabolite, die in hohem Maße bei der ersten Leberpassage anfallen, gewisse Effekte haben, da sein Hauptmetabolit Allopregnanolon über seine Interaktion mit dem GABA-Rezeptor eine sedierende, schlafanstoßende und anxiolytische Wirkung haben kann (5). Dies kann bei manchen Patientinnen hilfreich sein, und zwar im Sinne einer Pharmakotherapie der Schlafstörungen, vergleichbar dem Effekt von Benzodiazepinen, mit dem Vorteil, dass

keine Gefahr der Toleranzentwicklung besteht. Treten gehäuft Lutealphaseninsuffizienzen mit einem relativen Progesterondefizit in der zweiten Zyklushälfte auf (was man durch Kontrolle von Estradiol und Progesteron in der zweiten Zyklushälfte klären könnte), kann die zyklische Gabe von mikronisiertem Progesteron in Betracht kommen und sinnvoll sein. Bei anderen Frauen wird hierdurch aber keinerlei Besserung der Beschwerden erzielt, wie wir dies auch immer wieder von Patientinnen hören, die auch von vermehrten Blutungsstörungen bei dieser Therapie berichten. Bestand zuvor eine prämenstruelle dysphorische Störung, kann die Gabe von Progesteron die Situation sogar verschlimmern (6).

Der undifferenzierte Einsatz von bioidentischen Hormonen in der Perimenopause ist damit keineswegs grundsätzlich zu empfehlen, zumindest dann nicht, solange die Patientin noch Blutungen hat, auch wenn diese nicht mehr ganz regelmäßig stattfinden. Die Blutung per se spricht dafür, dass auf keinen Fall durchgehend (wenn überhaupt) ein Estrogenmangel vorliegt (und somit ein undifferenzierter Einsatz von natürlichem Estrogen wenig bringen wird).

Im Einzelfall kann es aber durchaus notwendig werden, durch Drosselung der überbordend aktivierten Follikelreifung mittels (synthetischen) Gestagenen mit eindeutig antigonadotropem Effekt bei gleichzeitigem Einsatz von (bioidentischem) Estrogen zu versuchen, Beschwerdefreiheit zu erreichen. Wie man dies bewerkstelligt, haben wir an anderer Stelle hier im FRAUENARZT beschrieben (2). Bemerkte sei an dieser Stelle, dass das Progesteron und das Dydrogesteron in den üblichen Dosierungen keinen oder allenfalls einen geringen antigonadotropen Effekt haben. Welchen Effekt der „ungezielte“ durchgehende Einsatz von Progesteron, das in den gängigen Dosierungen allenfalls gering antigonadotrop wirkt, in der Perimenopause auf die Regulationsmechanismen der hypothalamo-hypophysär-ovariellen Achse und auch auf das En-

dometrium haben kann, ist letztlich völlig unklar.

Die kürzlich im *Lancet* erschienene Problematisierung der „Übermedikalisierung“ von Frauen in der Peri- und Postmenopause muss in diesem Zusammenhang diskutiert werden (7). Grundsätzlich handelt es sich um den physiologischen Übergang von der reproduktiven Phase in die Postmenopause, der im Prinzip keinen Krankheitswert hat (8). Dennoch wird diese Phase von Frauen sehr unterschiedlich erlebt und es nützt nichts, dies zu bagatellisieren, zumal die Übergangssphase im einzelnen Fall für die Patientin weitreichende Einschränkungen ihrer Lebensqualität mit sich bringt. Wie immer in der Medizin ist es entscheidend, „genau hinzuschauen“ und sich vor Pauschalisierungen zu hüten. Jede Frau ist anders und eine individuelle Herangehensweise ist der Schlüssel für eine verantwortungsvolle ärztliche Handlungsweise. Es gibt unbedingt einen Mittelweg zwischen „Hormone für alle“ und einem „wir sind eine Antihormonpraxis“ (so zitiert von einer Patientin, die sich kürzlich bei uns vorstellte). Entscheidend ist doch: Wie geht es der Patientin und was sind ihre Wünsche, ihre Ängste?

