

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

JAKOBI C, DE JONGE S

*Kontinuierlich-kombinierte Hormonsubstitutionstherapie mit 1 mg 17beta-Östradiol und 5 mg Dydrogesteron (Femoston®; conti): klinisches Profil*

*Journal für Menopause 2000; 7 (Sonderheft 1) (Ausgabe für Schweiz), 46-51*

**Homepage:**

**[www.kup.at/menopause](http://www.kup.at/menopause)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

# **Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis**

## **Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# KONTINUIERLICH-KOMBINIERTE HORMON-ERSATZTHERAPIE MIT 1 mg 17 $\beta$ -ÖSTRADIOL UND 5 mg DYDROGESTERON (FEMOSTON® CONTI): KLINISCHES PROFIL

**Traitement hormono-substitutif combiné continu avec 1 mg de 17 $\beta$ -estradiol et 5 mg de dydrogestérone (Femoston® conti): Un profile clinique**

## Résumé

*Le traitement hormono-substitutif (HRT = hormone replacement therapy) longue-durée présente de nets avantages en ce qui concerne la perte osseuse et le profil de risque cardio-vasculaire des femmes en post-ménopause. Femoston® conti constitue un traitement hormono-substitutif oral combiné continu qui se compose de 17 $\beta$ -estradiol (1 mg par jour) et de dydrogestérone (5 mg par jour), et dont l'efficacité a déjà été prouvée dans le traitement prophylactique de l'ostéoporose,*

*l'amélioration des profils de risque cardio-vasculaire et le soulagement des symptômes postménopausiques. En le comparant à des traitements séquentiels, on peut associer Femoston® conti à un taux d'aménorrhée élevé, surtout chez les femmes ménopausées depuis plus de 12 mois. Femoston® est un produit bien toléré et présente, en outre, l'avantage que la dydrogestérone, qui est l'un des principes actifs du médicament, constitue une protection efficace de l'endomètre contre la stimulation estrogénique.*

## ZUSAMMENFASSUNG

Eine längerfristig durchgeführte Hormonersatztherapie (HRT) weist für postmenopausale Frauen deutliche Vorteile betreffend Knochenverlust und kardiovaskuläres Risikoprofil auf. Mit Femoston® conti, einer oralen, kontinuierlich-kombinierten HRT mit 17 $\beta$ -Östradiol (1 mg täglich) und Dydrogesteron (5 mg täglich), ist seit kurzem ein HRT-Präparat mit erwiesener Wirksamkeit bei der Osteoporose-Prophylaxe auf dem Markt, welches das kardiovaskuläre Risikoprofil verbessert und die postmenopausalen Symptome lindert. Im Vergleich zu sequentiellen Präparaten weist es den Vorteil einer hohen Amenorrhoe-Rate auf, und zwar besonders bei den Frauen, die seit mindestens 12 Monaten postmenopausal sind. Femoston® conti ist gut verträglich,

und die im Produkt enthaltene Dydrogesteron-Komponente trägt zum wirksamen Schutz des Endometriums vor östrogenen Stimulation bei.

## EINLEITUNG

Die Vorteile einer längerfristig durchgeführten Hormonersatztherapie (HRT) zur Osteoporoseprävention und der Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils haben eine breite Akzeptanz. Um in den Genuss dieser Vorteile zu kommen, ist es jedoch wichtig, dass Frauen über eine längere Zeitspanne hinweg die Behandlung fortsetzen. Wie bei den meisten Dauermedikationen (wie zum Beispiel bei der Therapie von Bluthochdruck oder Fettstoffwechselstörungen) ist die vorschriftsmäßige Einnahme der zentrale Faktor bei der Bewertung

von Therapien. Einer der Faktoren, die sich auf die Akzeptanz einer HRT gerade bei älteren Frauen auswirken, ist das erneute Auftreten der Menstruationsblutung. Die kontinuierlich-kombinierte HRT hat im Vergleich zur sequentiellen HRT den Vorteil, dass ihre Anwendung bei einem hohen Anteil der Frauen von Blutungsfreiheit begleitet ist.

