

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

ZAHRADNIK HP, KISSEL C

*Prospektive, offene, multizentrische Kohortenstudie (AWB) zur
Wirksamkeit und Verträglichkeit von
Estradiolvalerat/Norethisteron (Merigest) bei klimakterischen
Beschwerden.*

*Journal für Menopause 2004; 11 (4) (Ausgabe für Deutschland)
10-17*

Homepage:

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



Prospektive, offene, multizentrische Kohortenstudie (AWB) zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Estradiolvalerat/Norethisteron (Merigest) bei klimakterischen Beschwerden

H. P. Zahradnik, C. Kissel

In der hier vorgestellten prospektiven, offenen, multizentrischen Anwendungsbeobachtung (AWB) wurden Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von kontinuierlich-kombiniertem Estradiol/Norethisteron (Merigest) unter Routinebedingungen bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden gesammelt. Zwischen Anfang Oktober 2002 und Ende September 2003 wurden in 157 gynäkologischen Arztpraxen zu 98,7 % jeweils drei Patientinnen in die Studie eingebracht und meistens über neun Monate beobachtet. Der Schweregrad klimakterischer Beschwerden bzw. Wirksamkeit von Merigest wurden anhand eines Fragebogens, der in seinem Aufbau einer Anamneseerhebung angepaßt wurde, erfaßt, den die Patientin selbst vor Behandlungsbeginn, sowie 3, 6 und 9 Monate nach Behandlungsbeginn ausfüllte. Insgesamt war dieser Fragebogen aus der Menopausenbewertungsskala (MRS II) abgeleitet. Ferner wurde über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg die Verträglichkeit durch Dokumentation unerwünschter Ereignisse analysiert.

468 Beobachtungsbögen konnten ausgewertet werden. 65 % der Patientinnen waren zwischen 50 und 59 Jahre alt, 13,9 % unter 50, 21,1 % über 60. 12,6 % (n = 59) der Patientinnen haben die AWB vorzeitig beendet, nur 13 Frauen wegen Nebenwirkungen. 69 % der Patientinnen gaben eine vollständige Remission, ca. 90 % eine Besserung, 3,9 % noch mittelschwere und 1,5 % noch schwere Hitzewallungen nach durchschnittlich neunmonatiger Merigest-Behandlung an. Auch Nervosität/Reizbarkeit, depressive Verstimmungen/Ängstlichkeit, Müdigkeit/Antriebslosigkeit, Herzbeklemmung/Herzrasen und vor allem Schlafstörungen waren bei mehr als 2/3 der Patientinnen signifikant gebessert. Wahrscheinlich durch die Verminderung der Scheidentrockenheit konnte auch in ca. 20 % der Fälle eine Besserung des sexuellen Verlangens registriert werden, wenn zuvor Probleme bestanden. In der globalen Beurteilung der Wirksamkeit wurde Merigest von 97,6 % der Ärzte und 93,7 % der Patientinnen als „sehr gut“ und „gut“ eingestuft, bei der Beurteilung der Verträglichkeit votierten 99,0 % der Ärzte und 96,3 % der Patientinnen mit „sehr gut“ und „gut“.

Im Verlauf der AWB wurde von 30,8 % (n = 144) der Patientinnen Brustspannen als spezifische Nebenwirkung am häufigsten angegeben, allerdings in über 3/4 der Fälle als leicht eingestuft und vor allem während der ersten drei Monate. Im übrigen wurden nur bei 3,2 % der Patientinnen sonstige, unspezifische Nebenwirkungen registriert, wie z. B. Ödeme, Übelkeit und Hautausschlag.

Insgesamt sprechen die hier vorgestellten Daten dieser AWB für eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Merigest bei der Therapie klimakterischer Beschwerden. Hierfür spricht auch die Fortsetzungsrate von 93 %.

Schlüsselwörter: HRT, Merigest, Anwendungsbeobachtung, Klimakterium, Wirksamkeit, Verträglichkeit

Prospective, Open-Label, Multicentre Cohort Study (Post-marketing Surveillance Study) of the Efficacy and Tolerability of Estradiol Valerate/Norethisterone (Merigest) in the Treatment of Menopausal Symptoms. Collected during this prospective, open-label, multicentre post-marketing surveillance study (PMSS) were data on the efficacy and tolerability of the continuous combined use of estradiol/norethisterone (Merigest) under routine conditions in women with menopausal symptoms. At 98.7 % of 157 gynaecological practices, three patients were recruited for the study between early October 2002 and late September 2003 and these were mainly observed for 9 months. The severity of menopausal symptoms and the efficacy of Merigest were documented using a questionnaire, which was adapted to the recording of medical history, and which was completed by the patients prior to commencement of treatment, and 3, 6 and 9 months after commencement of treatment. The questionnaire was based in general on the menopause rating scale (MRS II). In addition, adverse events were documented so that tolerability could be analysed for the whole treatment period.

It was possible to evaluate a total of 468 completed questionnaires. Of the study patients, 65 % were in the age range 50–59 years, 13.9 % were below the age of 50 years, while 21.1 % were aged over 60 years. 12.6 % (n = 59) of patients prematurely discontinued the post-marketing surveillance study, but this was due to undesirable effects in only 13 of these cases. Complete remission was reported by 69 % of patients; approximately 90 % reported an improvement, while 3.9 % reported persistent moderately severe and 1.5 % severe hot flushes after treatment with Merigest for an average of 9 months. Nervousness/irritability, depressive mood/anxiety, fatigue/lack of drive, sensation of heart constriction/palpitations and particularly insomnia were also significantly alleviated in more than 2/3 of patients. An increase in libido was also registered in approximately 20 % of cases in which problems were previously apparent, probably as a result of the reduction of vaginal dryness. In the global evaluation of efficacy, Merigest was assessed by 97.6 % of physicians and 93.7 % of patients as “very good” or “good”. Tolerability was considered to be “very good” or “good” by 99.0 % of physicians and 96.3 % of patients.

During the PMSS, breast tension was experienced by 30.8 % of patients (n = 144). This most frequently documented specific undesirable effect occurred particularly during the first 3 months of treatment, but the intensity was evaluated as mild in more than 3/4 of cases. Other, non-specific undesirable effects, such as oedema, nausea and skin rash, were registered in only 3.2 % of cases.

Overall, the data collected during this PMSS and discussed here indicate that both the efficacy and tolerability of Merigest in the treatment of menopausal symptoms are good. This is confirmed by the fact that 93 % of patients opted to continue treatment. **J Menopause 2004 (D); 11 (4): 10–7.**

Key words: HRT, Merigest, postmarketing surveillance study, menopause, efficacy, tolerability

Die letzte Regelblutung (Menopause) ist durch den follikulären Verbrauch bedingt. Die damit zusammenhängende nachlassende, bzw. sistierende Bereitstellung von Estradiol und Inhibin ist verantwortlich für eine hypothalamisch/hypophysäre Überreaktion. Dies hat konsekutiv eine Überreaktion der mit diesen Organen im Sinne eines Netzwerkes verbundenen zentralnervösen Stationen zur Folge. Da diese Stationen in erheblichem Umfang für

die psycho-neurovegetativen, aber auch vaskulären Regulationen verantwortlich sind, ist gut nachvollziehbar, daß hieraus die klinische Besonderheit, das Klimakterium, mit einer Reihe unterschiedlicher Dysregulationen resultiert [1]. Neben den hinlänglich bekannten klimakterischen Beschwerden, wie Hitzewallungen, Schlafstörungen, depressive Verstimmungen, Nervosität, Antriebsarmut sowie Libidoabnahme, klagen Frauen in der Zeit der Postmenopause aber auch gehäuft über körperliche Unzulänglichkeiten wie z. B. chronische Schmerzen im Rücken und in den Extremitäten als möglichem Ausdruck einer sich entwickelnden Osteoporose [2]. Diese Veränderungen betreffen in Mitteleuropa vorzugsweise Frauen zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr, bei einem durchschnittlichen Menopausenalter von 50–52 Jahren [3].

