

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

DE ZIEGLER D, MELDRUM DR

Aktuelles: Kontroverse Hormontherapie - Von In-vitro-Fertilisation (IVF) zur Menopause: Von der IVF mit Spenderei adaptierte physiologische Hormonsubstitution ist vielleicht die beste Option in der Hormontherapie

Journal für Menopause 2005; 12 (1) (Ausgabe für Schweiz), 35-37

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



KONTROVERSE HORMONTHERAPIE – VON IN-VITRO-FERTILISATION (IVF) ZUR MENOPAUSE: VON DER IVF MIT SPENDEREI ADAPTIERTE PHYSIOLOGISCHE HORMONSUBSTITUTION IST VIELLEICHT DIE BESTE OPTION IN DER HORMONTHERAPIE*

Als die IVF mit einem Spenderei Mitte der 1980er Jahre erstmals durchgeführt wurde, stellte sie die Reproduktionsendokrinologen vor die Herausforderung, Regime für die Hormontherapie (HT) zu entwickeln, die den Menstruationszyklus nachahmen sollten, um die Endometriumrezeptivität und damit die Schwangerschaftsraten zu optimieren. Wir fanden heraus, daß E_2 und P bei oraler Einnahme in hohem Maße metabolisiert, jedoch vaginal – bzw. im Falle von E_2 transdermal – effizient und im wesentlichen intakt absorbiert wurden. Wir waren beeindruckt von der Zuverlässigkeit und Effizienz des bei der Spenderei-IVF verwendeten hormonellen Protokolls und entwickelten später vereinfachte Versionen dieser „physiologischen Hormonsubstitution“ für Frauen in den Wechseljahren [1, 2]. Vorliegender Artikel faßt Argumente dafür, diesen Ansatz ernsthaft in Betracht zu ziehen, wenn eine Hormonsubstitution für Frauen nach der Menopause relevant erscheint, zusammen.

Am 9. Juli 2002 erfuhren wir, daß der konstant kombinierte Arm (Prempro®) der Women's Health Initiative (WHI) aufgrund schädlicher Folgen für die Teilnehmerinnen vorzeitig gestoppt worden war [2]. Neben einer Zunahme des Brustkrebsrisikos, die höher war als vorhergesagt, entdeckte das Data Safety Monitoring Board eine überraschende Zunahme bei venösen Thromboembolien, Schlaganfällen und koronaren Herzerkrankungen. Dieser letzte Teil der WHI-Ergebnisse war für uns eine große Überraschung, weil er drastisch von den Studien-

prämissen abwich, die eine schützende Wirkung der Hormone auf das kardiovaskuläre System vorhersagten. Das Data Safety Monitoring Board unterbrach jedoch nicht die Schwesterstudie, in der die Sicherheit und Effizienz von konjugierten equinen Estrogenen (CEE, conjugated equine estrogens; 0,625 mg/Tag) mit der Sicherheit und Effizienz von Placebo, hysterektomierten Frauen verabreicht, verglichen wurden.

Möglicherweise läßt sich die unerwartete Zunahme bei venösen Thromboembolien, Schlaganfällen und koronaren Herzerkrankungen in den Befunden der WHI auf die unphysiologische Natur der Estrogene (konjugierte equine Estrogene; CEE) und den verwendeten Applikationsweg (oral) zurückführen. Berichte über die Wirkungen oraler Estrogene auf Gerinnungstests unterstützen jedenfalls diese Hypothese [3]. Auswirkungen des Progesteronacetats (MPA) auf das Herz und das vaskuläre System haben möglicherweise ebenfalls einen Einfluß auf das vermehrte Auftreten kardiovaskulärer Folgeerscheinungen, die bei Frauen nach der Einnahme von Prempro® beobachtet wurden. Daß das Data Safety Monitoring Board den Nur-CEE-Arm der WHI nicht gestoppt hat, unterstützt tendenziell die zentrale Rolle des MPA bei den beobachteten kardiovaskulären und/oder Brustkrebsrisiken und rechtfertigt einen Zweifel an der kardiovaskulären Sicherheit von oralem CEE und MPA und, in einem umfassenderen Sinne, aller Estrogene, synthetischer Progestine und oral verabreichtem P. Besonders letzteres, das kaum als physiologisch (natürlich) bezeichnet werden kann, überlädt die Leber mit Konzentrationen, die das 12fache des Normalniveaus übersteigen, und resultiert in nicht-physiologischen Niveaus von P-Metaboliten.