Femoston® conti ist eine kontinuierlich-kombinierte orale HRT aus mikronisiertem 17 $\beta$ -Östradiol und Dydrogesteron. 17 $\beta$ -Östradiol ist ein körpereigenes Hormon, während das Retro-Progesteron Dydrogesteron sehr eng mit dem natürlich vorkommenden Progesteron verwandt ist. Es weist keine androgenen oder östrogenen Partialwirkungen auf. Das Präparat ist niedrig dosiert („Low dose“-HRT) und genügt den Anforderungen bezüglich Osteoporose-Prävention, Verbesserung des kardiovaskulären Risikos und Linderung postmenopausaler Symptome und Blutungsfreiheit.

## OSTEOPOROSE-PROPHYLAXE

Der Zusammenhang zwischen der Menopause und der Beschleunigung des Knochenverlustes ist in der Literatur gut dokumentiert. Osteoporose stellt weltweit ein bedeutendes Problem für das Gesundheitswesen dar. So zeigte eine im Jahr 1993 durchgeführte Untersuchung, dass in den USA jährlich zirka 1,5 Millionen auf Osteoporose zurückführbare Frakturen mit Kosten von rund US\$ 15–30 Milliarden für die Krankenkassen und Leistungsträger registriert werden [1].

Zur Osteoporoseprävention können bereits niedrige Dosierungen ausreichen. So wurde beispielsweise mit einer über einen Vaginalring abgegebenen ultraniedrigen 17 $\beta$ -Östradiol-Dosis (7,5  $\mu$ g/24 Stunden) bereits eine Reduktion des Knochenumsatzes registriert [2]. Eine Zunahme der Knochendichte wurde von Ettinger et al. mit oralem 17 $\beta$ -Östradiol bereits in Dosierungen von 0,5 mg 17 $\beta$ -Östradiol festgestellt. In dieser an 51 postmenopausalen Frauen durchgeführten doppelblinden Studie verringerte sich die Knochendichte in der Substantia spongiosa der Wirbelsäule in der Placebogruppe um jährlich 4,9 %, während sie bei Frauen unter 0,5, 1 bzw. 2 mg 17 $\beta$ -Östradiol um jährlich 0,3 %, 1,8 % und 2,5 % zunahm (alle  $p < 0,001$  vs. Placebo) [3]. Die Dosierung von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol scheint in ihrer Wirkung auf den Knochenumsatz jener zu entsprechen, die mit 0,625 mg konjugierten equinen Östrogenen

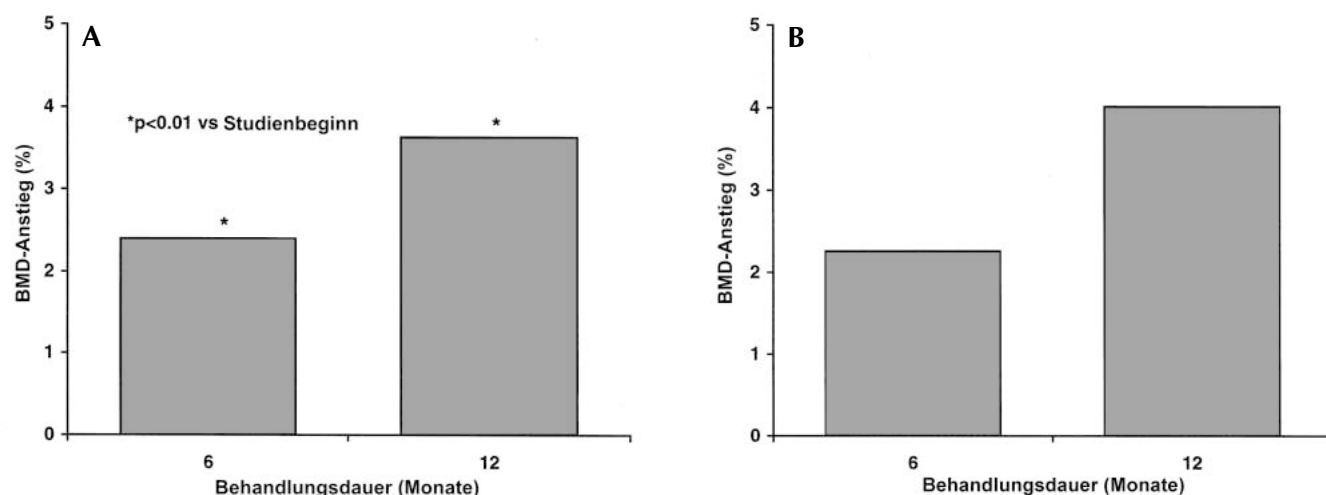
(CEE) erreicht wird. In einer mit 397 postmenopausalen Frauen durchgeführten offenen Studie waren 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol und 0,625 mg CEE bei der Reduzierung des Knochenverlustes über eine Zeitspanne von drei Jahren gleich wirksam [4]. Im Gegensatz dazu nahm die Knochenmineraldichte (BMD) in der Kontrollgruppe jährlich um 1–2,6 % ab.