Aus der Klinik für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik, Freiburg
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Hans Peter Zahradnik, Universitäts-Frauenklinik Freiburg, Klinik für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, D-79106 Freiburg, Hugstetterstraße 55;
E-Mail: hpz@frk.ukl.uni-freiburg.de

Gut ein Drittel aller Frauen erleben die Zeit des Klimakteriums praktisch beschwerdefrei. Verantwortlich hierfür ist eine problemlose Umstellung der Hormonproduktion von den Ovarien hin zu extraovariellen Quellen [4]. Aber auch individuelle Konstitution, sozio-ökonomische Faktoren sowie die familiäre Situation können zur Bewältigung der klimakterischen Übergangsperiode entscheidend beitragen [5].

Da in mehr als der Hälfte aller Fälle das von den symptomatischen Frauen geschilderte Beschwerdebild Krankheitswert bekommt [3], ist der adäquate hormonelle Ausgleich zur Bewältigung der endokrinen Mangelsituation bei ca. 30–40 % aller Frauen im fraglichen Zeitraum angebracht. 60–70 % aller Frauen sind aber in der Lage, ihre Probleme ohne exogene Hormonzufuhr zu bewältigen oder sind von vornherein beschwerdefrei.

Diese Fakten sind dafür verantwortlich, daß ca. 45 % aller Frauen in der Perimenopause eine Hormonersatztherapie (HRT) ausprobiert haben [6], und daß ca. 71 % der Frauen, die wegen ihrer spezifischen klimakterischen Beschwerden eine englische Postmenopausenklinik aufsuchten, eine HRT wünschten [7] – trotz bzw. nach zusätzlicher Anwendung vielfältiger alternativer Behandlungsmethoden zur Beherrschung klimakterischer Beschwerden.

Der Nutzen einer indizierten HRT zur Beseitigung klimakterischer Beschwerden und anderer hormonmangelabhängiger Folgen ist unbestritten [8, 9]. Dieser Nutzen ist, wie jede therapeutische Maßnahme, zu möglichen Nebenwirkungen bzw. Risiken in adäquate Beziehung zu setzen, was in manchen publikumswirksamen und sog. wissenschaftlichen Äußerungen der letzten Zeit nicht immer nach objektiven und logischen Kriterien geschehen ist [8]. Diese seltsame Entwicklung wurde kürzlich in einem Editorial des „Journals für Menopause“ eindrücklich diskutiert [10].

Hormonersatz durch Gabe von Estrogenen allein kann bei Frauen mit Uterus mit einer signifikanten Risikoerhöhung für ein Endometriumkarzinom verbunden sein [11]. Die Zugabe eines Gestagens reduziert dieses Risiko signifikant [12], wobei Unterschiede bestehen zwischen einem Kurzzeit-Zyklusadaptierten, Langzeit-Zyklusadaptierten und dauernd-kombinierten Regime [13]. Im letztgenannten Fall haben sogar die derzeit am häufigsten zitierten Studien eine adäquate Risikobilanz nachweisen können, es mußte sogar die bekannte [14] Risikoreduktion für ein Endometriumkarzinom eingestanden werden [15, 16].

Merigest ist ein kontinuierlich-kombiniertes Präparat, das als Estrogen Estradiolvalerat (EV) und als Gestagen Norethisteron (NE) enthält. Die tägliche Dosis von 2 mg EV und 0,7 mg NE ist den Bedürfnissen nach einer niedrigen, aber ausreichenden Estrogenzufuhr einerseits und möglichst niedriger, aber sicherer Transformationsdosis des Gestagens andererseits entsprechend gewählt worden [17]. Es ist zwischenzeitlich anerkannt, daß die Gestagene im Rahmen der HRT ausschließlich der Transformation und somit dem Schutz des estrogenstimulierten Endometriums zu dienen haben [9]. Gleichzeitig sollte aber auch der nachweisbare vasoprotektive Effekt des Estrogens [18] nicht durch das Gestagen antagonisiert werden, was für die Kombination von EV/NE eindrücklich nachgewiesen wurde [19]. Dies ist mit anderen Gestagenen keineswegs der Fall [19, 20]. Beispielsweise wird durch die Kombination mit Medroxyprogesteronacetat (MPA) die günstige Wirkung des Estrogens im Rahmen der Vasoprotektion teilweise antagonisiert, wie *in vitro* klar nachgewiesen werden konnte. Dieser Gestageneffekt könnte aber auch bei klinischen Studien eine entscheidende Rolle gespielt haben [21].

Pharmakokinetische Vergleichsdaten zwischen Merigest und einer Kombination aus mikronisiertem Estradiol (2 mg) und 1 mg NETA haben für Merigest deutlich weniger bioverfügbares Estradiol bei Bioäquivalenz der Präparate ergeben. Dies könnte bedeuten, daß eine geringere Einflusnahme auf das Endometrium durch Merigest stattfindet und somit eine geringere Endometriumsproliferation und stabilere Blutungsparameter daraus resultieren [22]. Eine großangelegte Untersuchung mit 2907 Patientinnen läßt dies vermuten [23, 24].

Im Rahmen der hier vorgestellten Studien wurden Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Merigest bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden unter Routinebedingungen gesammelt. Zusätzlich und ergänzend interessierten das Blutungsverhalten sowie der Einfluß der Merigestbehandlung auf Lipidparameter und vaginalsonographisch erhobene Endometriumbefunde, soweit diese Parameter im Rahmen der Routine-Arztbesuche untersucht wurden. Die bisherigen guten Erfahrungen mit Merigest wurden im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung (AWB) nach §67 Abs. 6 AMG überprüft, um laut BfArM einerseits „Erkenntnisse zur und aus der Utilisation des Arzneimittels (Merigest) zu gewinnen“ andererseits „Erkenntnisse zu bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu vertiefen“ und schließlich „Erkenntnisse zur bekannten Wirksamkeit des Arzneimittels (Merigest) zu erweitern“ [25].

Eine AWB mit dem hier benutzten Studiendesign entspricht *per definitionem* einer prospektiven Kohortenstudie, bei der nicht-intervenierend der Umgang von Arzt und Patient mit dem Arzneimittel beobachtet wird [26]. Eine nach diesen Richtlinien durchgeführte AWB entspricht aber auch europäischen Bestimmungen und Forderungen (Art. 2c, Richtlinien 2001/20/EG) und wird mit der 12. AMG-Novelle in deutsches Recht implementiert.

Material und Methode

Entsprechend den Vorschriften des §67 Abs. 6 des AMG wurde diese AWB als prospektive, offene Kohortenstudie von Anfang Oktober 2002 bis Ende September 2003 multizentrisch (157 Zentren: gynäkologische Arztpraxen) in Deutschland durchgeführt. Die überwiegende Zahl der Ärzte (n = 155; 98,7 %) hat die gewünschten drei Frauen in die Studie eingebracht, sodaß Erhebungsbögen von insgesamt 468 Patientinnen ausgewertet werden konnten.

Die Beobachtungsbögen waren paginiert und durchnummeriert. Sie entsprachen den geforderten Vorgaben und befanden sich in einer Arztmappe, die alle wichtigen Informationen über die AWB und das Medikament Merigest (z. B. Produktmonographie, Fachinformation etc.) enthielt.