Die Unterschiede zwischen den hepatischen Wirkungen oraler und transdermaler Estrogene wurden umfassend untersucht (für einen

Überblick hierzu siehe de Ziegler [4]). Die beobachteten Wirkungen sind, kurz gesagt, begründet in der enormen Ungleichheit der Estrogenmengen, die die Leber bei oraler Einnahme erreichen (ca. das 20- bis 40fache) verglichen mit nicht-oral verabreichten Estrogenen. Die Wirkung einer täglichen Ingestion von 0,625 mg CEE auf die Leber läßt sich jedoch aufgrund der komplexen Natur der in CEE enthaltenen Estrogene nur schwer bewerten. CEE enthält nicht ein einziges Produkt, sondern stellt vielmehr eine Kombination verschiedener Estrogene dar. Manche, wie Östronsulfat (E1-S), sind die Hauptmetaboliten des Ovarialestrogens E_2 . Andere, wie Equilin und Equileninsulfat, kommen nur bei Pferden vor und haben Halbwertszeiten, die wesentlich größer sind als die von E_2 , wodurch die direkte Berechnung der tatsächlichen hepatischen Estrogenexposition erschwert wird. Wir sind daher auf Extrapolationen angewiesen, die aus den Unterschieden in der hepatischen Exposition resultieren, welche bei oralem und transdermalem E_2 beobachtet wurden.

Die minimale tägliche Dosis von E_2 , die eine knochenschützende Wirkung hervorruft, beträgt bei transdermaler Verabreichung 0,05 mg. Diese Menge entspricht der täglichen E_2 -Produktion des Ovariums während der frühen Follikelphase. Sie erzeugt E_2 -Niveaus im peripheren Blut, die denen der frühen Follikelphase entsprechen, und somit eine physiologische E_2 -Exposition der Leber. Bei oraler Einnahme ist jedoch die 20- bis 40fache Menge E_2 (1–2 mg/Tag) nötig, um dieselbe knochenschützende Wirkung und dieselben E_2 -Niveaus im peripheren Blut zu erzielen. Die Tatsache, daß die täglichen Dosen von 1–2 mg E_2 bzw. 0,625 mg CEE dieselbe knochenschützende Wirkung erzielen und dieselben Veränderungen jener Leberparameter, die empfindlich auf Estrogen reagieren, hervorrufen, deutet darauf hin, daß sie dieselbe Wirkung auf die Leber ausüben [4].

Aus der ¹Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Hôpital de Nyon, Nyon, Schweiz, und ²Reproductive Partners, Rodondo Beach, Kalifornien, USA

*Erschienen unter dem Titel: „Controversy: Hormone therapy. From in vitro fertilization (IVF) to menopause: physiologic hormone replacement adapted from donor egg IVF may be our best option for hormone therapy. Fertility and Sterility 2003; 80: 485–7. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Die Verwendung von transdermalem E_2 anstelle von oralem CEE wird daher die Estrogenexposition der Leber um das 20- bis 40fache reduzieren, und dementsprechend auch den Einfluß auf die Gerinnung. Das Ausmaß dieser Reduzierung läßt die 0,3- bis 0,5fache Reduzierung durch Verringerung der CEE-Dosis von 0,625 mg auf 0,4 oder 0,3 mg als gering erscheinen (ein Ansatz, der zur Zeit untersucht wird).