Von einer „Übermedikalisierung“ der Peri- und Postmenopause sind wir in Deutschland jedenfalls weit entfernt. Wir müssen keine diesbezüglichen Ängste haben, wenn man bedenkt, dass ein Drittel der Patientinnen die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigende Wechseljahrsbeschwerden erleben, im Jahr 2022 aber nur etwas über 6 % der Frauen der Techniker Krankenkasse (9) eine Hormontherapie in den Wechseljahren erhalten haben. Im Übrigen haben selbst zu den „Hoch-Zeiten“ der Hormonverschreibung Anfang des Jahrtausends weniger als 40 % der Frauen in den Wechseljahren Hormone erhalten – was in etwa dem Anteil der Frauen entspricht, die einen hohen Leidensdruck haben. Und genau diesen Frauen muss geholfen werden – und das geht nun mal mit einer Hormontherapie am besten (wie viele Studien belegen).

Bioidentische vs. „andere“ Hormontherapien

Was ist „bioidentisch“? Grundsätzlich würde man damit Substanzen bezeichnen, die in ihrer biochemischen Struktur genau denen entsprechen, die im menschlichen Körper synthetisiert werden. Für das in Deutschland verwendete 17 β -Estradiol kann man genau dies konstatieren. Hergestellt wird es in den meisten Fällen aus Diosgenin (10), einer Substanz, die u. a. aus Yamswurzel und aus Soja gewonnen wird. Sowohl die Pharmaindustrie als auch Apotheken, die nach Magistralrezepturen individuell angemischte Produkte herstellen, sind auf die Zulieferer dieser Substanzen angewiesen und greifen auf GMP (good manufacturing practice)-zertifizierte Herstellung zurück (11). Wenn vermittelt wird, Präparate, die nach Magistralrezepturen „individuell“ von Spezialapotheken hergestellt werden, seien „bioidentischer“ als die von der Pharmaindustrie hergestellten, ist dies nicht nachvollziehbar.

Auch muss man infrage stellen, inwieweit sogenannte „maßgeschneiderte“ Rezepturen wirklich sinnvoll sind. Wenn man berücksichtigt, dass in der reproduktiven Phase einer Frau der Estradiolspiegel innerhalb von 14 Tagen physiologischerweise um den Faktor 10 schwankt (nämlich etwa 30 pg/ml zu Zyklusbeginn und etwa 300 pg/ml unmittelbar vor der Ovulation), ist unklar, was der Zielwert einer solchen vermeintlich „maßgeschneiderten“ Therapie sein soll. Bei Berechnung des durchschnittlichen Estradiolspiegels junger gesunder Frauen mit regelmäßigen Zyklen kommt man auf Werte zwischen 80 und 100 pg/ml (12). In der Postmenopause geht es aber im Wesentlichen darum, die Dosis des Estradiols so zu wählen, dass die Patientin beschwerdefrei ist und nicht darum, „Zielwerte“ zu erreichen. Wir behandeln Patientinnen und nicht Laborwerte!

Anders ist dies allerdings bei Patientinnen mit prämaturner ovarieller Insuffizienz (POI). Hierbei orientiert man sich tatsächlich an den oben genannten

Zielwerten (12). In dieser Situation handelt es sich jedoch um eine echte Substitutionsbehandlung bei unphysiologisch niedrigem Estradiolspiegel bei Frauen unter 40 Jahren.

Ist eine bioidentische Hormontherapie die „Heilsbringung“ oder „brandneu“? Grundsätzlich muss man an dieser Stelle konstatieren, dass in Deutschland seit vielen Jahren vornehmlich „bioidentisches“ Estrogen zur Therapie von Frauen in den Wechseljahren eingesetzt wird, nämlich 17 β -Estradiol. Konjugierte equine Estrogene, wie sie vor allem in den USA verschrieben werden und wie sie viele Jahre in Form von *Presomen* auch in Deutschland verwendet wurden, sind seit 2022 in Deutschland nicht mehr erhältlich. Aber bereits zuvor wurden hierzulande weniger konjugierte equine Estrogene verwendet als das tatsächlich bioidentische 17 β -Estradiol.