Die Rekrutierung der geeigneten Patientinnen wurde von den Gynäkologinnen und Gynäkologen selbst vorgenommen und richtete sich ausschließlich nach der Indikation für die Anwendung von Merigest: „HRT zur Behandlung von menopausalen Symptomen. Verminderung des Knochenmasseverlustes bei postmenopausalen Frauen mit starker Gefährdung für Knochenbrüche“. Auch die Dosierung und das Dosierungsschema von Merigest (Estradiolvalerat 2,0 mg + Norethisteron 0,7 mg) wurden nach den zum Rekrutierungszeitpunkt aktuellen Angaben der Fach- und Gebrauchsinformation durchgeführt [27], nämlich tägliche orale Einnahme einer Filmtablette kontinuierlich ohne Pause zwischen den Packungen.

Hauptziel dieser AWB war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Merigest unter Routinebedingungen. Der Schweregrad klimakterischer Beschwer-

den bzw. die Wirksamkeit von Merigest wurden anhand eines Fragebogens (Abb. 1), der in seinem Aufbau dem Ablauf einer Anamneseerhebung angepaßt wurde und von der Patientin jeweils vor Behandlungsbeginn sowie nach ca. 3-, 6- und 9monatiger Therapie mit Merigest selbst ausgefüllt werden mußte, dokumentiert. Insgesamt war dieser Fragebogen aus der Menopause Rating Scale II (MRS II) [28] abgeleitet. In gleicher Weise wurden bei jeweiligen Kontrollen nach 3, 6 und 9 Monaten allgemeine Vitalparameter und Blutungsverhalten im Beobachtungsbogen festgehalten. Zur Bewertung der Verträglichkeit wurden einerseits die globale Beurteilung durch Arzt und Patientin am Ende der Beobachtungszeit herangezogen, aber auch die Rate an Nebenwirkungen während der Behandlung berücksichtigt. Ein weiteres Ziel der Untersuchung war die Erfassung von Daten zum Blutungsverhalten unter Merigest. Nebenziele waren die Erfassung von Daten zum Einfluß von Merigest auf bestimmte Lipidparameter und auf die Resultate vaginalsonographischer Kontrollen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden in freier Form in den Beobachtungsbögen nach Art, Beginn, Dauer, Intensität, Ausgang sowie dem vermuteten Zusammenhang mit Merigest erfaßt. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (SUAW), die am Ende des Beobachtungsbogens exakt definiert wurden, mußten innerhalb 24 Stunden an den pharmazeutischen Unternehmer (Pierre Fabre Pharma GmbH) gemeldet und mit Hilfe des beiliegenden Meldebogens für SUAW vollständig dokumentiert und baldmöglichst übermittelt werden. Die Datenerfassung erfolgte anonymisiert, die Dateneingabe und die biometrische Auswertung wurden von einem externen Büro für Statistik vorgenommen.

Die gesamte AWB umfaßt 468 Patientenbögen. Alle 468 Bögen wurden zur Analyse von Wirkung und Verträglichkeit berücksichtigt. Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit Methoden der deskriptiven Statistik. Die Analyse der Verlaufparameter klimakterische Beschwerden (Symptome), Endometriumdicke, Lipidwerte, Blutdruck und Körpergewicht erfolgte mit zwei Methoden. Bei der Verlaufsanalyse wurden alle Patientinnen mit allen vorhandenen Werten berücksichtigt.

Bei der Endpunktanalyse erfolgte ein Vergleich von Vorwert und Endwert mit Hilfe des t-Testes für abhängige Stichproben. Die Testergebnisse sind jedoch nicht konfirmativ, sondern deskriptiv zu verstehen. Für die stetigen Variablen Endometriumdicke, Lipidwerte, Blutdruck und Körpergewicht erfolgte die Berechnung nach den statistischen Maßzahlen: Anzahl Patientinnen, Minimum, Maximum, Median, Mittelwert, 95 %-Konfidenzintervall für den Mittelwert und Standardabweichungen. Für die diskreten Merkmale klimakterischer Beschwerden und Blutungsverhalten wurden absolute und relative Häufigkeit berechnet. Außerdem erfolgte die Berechnung von adjustierten relativen Häufigkeiten (Berechnung relativer Häufigkeiten ohne Berücksichtigung fehlender Werte).

Ergebnisse

Demographische und andere Baseline-Daten

Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug im Median 54 Jahre, die Größe war $165,7 \pm 5,5$ cm das Gewicht im Durchschnitt $69,2 \pm 9,6$ kg.

65 % der Patientinnen gehörten der Altersgruppe zwischen 50 und 59 Jahre an, 20,3 % der Altersgruppe zwischen 60 und 69 Jahre, 0,9 % (n = 4) der Patientinnen waren älter als 69 Jahre und 13,9 % jünger als 50 Jahre. Im

Durchschnitt lag bei den postmenopausalen Frauen die Menopause länger als 2 Jahre zurück.

Als Begleiterkrankungen wurden in 11,1 % Hypertonie, in 4,1 % eine Schilddrüsenerkrankung, in 2,8 % Depressionen, in 2,8 % ein Diabetes mellitus, in 1,5 % eine Osteoporose und zu 0,9 % Rheuma im Beobachtungsbogen genannt. 69,9 % der Patientinnen (n = 327) wurden bereits wegen ihrer klimakterischen Beschwerden behandelt, überwiegend mit Estrogen/Gestagenkombinationen, selten mit Estrogenen allein, aber auch in 5,1 % (n = 24) mit Remifemin. Von 59 Patientinnen (12,6 %) wurde die AWB vorzeitig beendet. Die Gründe sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Klimakterische Beschwerden (Symptome)

Für alle Symptome waren zur Beurteilung die folgenden Kategorien vorgegeben: 0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer.

Für alle Symptome wurden eine Verlaufsanalyse und eine Endpunktanalyse durchgeführt. Außerdem erfolgte die Berechnung eines Summenscores (Summe aus den Einzelsymptomen).

In der Abbildung 2 wird die Verlaufsanalyse für alle Untersuchungszeitpunkte bezüglich Hitzewallungen dargestellt.

Aus den aufgeführten Daten ist eine deutliche Abnahme des Symptoms Hitzewallungen in allen Kategorien über die Gesamtzeit hinweg erkennbar. 456 Patientinnen konnten in die Endpunktanalyse einbezogen werden.

Aufnahmeuntersuchung

SCORE:
0 = nicht vorhanden
1 = leicht
2 = mittel
3 = schwer

Klimakterische Beschwerden:
(Bitte von der Patientin markieren lassen)

Hitzewallungen	<input type="checkbox"/>
Nervosität / Reizbarkeit	<input type="checkbox"/>
Depressive Verstimmung / Ängstlichkeit	<input type="checkbox"/>
Müdigkeit / Antriebslosigkeit	<input type="checkbox"/>
Schlafstörungen	<input type="checkbox"/>
Herzbeschwerden / Herzrasen	<input type="checkbox"/>
Trockene Scheide	<input type="checkbox"/>
Beschwerden beim Geschlechtsverkehr	<input type="checkbox"/>
Minderung des sexuellen Verlangens	<input type="checkbox"/>
Harnwegsprobleme (z. B. vermehrter Harndrang, Harnabgang beim Husten, Niesen oder Lachen)	<input type="checkbox"/>

Abbildung 1: Selbsteinschätzung der Beschwerden durch die Patientinnen

Tabelle 1: Abbruchgründe während der Anwendungsbeobachtung

	N	%
Patientin unkooperativ	18	3,8
Nebenwirkung	13	2,8
Beeinflussung durch Medien	6	1,3
Patientin nicht erschienen	3	0,6
Ungenügende Wirksamkeit	2	0,4
Andere Gründe	14	3,0
Keine Angabe	3	0,6