Während transdermale E_2 -Systeme primär im Hinblick auf Menopausenbehandlungen entwickelt wurden [5], ist das nicht-orale P ein Nebenprodukt von Infertilitäts-Behandlungen. Die verschiedenen Optionen zur nicht-oralen Verabreichung von P wurden von IVF-Spezialisten getestet, die sich vor die Herausforderung gestellt sahen, die nötigen Voraussetzungen für die Endometriumrezeptivität bei jenen Empfängerinnen einer Spenderei-IVF zu schaffen, deren Ovarien verfrüht dysfunktional geworden waren [6]. Aus dieser Erfahrung heraus entwickelten wir die vereinfachten Regime für die physiologische Hormonsubstitution, die mit der langfristigen Compliance, die bei Menopausenbehandlungen unerlässlich ist [1], im Einklang stehen sollten. Obwohl die Endometriumrezeptivität das Ziel einer Infertilitätsbehandlung ist, zielt die Substitution von P nach der Menopause lediglich darauf ab, das Wachstum des Endometriums zu kontrollieren.

Estradiol kann in Form eines Gels oder eines Pflasters problemlos transdermal verabreicht werden [5]. Bei Progesteronen hingegen ist dies aufgrund der benötigten großen Menge (Ovarialproduktion von 25 mg/Tag gegenüber 0,05–0,5 mg/Tag für E_2), der geringen Hautdurchlässigkeit und des Stoffwechsels (5- α -Reduktase tritt in der Haut auf) nicht der Fall. Da eine transdermale Verabreichung von P nicht möglich ist und schmerzhafte intramuskuläre Injektionen vermieden werden sollten, konzentrierten sich die Bemühungen auf die vaginale Verabreichung als

letzte verbleibende praktikable Option [6]. Unvorhergesehenerweise hatte die vaginale Verabreichung den zusätzlichen Vorteil des bevorzugten Transports von P zum Uterus, wo es durch einen „first-uterine pass effect“ wirksam werden sollte, während die peripheren Konzentrationen und die Exposition z. B. der Leber oder der Brust auf subphysiologischem Niveau blieben [7, 8].

Es wurden zwei Varianten der physiologischen Hormonsubstitution entwickelt, bei denen das vaginale P auf unterschiedliche Weise verabreicht wird. In der zyklischen Variante wird vaginales P-Gel einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen im Monat am Morgen verwendet. Dies führt in mehr als 85 % der Fälle nach Absetzung von P zu einer Entzugsblutung [1]. Ein alternatives Regime wurde für die „blutfreie“ Option entwickelt, die von den meisten Frauen bevorzugt wird. Dabei wird das vaginale P-Gel zweimal wöchentlich in Kombination mit einer Estrogentherapie verabreicht (wenn es zusammen mit transdermalem Estrogen verabreicht wird, an den Tagen, an denen das Pflaster gewechselt wird) [1, 9]. Letzteres Regime führt in mehr als 80 % der Fälle zu einem dauerhaften Ausbleiben der Regelblutung [1, 9].

In einer kürzlich durchgeführten Studie wurde an 18 Frauen eine Endometriumbiopsie vor und nach Beendigung einer einjährigen Estrogenbehandlung in Kombination mit einer Verabreichung des vaginalen P-Gels (zweimal wöchentlich) durchgeführt. Es wurden keine Fälle von Endometriumhypoplasie beobachtet [9].

Die Essenz der kardiovaskulären Sicherheit der physiologischen Hormonsubstitution besteht darin, daß Frauen nur den nativen Ovarialhormonen (E_2 und P) sowie deren Metaboliten (und dem Verhältnis zwischen ihnen) ausgesetzt werden und ihre Niveaus auf oder unter denjenigen gehalten werden, die während des Menstruationszyklus auftre-