Zu bedenken ist allerdings, dass oral zugeführtes 17 β -Estradiol bei der Leberpassage rasch zu Estron-Sulfat (der „Speicherform“ von Estradiol) metabolisiert wird. Die höchsten Wirkspiegel von 17 β -Estradiol werden etwa 4–6 Stunden nach oraler Anwendung gemessen, danach kommt es zum individuell unterschiedlich raschen Abfall des Estradiolspiegels im Serum (13). Das resultierende Verhältnis von Estron zu Estradiol ist unphysiologisch: Die Estronspiegel liegen auf einem sehr viel höheren Niveau als die von Estradiol. Diese Besonderheit muss auch bei der Interpretation von Laborwerten beachtet werden. Damit kann man eine orale Therapie mit 17 β -Estradiol eigentlich nicht als bioidentisch bezeichnen, auch wenn dies z. B. von den Verfechtern der sogenannten *Rimkus*-Methode immer wieder behauptet wird (14). Die transdermale Anwendung von 17 β -Estradiol (in Form von Pflaster, Gel oder Spray) kommt der Physiologie hingegen sehr nah und kann damit durchaus als bioidentisch bezeichnet werden. Genau wie bei der Estradiol-Sekretion des Ovars gelangt das 17 β -Estradiol nach Resorption über die Haut in den Gesamtkreislauf und nicht primär nach enteraler Resorption in die Leber.

Grundsätzlich wird immer wieder postuliert, dass bioidentische Hormone keine Risiken mit sich bringen. Diese Aussage muss man differenziert betrachten. Oral angewandtes Estradiol wird – auch wenn es dem 17 β -Estradiol des Körpers entspricht – immer mit einem deutlich erhöhten Thrombose- und leicht erhöhten Schlaganfallrisiko einhergehen, da es bei der ersten Leberpassage (First-Pass-Effekt) dosisabhängig zur Aktivierung von Gerinnungsparametern kommt. Relevant ist dies vor allem für solche Patientinnen, die von Haus aus ein erhöhtes Risiko für diese Ereignisse mitbringen. Dass man durch eine transdermale, niedrig dosierte Gabe von Estradiol dieses Risiko weitgehend umgehen kann (15), wird von den Beipackzetteln der Präparate ignoriert und auch von manchen Organen der Laienpresse (16). Wirksam gegen Hitzewallungen und andere Estrogenmangelerscheinungen ist aber sowohl die transdermale als auch die orale Therapie, was durch Studien belegt ist.

Beim Einsatz von mikronisiertem Progesteron, welches in seiner biochemischen Strukturformel ebenfalls genau dem vom Gelbkörper sezernierten Progesteron entspricht, ist die Situation etwas komplexer. Bei oraler Anwendung ist die Metabolisierung – genau wie bei oral angewandtem 17 β -Estradiol – nicht bioidentisch. Die Metabolisierung von Progesteron (u. a. zu Allopregnanolon und anderen Metaboliten) bei der Leberpassage (First-Pass-Effekt) erklärt die sedierende/schlafanstoßende Wirkung des Präparats, über die Wirkung der Metaboliten am GABA-Rezeptor (5). Auch das mikronisierte Progesteron wird weltweit in aller Regel aus Diosgenin (z. B. aus der Yamswurzel oder Soja) hergestellt. Auf den ersten Blick scheint die transdermale Progesterongabe dann der physiologische Weg. Die adäquate und reproduzierbare Resorption von Progesteron über die Haut konnte bislang allerdings nicht belegt werden, insbesondere der Schutz des durch Estrogen aufgebauten Endometriums wird hierdurch nach aktueller Datenlage nicht gewährleistet (17).

Der „bioidentischste“ Weg für die Progesteron-Applikation scheint die vagi-

nale Anwendung zu sein, da auch dies den hepatischen First-Pass-Effekt umgehen würde (18). Für viele Frauen ist diese Applikationsform allerdings wenig akzeptabel, sodass in vielen Fällen auf die orale (und dann nicht mehr bioidentische) Applikationsform zurückgegriffen wird. Die Dosierung muss dann bezüglich eines adäquaten Endometrium-schutzes besonders im Auge behalten werden und ist auch abhängig vom (dosisabhängigen) proliferativen Effekt des Estrogens (17). Ohnehin ist die vaginale Anwendung von Progesteron nur im Zusammenhang mit einer Kinderwunschtherapie zugelassen. Beim vaginalen Einsatz von Progesteron im Rahmen einer HRT handelt es sich also streng genommen um einen Off-Label-Use.