Während vor Behandlungsbeginn 26,5 % (n = 121) der Patientinnen schwere Hitzewallungen angaben, waren dies nach 9 Monaten Behandlung mit Merigest nur noch 1,5 % (n = 7). Dementsprechend hatten 73,5 % (n = 335) der Patientinnen nach 9 Monaten Behandlung keine Hitzewallungen mehr im Vergleich zu 19,3 % (n = 88) vor Behandlungsbeginn. 89,9 % (n = 331) der Patientinnen berichteten von einer Besserung, 8,7 % beurteilten nach 9 Monaten ihre Hitzewallungen als unverändert und 1,4 % sogar als verschlechtert. 68,5 % (n = 252) der Patientinnen gaben eine vollständige Remission der Beschwerden an. Die Auswertung der statistischen Maßzahlen für Beginn und Endpunkt der Beobachtung ergibt eine signifikante Abnahme des mittleren Scores (t-Test, zweiseitig, $p < 0,05$).

Nervosität und Reizbarkeit besserten sich ebenfalls kontinuierlich im Verlauf der Beobachtungszeit, sodaß bei der Endpunktanalyse 58,1 % (n = 265) der Patientinnen angaben, sie hätten dieses Symptom nicht mehr. Bei Aufnahme betrug dieser Prozentsatz 20,6 % (n = 94). Die Abnahme des mittleren Scores (statistische Maßzahl) beträgt $0,9 \pm 0,9$ und ist signifikant (t-Test, zweiseitig, $p < 0,05$). 456 Patientinnen mit dem Symptom depressive Verstimmung/Ängstlichkeit konnten in die Endpunktanalyse einbezogen werden (Tab. 2). Wie in der Tabelle zu erkennen ist, haben im Vergleich zu vorher deutlich mehr Patientinnen nach 9 Monaten angegeben, sie hätten keine depressiven Verstimmungen mehr. Dies war auch bei der Verlaufsanalyse zeitabhängig zu erkennen und bei der statistischen Bewertung der Scoreveränderungen signifikant (t-Test, zweiseitig, $p < 0,05$).

Ähnliche Ergebnisse wurden bei dem Symptom Müdigkeit/Antriebslosigkeit gesehen. 75,2 % (n = 246) gaben eine Besserung an, bei 22,6 % (n = 74) war das Symptom unverändert und 2,1 % (n = 7) berichteten sogar von einer Verschlechterung.

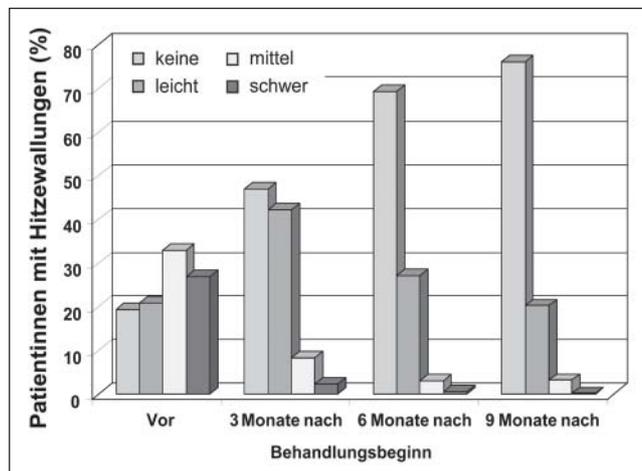


Abbildung 2: Verlaufsanalyse der Hitzewallungen vor und unter Merigest-Behandlung

Tabelle 2: Depressive Verstimmung, Endpunktanalyse vor und nach 9monatiger Merigest-Behandlung

	Vor Behandlung		Nach 9 Monaten Beh.	
	N	%	N	%
Nicht vorhanden	139	30,5	305	66,9
Leicht	149	32,7	126	27,6
Mittel	103	22,6	20	4,4
Schwer	65	14,3	5	1,1

Das für die Postmenopause typische Symptom Schlafstörungen besserte sich im zeitlichen Verlauf v. a. bei den mittelschweren und schweren Formen (Abb. 3). Die Verbesserungen sind statistisch signifikant.

Als unspezifisch ist das Symptom Herzbeklemmung/Herzrasen einzustufen, das insgesamt betrachtet relativ seltener auftrat. Dennoch war auch hier eine deutliche Besserung zu erkennen, sodaß 87,5 % der Patientinnen nach 9 Monaten Merigest-Behandlung angaben, sie hätten keine Beschwerden mehr, während vor Behandlungsbeginn 63,7 % (n = 296) der Patientinnen angaben, sie wären beschwerdefrei.

Als spezifische Symptome für estrogenmangelbedingte postmenopausale Beschwerden sind trockene Scheide sowie Schmerzen beim Verkehr einzuordnen. In beiden Fällen hat die 9monatige Behandlung mit Merigest eine deutliche Besserung der Beschwerden erbracht, wie Tabelle 3 zeigt. In Abhängigkeit von den eben genannten Symptomen kann es auch zu einer Minderung des sexuellen Verlangens (Libido) kommen. Die Behandlung mit Merigest führte dazu, daß nach 9 Monaten 68,0 % der Patientinnen angaben, die Libido hätte sich gebessert, 30,6 % haben keine Veränderung bemerkt und nur 1,4 % empfanden eine Verschlechterung.

Auch Harnwegsprobleme beeinträchtigen postmenopausale Frauen erheblich. Während vor Behandlungsbeginn mit Merigest 58,5 % (n = 272) der Patientinnen angaben, sie hätten keine Harnwegsprobleme, stieg dieser Prozentsatz unter Behandlung nach 3 Monaten auf 67,5 %, nach 6 Monaten auf 74,5 % und war nach 9 Monaten in gleicher Größenordnung (74,9 %). Entsprechend war auch ein Rückgang von leichten, mittelschweren und schweren Harnwegsproblemen zeitabhängig zu beobachten.

Summenscore klimakterischer Beschwerden

Zur statistischen Beweisführung der Effektivität von Merigest wurde bei den einzelnen Symptomen ein Score

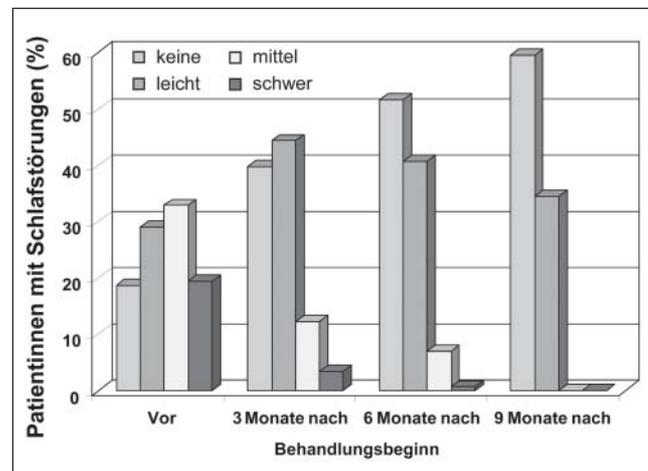


Abbildung 3: Verlaufsanalyse der Schlafstörungen vor und unter Merigest-Behandlung

Tabelle 3: Beschwerden beim Geschlechtsverkehr, Endpunktanalyse nach 9monatiger Merigest-Behandlung

	N	%
Gebessert	170	76,2
Unverändert	50	22,4
Verschlechtert	3	1,3
Vollständige Remission	121	54,3

verwendet. Durch Summierung der Scores der Einzelsymptome wurde ein Summscore (Minimum = 0, Maximum = 30 Punkte) gebildet. Die statistischen Maßzahlen für alle Meßzeitpunkte (Verlaufsanalyse) lassen eine deutliche Abnahme des mittleren Summscores über die Zeit erkennen. Das heißt Anzahl und Schwere der Symptome nahmen unter Merigest zeitabhängig ab. 451 Patientinnen konnten in die Endpunktanalyse einbezogen werden, die Abnahme des mittleren Summscores beträgt $7,0 \pm 4,5$ und ist signifikant (t-Test, zweiseitig, $p < 0,05$).