ten [7]. Dadurch, daß die Frauen nur den Hormonen und Metaboliten ausgesetzt werden, denen sie auch durch die Ovarialaktivität ausgesetzt sind, stellt die physiologische Hormonsubstitution sicher, daß keine möglichen exogenen Risikofaktoren eingeführt werden. Aufgrund der sanften, muskelentspannenden Eigenschaften von P besteht darüber hinaus Grund zur Annahme, daß P eher eine positive als eine negative Wirkung auf die Blutgefäße ausübt. Die Beobachtung, daß bei Frauen vor der Menopause weniger kardiovaskuläre Erkrankungen auftreten als bei Männern gleichen Alters, unterstützt die Vorstellung, daß die Ovarialfunktion eine positive Wirkung auf das kardiovaskuläre System ausübt. Die rasche Abnahme des Blutdrucks (insbesondere des diastolischen Wertes), der beim Eintritt in die Schwangerschaft auftritt, spricht für die direkte vasodilatorische Wirkung von P. Befunde, die aus dem Primatenmodell stammen, das das Team um Clarkson [10–13] entwickelt hat, um Faktoren untersuchen zu können, die die Entwicklung koronarer Herzkrankungen beeinflussen, untermauern die Annahme, daß ein großer Unterschied zwischen den Wirkungen von P und denen synthetischer Progestine wie MPA besteht. Diese Forscher fanden heraus, daß MPA den heilsamen Wirkungen der E_2 -Supplementierung bei kastrierten Affen in bezug auf Plaqueablagerung [10] und vaskuläre Reaktivität [11] entgegenwirkt, P jedoch nicht [12, 13].

Untersuchungen an Menschen ergaben dieselben Befunde. Eine klinische Studie mit Frauen in den Wechseljahren, die an symptomatischen koronaren Herzerkrankungen (Angina) litten, kam unter Verwendung eines Doppelblind-Placebo-Crossover-Designs zu denselben Schlußfolgerungen [14]. Bei dieser Studie beobachteten Rosano et al. [14] eine Verbesserung der Ergebnisse des Streß-EKG (Zunahme im Verhältnis von Zeit zu ST-Depression) nach dem Beginn einer transdermalen Estrogen-

therapie, die jedoch nach 10tägiger MPA-Exposition nicht mehr festgestellt werden konnten. Würden dieselben Patientinnen allerdings über einen Zeitraum von 10 Tagen mit vaginalem P behandelt, fand keine Antagonisierung der durch E_2 induzierten Verbesserung der Streß-EKG-Ergebnisse statt, sondern eine weitere Verbesserung [14].

Es läßt sich nicht eindeutig sagen, welche Rolle die physiologische Hormonsubstitution für das Brustkrebsrisiko spielt. Die Tatsache, daß die WHI den Nur-CEE-Behandlungszweig, der hysterektomierten Frauen angeboten wurde, nicht unterbrochen hat, spricht dafür, daß MPA möglicherweise eine Rolle für das beobachtete Risiko spielt. Die Verwendung von CEE in der WHI, welches Estrogene und Metaboliten enthält, die normalerweise nur bei Pferden gefunden werden, trägt nicht zur Klärung dieser Frage bei. Es kann jedoch nicht als gesichertes Wissen gelten, daß die physiologische Hormonsubstitution die in der WHI beobachtete Zunahme von Brustkrebs verhindern kann. Berichte darüber, daß eine späte Menopause dieselbe „Pro-Jahr“-Zunahme des Brustkrebsrisikos erzeugt wie die Hormontherapie, würden jedoch darauf hindeuten, daß es sich um eine inhärente Wirkung der Ovarialhormone auf das Brustgewebe handelt, abhängig davon, wie die Hormone verabreicht werden [15]. Es existieren jedoch auch Daten, die eine optimistischere Interpretation zulassen. Berichte aus jüngster Zeit lassen vermuten, daß diese Zunahme des Brustkrebsrisikos mit einem kombinierten Estrogen-Progestin-Hormonsubstitutions-Regime in Verbindung steht und die Befunde daher nicht im selben Ausmaß für ein reines Estrogenregime gelten [16]. Die Tatsache, daß das Data Safety Monitoring Board gestattete, den Nur-Estrogen-Arm der WHI fortzusetzen, spricht für eine größere Sicherheit einer reinen Estrogenbehandlung. Bei der physiologischen Hormonsubstitution kann die Estrogen- und P-Exposition

der Brust auf ein Minimum reduziert werden. Die durch das transdermale Pflaster (0,05 mg) erzeugten E_2 -Follikelphasen-Niveaus sind bedeutend niedriger als die Niveaus, die die vollständige Follikelreifung begleiten. Die niedrigen vorübergehenden Zunahmen an zirkulierendem P durch eine zweimal wöchentlich durchgeführte vaginale Anwendung machen nur einen kleinen Bruchteil der Niveaus aus, die während eines normalen Menstruationszyklus beobachtet werden. Der direkte Transport von der Vagina zum Uterus („first-uterine pass effect“) sorgt dafür, daß die Niveaus von P und seinen Metaboliten im peripheren Blut niedrig und subphysiologisch bleiben.