Zur Beurteilung der osteoprotektiven Wirkung einer kontinuierlichen Gabe von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol in Kombination mit Dydrogesteron (5, 10 oder 20 mg) bei der Osteoporoseprävention wurde eine doppelblinde, randomisierte Multicenter-Studie durchgeführt, an der 214 gesunde, nichthysterektomierte, postmenopausale Frauen im Alter zwischen 45 und 75 Jahren teilnahmen [5]. Der Knochenverlust wurde durch Messung der BMD der Lendenwirbel (L2–L4) und der Hüfte zu Studienbeginn und nach 26- und 52wöchiger Behandlung beurteilt.

Alle Messungen wurden mit demselben DEXA-Gerät (DEXA: Dual-Energy X-ray Absorptiometry) vorgenommen. Ein Einschlusskriterium war eine durchschnittliche BMD von mindestens 0,80 g/cm<sup>2</sup> für L2–L4 und 0,65 g/cm<sup>2</sup> für den Oberschenkelhals.

Die BMD-Daten waren bei 177 Frauen, welche die einjährige Studie abgeschlossen hatten, auswertbar. Bezüglich der BMD-Veränderungen lagen zwischen den drei Dydrogesteron-Dosierungen keine signifikanten Unterschiede vor. Nach statistischer Überprüfung war somit die Berechnung der durchschnittlichen Wirkung von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol über die drei Gruppen möglich. Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, konnte bereits nach 6 Monaten eine statistisch signifikante ( $p < 0,01$ ) Zunahme der lumbalen (L2–L4) BMD registriert werden. Eine weitere Zunahme wurde nach 12 Monaten verzeichnet (in Abbildung 1 ist sowohl die Verände-

Abbildung 1: Mittlere prozentuale Änderung im Vergleich zum Studienbeginn der L2–L4-Knochenmineraldichte mit der kontinuierlichen Gabe von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol in Kombination mit Dydrogesteron: A: Gesamtgruppe kombiniert (n = 177); B: 5 mg-Dosis Dydrogesteron (n = 60) [5, 10]. (Hinweis: In der 5-mg-Gruppe wurde keine statistische Analyse durchgeführt.)



zung der lumbalen BMD bei der gepoolten Gruppe als auch der 1/5-mg-Gruppe (Femoston® conti ersichtlich).

Zunahmen der BMD konnten zudem auch in allen drei Hüftregionen ermittelt werden. Nach 6 Monaten hatte die BMD im Oberschenkelhals, im Ward-Dreieck und im Trochanter um 0,20 % (nicht signifikant – n.s.), 0,32 % (n.s.) bzw. 1,08 % ( $p < 0,01$ ) im Vergleich zum Studienbeginn zugenommen. Grössere Steigerungen wurden wiederum nach 12 Monaten (+1,16 %, +1,62 % bzw. +2,83 %) registriert, die im Vergleich zu Studienbeginn alle statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ) waren.

Die Ergebnisse dieser Studie waren mit denjenigen einer placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit zweijähriger Laufzeit vergleichbar, bei der die BMD-Veränderungen unter 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol sequentiell kombiniert mit 5 oder 10 mg Dydrogesteron untersucht wurden [5]. Weitere Zunahmen der BMD wurden nach zweijähriger Behandlung verzeichnet, während in der Placebogruppe eine kontinuierliche Abnahme der BMD über die gesamte Studienzeit beobachtet wurde.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die kontinuierliche Gabe von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol in Kombination mit Dydrogesteron zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Zunahme der BMD bei postmenopausalen Frauen führte.