Vaginalsonographie

Bei den meisten Untersuchungen wurde optional eine Vaginalsonographie durchgeführt und die Endometriumsdicke bestimmt. Im Beobachtungsbogen wurde die halbe Endometriumsdicke (Angabe in mm) dokumentiert (Tab. 4). Die Abnahme der halben Endometriumsdicke beträgt $0,8 \pm 2,2$ mm und ist signifikant (t-Test, zweiseitig, $p < 0,05$). Bei 16 Patientinnen lag sonographisch ein abklärungsbedürftiger Befund vor. Noch vor Behandlungsbeginn wurde daraufhin 9mal und 7mal unter Merigest-Behandlung eine Abrasio durchgeführt, deren histologische Ergebnisse, soweit verfügbar, in Tabelle 5 aufgelistet sind. Im Rahmen dieser AWB wurde kein Karzinom gesehen.

Uterine Blutungen

Bei jeder Kontrolluntersuchung wurden Blutungen im Beobachtungsbogen dokumentiert. Dabei wurde zwischen Blutungen und Spottings/Durchbruchblutungen unterschieden. Neben der Dauer der Blutungen war auch die Intensität (leicht, mittel, schwer) zu dokumentieren.

Bei 98 Patientinnen (23,2 %) traten im Verlauf der Anwendungsbeobachtung Blutungen auf. Über die Zeit betrachtet ist eine deutliche Abnahme der Blutungen erkennbar. In deutlich mehr als 50 % der Fälle wurde die Blutungsstärke als leicht eingestuft und die Blutungen dauerten max. 5 Tage. Bei 67 Patientinnen (15,9 %) traten im Verlauf der AWB Durchbruchblutungen/Spottings auf. Auch hierbei waren diese Ereignisse v. a. während der ersten drei Monate aufgetreten (1. Monat 10,2 %; 2. Monat 5,8 %; 3. Monat 3,4 %; ab 4. Monat unter 2 %).

Tabelle 4: Endometriumsdicke (mm), vor und nach 9monatiger Merigest-Behandlung (1/2 Endometriumsdicke)

	Vor Behandlung	Nach 9 Monaten Beh.
Anzahl Pat.	292	292
Mittelwert	3,0	2,2
Standardabw.	2,7	1,8

Tabelle 5: Befunde bei sonographisch indizierter Abrasio

Vor Beginn der AWB

- 2 × Ergebnis unbekannt
- 2 × Korpus-Polypen
- 4 × Endometriumshyperplasie
- 1 × Proliferiertes Endometrium

Während der AWB

- Monat 3: 1 × Zervix-Polyp
2 × Korpus-Polyp
1 × Proliferiertes Endometrium
 - Monat 6: 2 × Proliferiertes Endometrium
 - Monat 9: 1 × Atrophie
- Kein Endometriumkarzinom!

Lipidprofil

Aus unterschiedlichen Gründen wurden bei manchen Patientinnen optional bei jedem Untersuchungszeitpunkt Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyzeride bestimmt und im Patientenbogen dokumentiert. Die Bestimmung obiger Parameter erfolgte nur bei wenigen Patientinnen. Im folgenden sind die Ereignisse der Endpunktanalyse angegeben.

13 Patientinnen konnten in die Analyse für Gesamtcholesterin einbezogen werden. Der Mittelwert vor Merigest betrug $212,9 \pm 33,9$ mg/dl, nach 9 Monaten Behandlung $193,8 \pm 31,5$ mg/dl. Der Unterschied war nicht signifikant. Ebenso waren die Endpunktwerte für LDL, HDL und Triglyzeride (je 10 Patientinnen) nicht signifikant unterschiedlich.

Globale Beurteilung der Wirksamkeit

Nach Ende der AWB wurde die Wirksamkeit von Merigest vom Arzt und von der Patientin global beurteilt. Zur Beurteilung waren die Kategorien sehr gut, gut, befriedigend und unbefriedigend vorgegeben. Wie aus Abbildung 4 hervorgeht, besteht eine Diskrepanz in der Beurteilung der Wirksamkeit von Merigest zwischen Arzt und Patientin. Insgesamt wurde von den Ärzten Merigest günstiger eingestuft als von den Patientinnen.

Verträglichkeit

In gleicher Weise wurde die Verträglichkeit von Merigest vom Arzt und von der Patientin nach gleichen Kategorien wie die Wirksamkeit global beurteilt. Auch bei der Beurteilung der Verträglichkeit besteht eine Diskrepanz zwischen Arzt und Patientin. Auch hierbei sind Patientinnen etwas zurückhaltender in ihrer Bewertung (Abb. 4). Die allgemeinen Vitalparameter wie systolischer/diastolischer Blutdruck und Gewicht waren über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg unverändert.

Nebenwirkungen

Bezüglich Nebenwirkungen wurde insbesondere auf die spezielle Nebenwirkung „Brustspannen“ geachtet. Neben der Intensität (leicht, mittel, schwer) wurde auch die Dauer in Tagen im Patientenbogen dokumentiert. Bei 144 Patientinnen (30,8 %) trat im Verlauf der AWB Brustspannen auf. Tabelle 6 enthält Angaben zu der Anzahl der Patient-

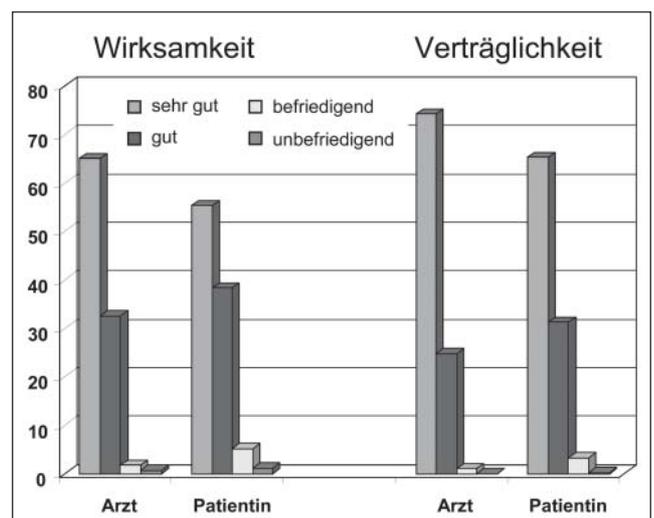


Abbildung 4: Globalbeurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Merigest durch Ärzte und Patientinnen nach durchschnittlich 9monatiger Behandlung

Tabelle 6: Spezifische Nebenwirkung Brustspannen je Kontrolluntersuchung

	Pat. mit Brustspannen		Basis*
	N	%	N
Monat 3	132	28,9	457
Monat 6	53	12,3	430
Monat 9	43	10,5	411

* Pat. noch in Studie

Tabelle 7: Spezifische Nebenwirkung Brustspannen: Intensität (Verteilungen je Kontrolluntersuchung)

	Leicht		Mittel		Schwer	
	N	%	N	%	N	%
Monat 3	98	74,2	29	22,0	5	3,8
Monat 6	47	88,7	4	7,5	2	3,8
Monat 9	39	90,7	3	7,0	1	2,3

Tabelle 8: Sonstige Nebenwirkungen

Nebenwirkung	N	%
Ödeme	3	0,64
Übelkeit	3	0,64
Hautausschlag	3	0,64
Blähungen	1	0,21
Brustwarzenschmerzen	1	0,21
Dauerblutung	1	0,21
Druck im Bauch	1	0,21
Erbrechen	1	0,21
Gewichtszunahme	1	0,21
Pruritus Abdomen	1	0,21
Sodbrennen	1	0,21
Völlegefühl	1	0,21

innen mit Brustspannen für jede Kontrolluntersuchung nach 3, 6 und 9 Monaten.