Konklusion: Rezente Ergebnisse, wonach ein HT-Regime, Prempro®, das Brustkrebsrisiko erhöht und die kardiovaskulären Risiken einer HT eher erhöht als vermindert, sind beunruhigend. Nach unserer Meinung erfordern die WHI-Resultate zwingend, daß alle neuen Studien über verschiedene HT-Regime ihre Befunde mit jenen der physiologischen Hormonsubstitution, bei der nicht-orales E_2 (transdermal) und P (vaginal) verwendet werden, vergleichen sollten. Solange diese Studien nicht abgeschlossen sind, sollte die physiologische Hormonsubstitution mit den niedrigsten Dosen, die mit den erwünschten Wirkungen vereinbar sind, in Betracht gezogen werden, wenn eine HT berechtigt ist.

Literatur:

1. de Ziegler D, Ferriani R, Moracs LA, Bulatti C. Vaginal progesterone in menopause: Crinone 4 % in cyclical and constant combined regimens. *Hum Reprod* 2000; 15: 149–58.
2. Writing Group for WHI-Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 321–33.
3. Alkjaersig N, Fletcher AP, de Ziegler D, Steingold KA, Meldrum DR, Judd HL. Blood coagulation in postmenopausal women given estrogen treatment: comparison of transdermal and oral administration. *J Lab Clin Med* 1988; 111: 224–8.
4. de Ziegler D. Is the liver a target organ for estrogen? In: Sitruk-Ware R, Utian W (eds). *The menopause and replacement therapy, facts and controversies*. Marcel Dekker, New York, 1991; 201–15.

5. Cherkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggen P, et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986; 314: 1615–20.

6. Bourgain C, Devroey P, Van Waesberghe L, Smits J, Van Steirteghem AC. Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod* 1990; 5: 537–43.

7. Fanchin R, de Ziegler D, Bergeron C, Righini C, Torrisi C, Frydman R. Transvaginal administration of progesterone. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 396–401.

8. Ciainelli E, de Ziegler D. Transvaginal progesterone: evidence for a new functional "portal system" flowing from the vagina to the uterus. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 365–72.

9. Cicinelli E, de Ziegler D, Galantino P, Pinto V, Barba B, Morgese S, et al. Twice a week transdermal estradiol and vaginal progesterone as continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women: a 1-year prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 556–60.

10. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 217–21.

11. Miyagawa K, Rosch J, Stanczyk F, Hermsmeyer K. Medroxyprogesterone interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. *Nat Med* 1997; 3: 324–7.

12. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, Koritnik DR, Parks JS, Wolfe MS, Clarkson TB. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 10517.

13. Williams JK, Honore EK, Washburn SA, Clarkson TB. Effects of hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic coronary arteries in cynomolgus monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1757–61.

14. Rosano GM, Webb CM, Chierchia S, Morgani GL, Gabraele M, Sarrel PM, de Ziegler D, Collins P. Natural progesterone, but not medroxyprogesterone acetate, enhances the beneficial effect of estrogen on exercise-induced myocardial ischemia in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2154–9.

15. Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Egan KM, Trentham-Dietz A, Baron JA, Storer BE, Willett WC, Stampfer MJ. Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 593–600.

16. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Dominique de Ziegler
Abteilung für Gynäkologie und
Geburtshilfe, Hôpital de Nyon
CH-1260 Nyon, Schweiz
E-Mail: ddeziegler@bluewin.ch

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](#)