## KARDIOVASKULÄRES RISIKOPROFIL

Inzwischen ist allgemein anerkannt, dass die HRT vorteilhafte Wirkungen auf das kardiovaskuläre Risikoprofil postmenopausaler Frauen hat, beispielsweise durch die Verbesserung der Serumlipidspiegel.

Die Wirkungen der kontinuierlich-kombinierten Gabe von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol und 2,5, 5, 10 oder 20 mg Dydrogesteron auf das Serumlipidprofil wurden in zwei Studien mit einjähriger Laufzeit beurteilt. Eine Studie ( $n = 182$ ) wurde offen durchgeführt und untersuchte die kontinuierliche Gabe von 17 $\beta$ -Östradiol in Kombination mit 2,5 mg Dydrogesteron. In einer anderen doppelblinden, randomisierten Studie ( $n = 326$ ) wurde die kontinuierliche Gabe von 17 $\beta$ -Östradiol in Kombination mit 5, 10 oder 20 mg Dydrogesteron untersucht [5]. Das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin im Serum wurden nach 26 und 52 Wochen unabhängig von der Dydrogesteron-Dosis signifikant gesenkt, während das HDL-Cholesterin signifikant anstieg. Nach 52 Wochen fielen das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin mit 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol/5 mg Dydrogesteron um zirka 7 % bzw. zirka 9 % ab, wohingegen das HDL-Cholesterin um rund 7 % anstieg. In allen Gruppen trat zudem auch eine signifikante Verbesserung des Serum-Apolipoproteins A1 und B auf. Wie zu erwarten, stiegen die Triglyceridspiegel deutlich an, während der unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktor Lipoprotein(a) signifikant reduziert wurde.

In einer weiteren, kleinen, offenen Studie mit 27 postmenopausalen Frauen unter sequentiell-kombinierter Gabe von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol mit 5 oder 10 mg Dydrogesteron wurden nach drei Monaten die Plasmaspiegel von Homocystein [6], Endothelin-1, löslichem Thrombomodulin, des von Willebrand-Faktors und des koagulierbaren Fibrinogens [7] gesenkt.

Die kontinuierlich-kombinierte Gabe von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol mit 5 mg Dydrogesteron zeigt vorteilhafte Wirkungen auf das kardiovaskuläre Risikoprofil bei postmenopausalen Frauen. Besonders der Anstieg des HDL ist charakteristisch für die Kombination von 17 $\beta$ -Östradiol und 5 mg Dydrogesteron.

## LINDERUNG MENOPAUSALER SYMPTOME

Anhand einer Reihe verschiedener Studien konnte gezeigt werden, dass 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol wirksam zur Linderung postmenopausaler Symptome eingesetzt werden kann.

So wurden zum Beispiel in einer sechsmonatigen, doppelblinden Studie, an der 189 postmenopausale Frauen teilnahmen, die Wirkungen der Gabe von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol sequentiell kombiniert mit 10 mg Dydrogesteron mit der Gabe von 0,625 mg CEE sequentiell kombiniert mit 0,15 mg Norgestrel (Prempak®-C) verglichen [5]. Beide Regime erwiesen sich bei der Verringerung der Anzahl der Hitzewallungen als gleich wirksam. Am Ende der Studie wurde in beiden Gruppen

im Vergleich zu Studienbeginn eine 86%ige Abnahme der mittleren Anzahl der täglich auftretenden Hitzewallungen erreicht. Beide Präparate führten zudem zu einer Reduktion der mittleren Anzahl an Hitzewallungen/Tag von mehr als fünf zu Studienbeginn auf weniger als eine Hitzewallung am Ende der Studie. Darüber hinaus wurden auch psychologische, somatische und sexuelle Dysfunktionssymptome reduziert. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit 128 postmenopausalen Frauen erzielt, denen aufgrund ihrer mittel- bis schwergradigen menopausalen Symptome für eine Dauer von 12 Wochen täglich 1 oder 2 mg 17 $\beta$ -Östradiol oder 0,625 oder 1,25 mg CEE gegeben wurde [8]. In allen Gruppen unter Östrogen-substitution wurde im Vergleich zu Placebo eine signifikant ( $p < 0,05$ ) grössere Reduktion der Inzidenz vasomotorischer Symptome registriert. Am Studienende betrugen die mittleren Abnahmen der vasomotorischen Symptome 91 % und 92 % in den Gruppen unter 1 bzw. 2 mg 17 $\beta$ -Östradiol und 80 % und 95 % in den Gruppen unter 0,625 bzw. 1,25 mg CEE.