Im Zentrum der Diskussion um die Risiken einer Hormonersatztherapie steht das hierdurch potenziell erhöhte Brustkrebsrisiko. In vielen Studien ist belegt, dass eine Hormontherapie mit Estrogen allein (was nur bei hysterektomierten Patientinnen vertretbar ist) das Brustkrebsrisiko geringer erhöht als eine Kombinationstherapie mit Gestagenen (19). In der WHI-Studie war die reine Estrogentherapie (mit konjugiertem equinen Estrogen) sogar mit einem langfristig signifikant reduzierten Risiko für Brustkrebs verknüpft (20) (was in der Laienpresse, aber auch in Teilen der Fachpresse gern ignoriert wird (16)). Die möglichen Pathomechanismen hierfür wurden an anderer Stelle vielfach diskutiert. Dass andererseits immer wieder behauptet wird, dass eine Kombination von Estradiol mit mikronisiertem Progesteron kein erhöhtes Mammakarzinomrisiko mit sich bringt, ist allerdings nicht korrekt. In der viel zitierten E3N-Studie zeigte sich nach mehr als fünfjähriger Therapie einer Kombination aus Estrogen und Progesteron bzw. Dydrogesteron ein um etwa 30 % erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose (21). Wenn man bedenkt, dass eine späte Menopause mit einem höheren Brustkrebsrisiko verknüpft ist als eine frühe Menopause, macht dies durchaus Sinn. Offenbar führt auch die längere Exposition der Brust durch endogene Hormone zu einem (leicht) erhöh-

ten Brustkrebsrisiko. Grundsätzlich kann man aber davon ausgehen, dass bei langfristiger Anwendung der synthetischen Gestagene MPA, Levonorgestrel und NETA in Kombination mit Estrogen das Brustkrebsrisiko signifikant höher ist als mit Progesteron und Dydrogesteron (22).

Die Konsequenz dieser Überlegungen kann nicht sein, dass man dann Frauen mit hohem Leidensdruck grundsätzlich Hormone vorenthält, sondern man muss mit ihnen individuell besprechen, wie man mit diesem Risiko umgeht. Die lediglich leichte Risikoerhöhung rechtfertigt bei hohem Leidensdruck durch klimakterische Beschwerden durchaus den Einsatz einer Hormonersatztherapie, selbstverständlich unter engmaschiger Überwachung der Brust.

Fazit

Bezüglich der oben angegebenen Fragestellungen lässt sich Folgendes konstatieren:

1. Die Erstellung eines Hormonstatus wird in der (frühen) Perimenopause nicht zielführend sein. Zur Feststellung einer frühen perimenopausalen Übergangssituation ist vielmehr eine dezidierte Anamnese unter Berücksichtigung der typischen Symptome der frühen Perimenopause weitaus sinnvoller. Im Einzelfall kann ein Hormonstatus dennoch Aufschluss über die aktuelle Situation der Patientin geben.
2. In der Perimenopause, in der die Patientin noch mehr oder minder regelmäßig blutet und in der man nicht von einem Hormonmangel sprechen kann, ist der unkritische Einsatz von bioidentischen Hormonen nicht sinnvoll. Schwankungen der Ovarfunktion, die für diese Lebensphase typisch sind, wird man hierdurch nicht eindämmen. Individualisiertes Vorgehen ist hier angezeigt.
3. Der transdermale Einsatz von 17β -Estradiol kann durchaus als bioidentisch bezeichnet werden. Die transdermale Anwendung umgeht weitestgehend das Thrombose- und

Schlaganfallrisiko, zumindest wenn die Präparate in niedriger Dosierung angewandt werden.