Über die Zeit betrachtet ist eine deutliche Abnahme der Patientinnen mit Brustspannen erkennbar. Tabelle 7 enthält Angaben zur Intensität, die sich nur bei der Kategorie leicht und mittelschwer zeitabhängig veränderte. Die durchschnittliche Dauer der Nebenwirkung Brustspannen betrug in den einzelnen Beobachtungszeiträumen ca. 20 Tage.

Sonstige Nebenwirkungen

Bei 15 Patientinnen (3,2 %) waren insgesamt 18 sonstige Nebenwirkungen dokumentiert. Tabelle 8 enthält alle aufgetretenen sonstigen Nebenwirkungen. Von den 18 Nebenwirkungen waren 5 leicht, 4 mäßig und 5 schwer. Bei 4 Nebenwirkungen fehlte die Angabe zur Intensität.

Fortsetzung der Behandlung mit Merigest

Nach Beendigung der AWB sollte der Arzt dokumentieren, ob die Behandlung mit Merigest fortgeführt wurde. 56 Ärzte gaben keine Antwort, 93 % (n = 383) antworteten mit Ja, 7,0 % (n = 29) antworteten mit Nein. Von den 29 Frauen, die eine Merigest-Behandlung nicht fortsetzten, gaben 18 an, sie würden durch die öffentliche Meinung davon abgehalten, 7mal waren spezifische (z. B. Brustspannen) oder unspezifische (z. B. Gewichtszunahme) Nebenwirkungen der Grund für die Nichtweiterführung der Behandlung mit Merigest. 2mal gaben Frauen eine unzureichende Wirkung an, 2mal wurde kein spezieller Grund genannt.

Diskussion

In völliger Verkennung und wahrscheinlichem Nichtwissen klinischer Gegebenheiten wurde in den letzten zwei Jahren von einer Reihe sogenannter Experten auf dem Gebiet der Hormonersatztherapie jegliche Information, die nicht auf randomisierten, placebokontrollierten Studien beruht, als inakzeptabel und von vornherein falsch eingestuft. Als Belege zitiert wurden ausschließlich WHI [15], MWS [29] und evtl. noch HERS [30, 31]. Diese Studien waren von ihrer speziellen Fragestellung her betrachtet extrem wichtig und von der Studiendurchführung und Betreuung her sicherlich beispielhaft. Problematisch waren allerdings Auswertung und Interpretation der Ergebnisse.

Eine Verallgemeinerung ihrer Ergebnisse und somit Übertragung auf Frauen mit klimakterischen Beschwerden, wie sie täglich in unseren gynäkologischen Sprechstunden anzutreffen sind, ist nicht möglich. Dies wurde von tatsächlichen Experten auf dem Gebiet der HRT, die sich teilweise seit Jahrzehnten mit dieser Materie klinisch und wissenschaftlich beschäftigen, von Anfang an zum Ausdruck gebracht [10, 32, 33]. Ein kürzlich erschienener Beitrag in der angesehenen Zeitschrift „Science“ [34] unterstützt die kritische Bewertung den WHI-Publikationen gegenüber.

Alternativen zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, v. a. als Ersatz einer HRT, werden zunehmend genannt, müssen aber meistens im direkten Vergleich den Beweis der Überlegenheit im Nutzen-/Risikoprofil schuldig bleiben. Selbst wenn Phytoestrogene in der Lage sein sollten, klimakterische Beschwerden zu beseitigen, sind für diese Substanzen keinerlei Langzeitwirkungen bekannt [35]. Selbst wenn mit Isoflavonen in vereinzelt Studien die Möglichkeit einer Osteoprävention angedeutet wird [36] und mit SERMs, wie z. B. Raloxifen, oder mit Bisphosphonaten eine Osteoprävention und die Therapie einer Osteoporose belegt sind, muß dennoch betont werden, daß einerseits eine HRT im Vergleich zu Isoflavonen qualitativ und quantitativ überlegen ist und andererseits im Vergleich zu SERMs und Bisphosphonaten eine HRT den entscheidenden Vorteil der gleichzeitigen Beseitigung der klimakterischen Beschwerden besitzt.

Auch wenn das Kosten-Nutzen-Argument in unserer wissenschaftlich-akademischen Gesellschaft im Zusammenhang mit medizinischen Maßnahmen äußerst zurückhaltend bedacht wird, sollte man doch klar betonen, daß eine HRT, bei gut belegter langjähriger Nutzen-Risiko-Relation, im Vergleich zu anderen Maßnahmen, die diesen Beleg weitgehend schuldig bleiben, die kostengünstigste Behandlung darstellt [37].

Die hier vorgestellte AWB entspricht einer prospektiven, nicht-intervenierenden Kohortenstudie und grenzt sich klar von einer kontrollierten, klinischen Prüfung ab. Im letztgenannten Fall werden die Patientinnen randomisiert, nach Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt und einer Behandlungsgruppe meist verblindet zugeordnet, unter Umständen wird ein Cross-over-Verfahren durchgeführt. Bei einer AWB trifft man im Interesse der Überprüfung der Arzneimittelsicherheit diese Vorauswahl bewußt nicht, um unerwünschte Arzneiwirkungen zu entdecken, die erst nach längerem Gebrauch auftreten, oder um die Auswirkungen des Arzneimittels in der täglichen Praxis und seine Wechselwirkungen mit anderen Substanzen zu prüfen. Zwar fehlt in einer AWB die Kontrollgruppe, die den Vergleich zwischen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuläßt, jedoch kann bei eindeutigen Therapieeffekten innerhalb der Gruppen (Vorher/Nachher-Vergleich) auf die Wirksamkeit geschlossen werden [26]. Meta-

Analysen, die Ergebnisse randomisierter, kontrollierter Studien mit AWBs bei gleichen Krankheitsbildern verglichen haben, ergaben eine bemerkenswerte Übereinstimmung und keineswegs eine Therapieüberschätzung im Rahmen einer AWB [26, 38].

Da klimakterische Beschwerden, insbesondere während der ersten Jahre nach der Menopause, bei 75–85 % aller Frauen auftreten [39], und somit die Therapieüberprüfung vor allem Frauen in diesem Zeitrahmen umfassen muß, ist diese AWB geeignet gewesen, zu aussagekräftigen Ergebnissen zu kommen. Fast 80 % der Patientinnen waren jünger als 60 Jahre.

In 76,2 % kam es zu einem vollständigen Verschwinden von Hitzewallungen, so daß nach einjähriger Behandlung mit Merigest nur noch 21,1 % der Frauen leichte, 3,9 % mittelschwere und 1,5 % schwere Hitzewallungen aufwiesen. Ca. 90 % der Frauen gaben eine Besserung an. Diese Zahlen decken sich mit den Literaturangaben. Bei gleicher Altersverteilung wurde in bis zu 90 % der Fälle eine Beseitigung von Hitzewallungen gefunden [40, 41]. Sicherlich ist die deutlich geringere Wirksamkeit der HRT bezüglich Hitzewallungen in der WHI-Studie (77 %) auf die für unsere Fragestellung untypische Altersstruktur der dortigen Studienpopulation zurückzuführen [15].