Diese vorteilhafte Wirkung von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol wurde anhand von zwei Studien mit einjähriger Laufzeit bestätigt, die mit einer kontinuierlich-kombinierten Gabe von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol mit 2,5, 5, 10 oder 20 mg Dydrogesteron durchgeführt wurden. An beiden Studien nahmen insgesamt 508 postmenopausale Frauen teil [5]. In beiden Studien wurde eine deutliche Abnahme der Anzahl von Patientinnen registriert, die über Hitzewallungen,

Nachtschweiss, Schlafstörungen und Scheidentrockenheit klagten. So betrug zum Beispiel der Prozentsatz der Frauen, die in den beiden Studien zu Studienbeginn über Hitzewallungen klagten 69 % und 70 %. Diese Beschwerden fielen nach einem Jahr auf 20 % bzw. 13 % ab. Die Dydrogesteron-Dosis hatte keinen Einfluss auf den Grad der symptomatischen Linderung.

## SCHUTZ DES ENDOMETRIUMS

Östrogen erhöht bei postmenopausalen Frauen mit intaktem Uterus unbestritten das Risiko für endometriale Hyperplasie und Endometriumkarzinom. Diesem erhöhten Risiko kann jedoch durch die zusätzliche Gabe eines Gestagens, wie zum Beispiel Dydrogesteron, entgegengewirkt werden.

Anhand von Dosisfindungsstudien konnte gezeigt werden, dass die optimalen Dosen von sequentiellem Dydrogesteron zum Schutz des Endometriums vor den proliferativen Wirkungen von 1–2 mg 17 $\beta$ -Östradiol bei 10 mg liegen. Dydrogesteron wird in jedem 28-Tage-Zyklus vom 15. bis zum 28. Tag gegeben. Zur Ermittlung der geeigneten Dydrogesteron-Dosis bei der kontinuierlichen Gabe von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol wurden drei Studien mit einjähriger Laufzeit durchgeführt [5]. Zwei dieser Studien lag ein randomisiertes, doppelblindes Design zugrunde. Sie dienten der Beurteilung von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol in Kombination mit Dydrogesteron 5, 10 oder 20 mg. Die dritte Studie wurde in einem „Open-Label-Design“ durchgeführt und

diente zur Beurteilung von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol in Kombination mit Dydrogesteron 2,5 mg. Alle Frauen mussten sich zu Studienbeginn einer Endometriumsbiopsie unterziehen, die zeigen sollte, ob ein atrophisches/inaktives, ein menstruelles/regeneratives oder ein sekretorisches Endometrium vorliegt. Die Endometriumsbiopsien wurden zu Studienbeginn und am Ende der Studie mit der Pipelle-Methode entnommen und lichtmikroskopisch beurteilt. Eine inadäquate gestagene Reaktion wurde als proliferatives Endometrium, Endometriumpolyp, Hyperplasie oder Karzinom definiert.

Auswertbare endometriale Biopsien wurden von 650 Frauen gewonnen. Die Mehrzahl der Proben in allen Gruppen war atrophisch oder inaktiv. Endometriale Polypen wurden in fünf Fällen registriert, nur ein Fall davon entfiel auf die 1/5-mg-Gruppe. In allen Fällen war das umliegende Endometrium atrophisch. Endometriale Polypen entwickeln sich häufig als lokalisierte, benigne Auswüchse der endometrialen Basalis und treten relativ häufig nach der Menopause auf. Ein proliferatives Endometrium wurde bei 20 Frauen beobachtet, wobei die Inzidenz in der Gruppe unter 1/2,5 mg signifikant ( $p < 0,05$ ) höher als in den anderen Gruppen war. Es wurden keine Fälle mit endometrialer Hyperplasie nachgewiesen. Durch den konservativen Ansatz, bei dem Proliferation als Versagen definiert wurde, betrug die Erfolgsrate der gestagene Reaktion mindestens 97 % bei Frauen unter 1/5, 1/10 oder 1/20 mg; eine geringfügig niedrigere Erfolgsrate wurde in der Gruppe unter 1/2,5 mg (93 %)

verzeichnet und liess sich auf die höhere Inzidenz eines proliferativen Endometriums zurückführen. Wenn nur Hyperplasie als Versagen berücksichtigt wurde, dann lag die Erfolgsrate mit allen Dosen bei 100 %. Dennoch wird 5 mg Dydrogesteron als die niedrigste wirksame Dosis in bezug auf das Erreichen maximaler endometrialer Sicherheit bei der kontinuierlichen Gabe von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol angesehen.