4. Bei langfristiger Anwendung einer HRT ist auch bei Einsatz der bioidentischen Hormone 17β -Estradiol und Progesteron ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko anzunehmen, was aber nicht grundsätzlich dagegen spricht, Frauen mit hohem Leidensdruck eine Hormontherapie angedeihen zu lassen. Bei der Betrachtung der Gesamtsituation muss ins Kalkül gezogen werden, dass die Lebensqualität der Patientin hierdurch im Einzelfall erheblich gebessert wird und ein möglicher zusätzlicher Benefit für den Knochenstoffwechsel (und möglicherweise auch das Diabetesrisiko sowie das Herz-Kreislauf-Risiko) erzielt werden kann. Selbstverständlich ist eine regelmäßige Mammadiagnostik unter laufender Therapie essenziell.
5. Der Einsatz einer HRT allein aus Lifestyle-Gründen ist keinesfalls zu befürworten. Bezüglich der präventiven Auswirkung einer HRT bei Langzeitanwendung fehlen uns Daten. Ausschließen kann man einen positiven Effekt aber keineswegs. Die generelle Empfehlung einer (langfristigen) Substitution von bioidentischen Hormonen zur Prävention von Alterserkrankungen kann aber aktuell nicht ausgesprochen werden.

Literatur

Bei den Autorinnen oder in der Online-Version des Beitrags unter www.frauenarzt.de

Anzeige

Verkaufe: Ultraschallgeräte

GE E10 mit drei Sonden eM6C, neu RM7C, eIC6-12-DS samt Bildschirm und Anschlüssen, Gerät softwaretechnisch auf dem neuesten Stand 3D/4D.

GE S6 mit 2 Sonden E8C, RAB4-8, 3D/4D

Preise auf Anfrage.

Dr. Hans Hofmann; Handy 00436643548400

Literatur

1. https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-062L_S3_HT_Perio-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen_2021-01.pdf
2. Schaudig K, Schwenkhagen A: Hormonsprechstunde – Beginnende Perimenopause nicht übersehen. *Frauenarzt*. 2023;64(10): 686–690
3. Santoro N: Perimenopause: From research to practice. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016; 25(4):332–339
4. Allshouse A, Pavlovic J, Santoro N: Menstrual cycle hormone changes associated with reproductive aging and how they may relate to symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):613–628
5. Diviccaro S, Cioffi L, Falvo E, Giatti S, Melcangi RC: Allopregnanolone: An overview on its synthesis and effects. *J Neuroendocrinol*. 2022 Feb;34(2):e12996. doi: 10.1111/jne.12996. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34189791; PMCID: PMC9285581
6. Schwenkhagen A, Schaudig K: Hormonsprechstunde – Prämenstruelle dysphorische Störung (PMDS). *Frauenarzt*. 2022;63(5):328–334
7. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/149703/Lancet-Autorinnen-warnen-vor-Uebermedikalisierung-in-der-Menopause>
8. Hickey M, LaCroix A, Doust J, Mishra G, Sivakami M, Garlick D, Hunter M: An empowerment model for managing menopause. *Lancet* 2024; 10430(403):947–957
9. <https://www.frauengesundheitsportal.de/aktuelles/aktuelle-meldungen/tk-auswertung-nur-noch-jede-16-frau-nimmt-hormonpraeparate/>
10. Rudo A, Siehl H-U, Zeller K-P, Berger S, Sicker D: Diosgenin aus Yams als Hormonvorstufe. *Chemie in Unserer Zeit*. 2015;49(6):372–384. doi:10.1002/ciuz.201500723
11. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-manufacturing-practice>
12. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group: 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016 Apr;19(2):109–150
13. Kuhl H: Pharmacology of estrogens and progestogens: Influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8 Suppl 1:3–63
14. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2022/09/30/kapseln-mit-bioidentischen-hormonen>
15. Olie V, Canonico M, Scarabin PY: Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol*. 2010;17(5):457–463
16. <https://www.sueddeutsche.de/gesundheit/medizin-hormone-gesundheit-wechseljahre-frauen-menopause-medikamente-studie-brustkrebs-herzinfarkt-1.6334892?reduced=true>
17. Stute P, Neulen J, Wildt L: The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric*. 2016 Aug;19(4): 316–328
18. Kuhl H, Schneider HP: Progesterone--promoter or inhibitor of breast cancer. *Climacteric*. 2013 Aug;16 Suppl 1:54–68
19. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019; 394(10204):1159–1168
20. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Manson JE, Stefanick ML, Pan K, et al.: Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the Women’s Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA*. 2020;324(4): 369–380
21. Fournier A, Mesrine S, Dossus L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N: Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):535–543
22. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J: Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020;371:m3873