Weitere, sehr ernstzunehmende Probleme in der Peri- und Postmenopause sind Müdigkeit, Leistungsverlust und depressive Verstimmungen, die zusammen mit den Hitzewallungen zu erheblichen Schlafstörungen führen können. Eine HRT ist in der Lage, äußerst effektiv diese Beschwerden zu lindern [42, 43], wenn eine Behandlung zeitentsprechend durchgeführt wird, was bei den heutzutage in der Öffentlichkeit meistgenannten Studien sicherlich nicht der Fall war und somit die eingeschränkte Wirksamkeit einer HRT in der WHI-Studie erklärt [15].

Im Rahmen dieser AWB waren nach 9monatiger Behandlung mit Merigest die Beschwerden Nervosität/Reizbarkeit, depressive Verstimmungen/Ängstlichkeit, Müdigkeit/Antriebslosigkeit, Herzbeklemmung/Herzrasen und Schlafstörungen bei mehr als zwei Drittel aller Frauen signifikant gebessert. Die prozentualen Besserungsraten entsprechen denen, die in der einschlägigen Literatur genannt werden [43, 44].

Wenn der endogene Estrogenspiegel über einen bestimmten Zeitraum hinweg unter 50 pg/ml absinkt, findet man signifikant häufiger das Symptom der Trockenheit der Scheide, aber auch Schmerzen beim Verkehr und insgesamt betrachtet sexuelle Störungen. Die Erhöhung des Estrogenspiegels auf über 50 pg/ml kann diese Beschwerden beseitigen [45, 46]. Üblicherweise sind nach Zufuhr teilweise androgen wirkender Hormone Libidoprobleme sowie Sexualstörungen insgesamt deutlich zu verbessern [28]. In der hier vorgestellten Untersuchung haben nach 6monatiger Behandlung mit Merigest nur ca. 42 % der Frauen angegeben, sie hätten Probleme mit einer Minderung des sexuellen Verlangens. Vor Behandlungsbeginn waren dies ca. 61 %. Bei fast 20 % hat sich somit im Laufe eines halben Jahres unter der Behandlung mit Merigest eine Besserung eingestellt. Sicherlich hat vor allem die signifikante Besserung des Symptoms Trockenheit der Scheide, aber möglicherweise auch die Besserung von Harnwegsproblemen zu dieser positiven Veränderung beigetragen. Es dürfte wohl unmöglich sein nachzuweisen, ob eine gewisse Restandrogenität von NT in diesem niedrigen Dosisbereich eine positive Rolle bei der Verbesserung der Libido gespielt haben könnte.

Zumeist leichte Blutungen wurden unter Merigest vor allem während der Anfangsphase der Einnahme von ca. 20 % der Patientinnen genannt. Diese Größenordnung

mag auf den ersten Blick hoch erscheinen. Es ist allerdings zu bedenken, daß über 65 % der Frauen, die an dieser AWB teilnahmen, zwischen 50 und 59 Jahren waren und ca. 14 % sogar jünger. Es befanden sich also wahrscheinlich einige Frauen noch in der Perimenopause sicherlich aber sehr viele in der frühen Postmenopause. Alle einschlägigen Untersuchungen mit ähnlicher Zusammensetzung und ähnlichem Dosierungsschema, die möglicherweise seltener Blutungsereignisse angeben, sind mit Frauengruppen vorzugsweise in der späteren Postmenopause durchgeführt worden, ganz bewußt, um eben Blutungsstörungen zu vermeiden.

Vaginalsonographisch bestätigt sich der erwartete Atrophieeffekt auf das Endometrium durch Merigest, auch wenn 3mal bei sonographisch indizierter Abrasio ein proliferiertes Endometrium gefunden wurde. Ein Endometriumkarzinom war in keinem Fall gefunden worden.

Es würde den Interpretationsrahmen dieser AWB bei weitem sprengen, wenn aus den unauffälligen Lipidparametern und unbeeinflussten Vitalparametern eine Unbedenklichkeit der Merigesteinnahme bei kardiovaskulären Risikopatientinnen abgeleitet würde. Diese Ergebnisse unterstreichen höchstens, daß die Kombination aus 2 mg EV und 0,7 mg NT als niedrigdosiertes Kombinationspräparat einzustufen ist, das bei Herz-Kreislauf-gesunden Frauen in der Peri- und Postmenopause bedenkenlos empfohlen werden kann.

Diese Auffassung wird auch durch die globale Beurteilung der an dieser AWB beteiligten Ärzte und Patientinnen unterstützt. Sowohl Wirksamkeit als auch Verträglichkeit werden von beiden Gruppen überwiegend als sehr gut eingestuft, wobei die Ärzte Merigest in beiden Kategorien besser beurteilten als die Patientinnen.

Obwohl 93 % aller Frauen die Behandlung mit Merigest nach Ende der AWB weiterführten, sind die Gründe der 29 Frauen (7 %) die keine HRT mehr wollten, doch sehr aufschlußreich. 7 Frauen gaben als Grund Nebenwirkungen, 2 eine unzureichende Wirkung an; 2 Frauen nannten keine speziellen Gründe. Dies sind absolut nachvollziehbare Antworten. 18 Frauen gaben allerdings an, sie hätten durch die öffentliche Diskussion solche Angst bekommen, an Brustkrebs zu erkranken oder einen Herzinfarkt zu bekommen, daß sie trotz erheblicher klimakterischer Beschwerden, unter denen sie litten, lieber keine HRT mehr einnehmen möchten. Stattdessen sind sie auf alternative Präparate bzw. Behandlungsmethoden umgestiegen. Die zweifelhafte Kosten-Nutzen-Relation ist dann natürlich in diesen Fällen von den betroffenen Patientinnen selbst zu tragen!

Zusammenfassend hat diese AWB die zuvor gemachten guten Erfahrungen mit Merigest [23, 24] – was Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate anbetrifft – bestätigt. Auch wenn die gemessenen Lipidwerte und die Vitalparameter völlig normal waren, ist die Aussagekraft dieser AWB sicherlich nicht ausreichend, um spezielle Empfehlungen geben zu können. Schwache Blutungen traten in der Anfangsphase kurzzeitig auf. Eine entsprechende Aufklärung am Beginn der Behandlung ist hierbei hilfreich, vor allem wenn sich die Frau in der Perimenopause und sehr frühen Postmenopause befindet.

Literatur:

1. Connell EB. Ovarian function in the primenopause. In: Knobil E, Neill JD (eds.) *Encyclopedia of Reproduction*. 1998; 3: 574–7.
2. WHO-Study-Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 368–81.
3. Lauritzen C. Klimakterium, Menopause, Senium. In: Käser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K, Zander J (eds). *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Bd.