Die endometriale Sicherheit bewegte sich eindeutig im Rahmen der in den Richtlinien des Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) enthaltenen Empfehlungen zur HRT [9]. In diesen Richtlinien wird verlangt, dass die Inzidenz für Hyperplasie und ernsthaftere endometriale Befunde bei neuen HRT-Präparaten nicht über 2 % hinausgehen darf, und dass Proliferation nicht als Versagen zu bewerten ist. Diesen Richtlinien zufolge könnten demnach selbst Behandlungsschemata mit 2,5 mg Dydrogesteron eine angemessene Reaktion bewirken.

## AMENORRHOERATE

Da ein Ziel der kontinuierlich-kombinierten HRT darin besteht, vaginale Blutungen zu vermeiden, ist es wichtig, vorab zu klären, ob ein neues HRT Präparat in der Lage ist, eine hohe Amenorrhoe zu induzieren. Eine hohe Amenorrhoe scheint von drei Hauptfaktoren abzuhängen: Zeitpunkt der letzten Menstruation, Östrogen-Dosis und Gestagen-Dosis. Unregelmässige Blutungen unter kontinuierlich-kombinierter HRT treten bei Frauen kurz nach

der Menopause häufig auf [10, 11]. Aus diesem Grund wird empfohlen, eine kontinuierlich-kombinierte HRT frühestens 12 Monate nach der Menopause zu beginnen.

Studien mit einer kontinuierlich-kombinierten Gabe von 2 mg 17 $\beta$ -Östradiol mit 2,5–15 mg Dydrogesteron führten zu einer nicht Compliance-fördernden Rate unregelmässiger Blutungen [5]. Studien mit der kontinuierlich-kombinierten Gabe von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol mit 2,5–20 mg Dydrogesteron zeigten dagegen hohe Amenorrhoe-Raten [5]. Diese Raten wurden mit denen von Frauen unter einer kontinuierlich-kombinierten HRT von 0,625 mg CEE mit 2,5 oder 5 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) verglichen [10].

Amenorrhoe wurde als die Abwesenheit jedweder Blutungen oder Durchbruchblutungen während des gesamten 28-Tage-Zyklus definiert. Der Prozentsatz der amenorrhoeischen Zyklen betrug insgesamt 61 % unter 2,5 mg MPA und 73 % unter 5 mg MPA; der entsprechende Prozentsatz für 2,5–20 mg Dydrogesteron bewegte sich im Bereich zwischen 71 % und 80 %. Alle Dydrogesteron-Dosen (2,5 mg und 5 mg) entsprachen mindestens 5 mg MPA

und waren 2,5 mg MPA überlegen. Der prozentuelle Anteil blutungsfreier Zyklen nahm mit der Zeit sowohl mit CEE/MPA als auch mit 17 $\beta$ -Östradiol/Dydrogesteron zu. Tabelle 1 zeigt die mit den kontinuierlich-kombinierten Gaben von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol / 5 mg Dydrogesteron [5] und 0,625 mg CEE / 2,5 oder 5 mg MPA [10] aufgetretenen Blutungsmuster.

Zusammenfassend wird mit der kontinuierlich-kombinierten Gabe von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol mit einer Dydrogesteron-Dosis von 2,5 mg und mehr eine hohe Amenorrhoe-Rate erreicht. Unregelmässige Blutungen nehmen im Verlauf der Zeit ab, und nach einem Jahr Behandlung sind die meisten Frauen blutungsfrei.

## VERTRÄGLICHKEIT

Die kontinuierlich-kombinierte HRT mit 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol und 2,5–20 mg Dydrogesteron wurde gut vertragen. Die am häufigsten mitgeteilten unerwünschten Ereignisse bei den im Rahmen von klinischen Studien untersuchten 718 Frauen waren Kopfschmerzen (21–28 %), Bauchschmerzen (8–22 %) und Mastalgie (10–23 %). Rückenschmerzen, allgemeine

Tabelle 1: Vergleich von Blutungsmustern bei Frauen unter einer kontinuierlichen Gabe von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol in Kombination mit 5 mg Dydrogesteron oder einer kontinuierlichen Gabe von 0,625 mg CEE in Kombination mit 2,5 oder 5 mg MPA [5, 10]

|                   | 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol/<br>5 mg Dydrogesteron | 0,625 mg CEE<br>2,5 mg MPA | 5,0 mg MPA    |
|-------------------|---------------------------------------------------|----------------------------|---------------|
| Anzahl der Zyklen | 2290                                              | 3782                       | 3726          |
| Mit Amenorrhoe    | 1622 (70,8%)                                      | 2322* (61,4%)              | 2713* (72,8%) |

CEE: Konjugierte equine Östrogene; MPA: Medroxyprogesteronacetat; \*Näherungswert



Schmerzen und Pharyngitis waren weitere unerwünschte Ereignisse, die bei 15 oder mehr Prozent der Frauen in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten.

Hinsichtlich der Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse wurden mit den verschiedenen Dydrogesteron-Dosierungen keine Unterschiede festgestellt. Mit steigenden Dydrogesteron-Dosen (10 und 20 mg) wurden jedoch Brust- und Bauchschmerzen häufiger berichtet. Wie erwartet, waren keine anderen unerwünschten Wirkungen auf die Dydrogesteron-Dosis zurückzuführen.

Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war mit 7 % äusserst niedrig, ebenso jene wegen vaginaler Blutungen (3 %).

## KONKLUSION

Die Kombination von 1 mg 17 $\beta$ -Östradiol und 5 mg Dydrogesteron (Femoston® conti) ist eine Compliance-fördernde, kontinuierlich-kombinierte HRT. Femoston® conti vermindert signifikant den postmenopausalen Knochenverlust, verbessert das kardiovaskuläre Risikoprofil und

lindert die postmenopausalen Symptome nach der Menopause. Die hohe Amenorrhoe-Rate und der hohe Endometriumschutz tragen zur Sicherheit in der Anwendung für Arzt und Patientin bei.

Diese Vorteile und das gute Verträglichkeitsprofil leisten einen wichtigen Beitrag zu einer verbesserten Compliance, gerade bei einer Langzeit-HRT bei älteren postmenopausalen Frauen.

## Literatur:

1. Melton III, Lane AW, Cooper C, et al. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteopor Int* 1993; 341: 72–5.
2. Naessen T, Berglund L, Ulmsten U. Bone loss in elderly women prevented by ultra-low doses of parenteral 17 $\beta$ -oestradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 115–9.
3. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P. Low-dosage micronized 17 $\beta$ -oestradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 479–88.
4. Quigley MET, Martin PL, Burnier AM, Brooks P. Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1516–23.
5. Data on file, Solvay Pharmaceuticals.
6. Mijatovic V, Kenemans P, Jakobs C, van Baal WM, Peters-Muller ER, van der Mooren MJ. A randomized controlled study of the effects of 17 $\beta$ -oestradiol-dydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 432–6.
7. van Baal WM, Kenemans P, Emeis JJ, Schalkwijk CG, Mijatovic V, van der Mooren MJ, Vischer UM, Stehouwer CDA. Long-term effects of combined hormone replacement therapy on markers of endothelial function and inflammatory activity in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999; 71: 663–70.
8. Archer DF, Fischer LA, Rich D, Schade GH, Schwartz S, Wittcoff H, Clark CS, Maloney K, Smith FO. Estrace® vs Premarin® for treatment of menopausal symptoms: dosage comparison study. *Adv Ther* 1992; 9: 21–31.
9. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on Hormone Replacement Therapy. London, 19 November 1997.
10. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 686–92.
11. Staland B. Continuous treatment with a combination of estrogen and gestagen – A way of avoiding endometrial stimulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 130 (Suppl): 29–35.



# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## ☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## ☒ Bestellung e-Journal-Abo

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)