- 1/2. 1992. Zander H, Breckwoldt M (eds). Geschlechtsreife, Sterilität, Frühschwangerschaft, Alter, Psychosomatik. Thieme, Stuttgart; 10.01–10.32.
4. Udoff LC, Adashi EY. Menopause. In: Knobil E, Neill JD (eds). Encyclopedia of Reproduction. 1998; 3: 183–8.
 5. Berg G, Hammar M (eds). The Modern Management of the Menopause. Parthenon, New York, London, 1994.
 6. Kuh D, Hardy R, Wadsworth M. Social and behavioural influences on the uptake of hormone replacement therapy among younger women. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107: 731–9.
 7. Gokhale L, Sturdee DW, Parsons AD. The use of food supplements among women attending menopause clinics in the West Midlands. J Br Meno Soc 2003; 9: 32–5.
 8. BMS Council Consensus statement on HRT-Managing the menopause. J Br Meno Soc 2004; 10: 33–6.
 9. Burger H, et al. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. Recommendations from an Expert Workshop, Februar 2004. Climacteric 2004; 7: 210–6.
 10. Birkhäuser MH, Boschitsch E, Fischl FH, Kuhl H. Praxis der Hormonsubstitution aus internationaler Sicht. J Menopause 2004; 11 (suppl 1).
 11. La Vecchia C, Brinton LA, McTiernan A. Cancer risk in menopausal women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002; 16: 293–307.
 12. Van Gorp T, Neven P. Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature. Maturitas 2002; 42: 93–104.
 13. Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001.
 14. Weidnerpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1131–7.
 15. Writing Group for WHI Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2002; 288: 321–33.
 16. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeely SG, Lopez AM; Women's Health Initiative Investigators. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. J Am Med Assoc 2003; 290: 1739–48.
 17. Tempfer C, Zahradnik HP. Orale Kontrazeption: Gestagene und ihre Partialwirkungen. Menopause und Contraception 2004; 4: 1–12.
 18. Mueck AO. Hormonwirkungen über vasoaktive Mediatoren – ein Mechanismus direkter Gefäßeffekte. In: Mueck AO, Römer T (eds). Stoffwechsel und Hormonsubstitution. Thieme, Stuttgart, 2002; 37–44.
 19. Seeger H, Mueck AO. Die Wirkung von Estradiol, Estradiol/Gestagenen und Tibolon auf vasoaktive Mediatoren: experimentelle Untersuchungen. In: Mueck AO, Römer T (eds). Stoffwechsel und Hormonsubstitution. Thieme, Stuttgart, 2002; 45–55.
 20. Kuhl H. Gefäßeffekte von Gestagenen – Biochemie vs. Epidemiologie. Zentralbl Gynäkol 1999; 121: 76–8.
 21. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. J Am Med Assoc 1998; 280: 605–13.
 22. Mueck AO, Mueller MM, Güldner A, et al. Bioavailability of two Estradiol/Norethisterone preparations for hormonal replacement therapy (HRT) of postmenopausal women. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1999; 359: R 136.
 23. Deuringer FU, Schneiderei R, Müller A, et al. Kontinuierlich-kombiniertes Estradiol/Norethisteron: Untersuchung zur Wirksamkeit und Compliance an 2.907 postmenopausalen Patientinnen. Abstract, XVI. FIGO-Weltkongress, Washington, DC, Sept. 2000.
 24. Mueck AO, Schneiderei R, Müller A, et al. Kontinuierlich-kombiniertes Estradiol/Norethisteron: Untersuchungen der unerwünschten Wirkungen an 2.907 postmenopausalen Patientinnen. Abstract, XVI. FIGO-Weltkongress, Washington, DC, Sept. 2000.
 25. BfArM. Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. 12. Nov. 1998. Zuletzt aktualisiert am 19. Januar 1999.
 26. Wink K. Anwendungsbeobachtungen in der ärztlichen Praxis. Im Auftrag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Ergänzte Fassung, Köln, Februar 2003. Hrsg. BfArM, Berlin, Juni 2003.
 27. Fachinformation Merigest. Novartis Pharma, Pierre Fabre Pharma, Oktober 2001.
 28. Zahradnik HP, Wetzka B, Schmoor C, Stoelben S, Karck U, Jahn A, Diergarten K, Maier-Lenz H. Prospektive, offene, multizentrische Phase-IV-Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tibolon bei postmenopausalen Beschwerden. J Menopause 2003; 10: 28–34.
 29. Beral V for Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419–47.
 30. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). J Am Med Assoc 2002; 288: 49–57.
 31. Cauley JA, Black DM, Barrett-Connor E, et al. The effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). J Am Med Assoc 2002; 288: 58–66.
 32. Kuhl H. Klimakterium, Postmenopause und Hormonsubstitution. 2. Auflage. Uni-Med. Verlag, Bremen, 2001.
 33. Kuhl H. Die unterschätzte Bedeutung der Gestagene bei der Hormonsubstitution. J Menopause 2003; 10: 6–12.
 34. Turgeon JL, McDonnell DP, Martin KA, Wise PM. Hormone therapy: physiological complexity belies therapeutic simplicity. Science 2004; 304: 1269–73.
 35. Rees M. Red clover isoflavones and menopausal women – today and tomorrow. Proceedings supplement of a satellite symposium held at the annual meeting of the BMS, 2003. J Br Meno Soc 2004; 10 (Suppl 1): 1–17.
 36. Cassidy A. Dietary phytoestrogens and bone health. J Br Meno Soc 2003; 9: 17–21.
 37. Stevenson JC, Rees M. Further confusion in postmenopausal health: new CSM moves on osteoporosis. J Br Meno Soc 2004; 10: 6–7.
 38. Concato J, Shaw N, Horwitz RJ. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med 2000; 342: 1887–92.
 39. Kronenberg F. Hot flashes. In: Lobo RA (ed). Treatment of postmenopausal women. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996.
 40. Warren MP, Halpert S. Hormone replacement therapy: controversies, pros and cons. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004; 18: 317–32.
 41. Studd JW, McCarthy K, Zamblera D, Burger HG, Silberberg S, Wren B, Dain MP, Le Lann L, Vandepol C. Efficacy and tolerance of Menorest compared to Premarin in the treatment of postmenopausal women. A randomised, multicentre, double-blind, double-dummy study. Maturitas 1995; 22: 105–14.
 42. Schiff I, Regestein Q, Schinfeld J, Ryan KJ. Interactions of oestrogens and hours of sleep on cortisol, FSH, LH and prolactin in hypogonadal women. Maturitas 1980; 2: 179–83.
 43. Sherwin BB, Gelfand MM. Sex steroids and affect in the surgical menopause: a double-blind, cross-over study. Psychoneuroendocrinology 1985; 10: 325–35.
 44. Soares CDN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Arch Gen Psych 2001; 58: 529–34.
 45. Sarrel PM. Sexuality and menopause. J Obstet Gynecol 1990; 75: 26S–30S.
 46. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. Fertil Steril 2001; 75: 1065–79.

Prof. Dr. med. Hans Peter Zahradnik

Leiter der Klinik für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitäts-Frauenklinik, Freiburg. Klinische/klinisch-wissenschaftliche Schwerpunkte: Kontrazeption, Dysmenorrhoe, Endometriose, prämenstruelles Syndrom, Blutungsstörungen, Sterilität, Reproduktionsmedizin, Mikrochirurgie, minimal-invasive Chirurgie (MIC), klimakterische Beschwerden, Hormonersatztherapie, Geburtseinleitung, postpartale Blutungen, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. Forschungsgebiete: Physiologie der uterinen Kontraktilität, Rolle des CRH, Pathophysiologie und Pharmakologie der Wehenauslösung, Eikanoide in Gynäkologie und Geburtshilfe, klinische Endokrinologie, Umweltschadstoffe und weibliche Fertilität. Gutachtertätigkeit für zahlreiche Fachjournale, zahlreiche wissenschaftliche Förderungen; seit 1975 als „principal investigator“ multizentrischer Studien tätig. Mitglied diverser Fachgesellschaften, über 150 Veröffentlichungen in nationalen und internationalen Zeitschriften.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)