

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

DE ZIEGLER D

*Aktuelles: Die physiologische Hormontherapie als Beitrag der Reproduktionsmedizin zur Behandlung menopausaler Beschwerden und mögliche Behandlung der Wahl angesichts von Risikofaktoren.*

*Journal für Menopause 2005; 12 (2) (Ausgabe für Schweiz), 22-29*

**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**



# **DIE PHYSIOLOGISCHE HORMONTHERAPIE ALS BEITRAG DER REPRODUKTIONSMEDIZIN ZUR BEHANDLUNG MENOPAUSALER BESCHWERDEN UND MÖGLICHE BEHANDLUNG DER WAHL ANGESICHTS VON RISIKOFAKTOREN\***

AKTUELLES

Den Sommer 2002 werden Gynäkologen und Patienten so schnell nicht vergessen. Manch einem stockte fast das Blut in den Adern, als er die Nachricht erfuhr: Die größte jemals zur Prüfung der Rechtmäßigkeit der Hormonersatztherapie (HRT) ange-setzte klinische Studie, die Women's Health Initiative (WHI-Studie), mußte vorzeitig abgebrochen werden [1]. Das Entsetzen war deshalb so groß, weil der vorzeitige Studienabbruch mit der Gefährlichkeit der Therapie, der schädliche Nebenwirkungen zugeschrieben wurden, begründet wurde! Nun war aber diese Studie insofern von größter Bedeutung, als nie zuvor eine derart große Menge von Frauen an einer klinischen Studie in diesem Bereich teilgenommen hatte (mit Verum behandelte Patientinnen n = 8.506; mit Placebo n = 8.102).

Die Fakten, die nach Abbruch der WHI-Studie ans Tageslicht kamen, waren tatsächlich gravierend. Die Frauen, die sich im Rahmen der Studie der Hormonersatztherapie unterzogen, erkrankten häufiger an Brustkrebs und litten häufiger unter kardiovaskulären Ereignissen (Thrombosen und Lungenembolien, Herzinfarkte und Schlaganfälle) als jene Frauen, die Placebo erhielten. Bei dem in der Studie gegebenen Hormonpräparat handelte es sich um eine konstante Kombination von konjugierten Estrogenen (CEE) (0,625 mg/Tag) und einem kontinuierlich zugesetzten synthetischen Gestagen, dem Medroxyprogesteronacetat (MPA) (2,5 mg/Tag). Dieses kombinierte HRT-Präparat wird von Wyeth (Radnor, USA) unter dem Namen Prempro® in den USA und unter dem Namen Premella® in

den meisten Ländern Europas vermarktet.

Schon bei der Konzeption der Studie hatten die Initiatoren des WHI-Projekts die Möglichkeit eines erhöhten Brustkrebsrisikos durch die HRT in Betracht gezogen. Tatsächlich war bereits in einigen Publikationen auf diese Möglichkeit hingewiesen worden [2]. Die prospektiv und randomisiert angelegte WHI-Studie sollte genaueren Aufschluß über das Ausmaß des Risikos liefern bzw. sogar in der Lage sein, diesbezügliche Bedenken zu zerstreuen. Weiters ging man davon aus, daß das Brustkrebsrisiko – sollte es nachgewiesen werden können – durch den Schutzeffekt der HRT gegenüber den kardiovaskulären Krankheiten, der Todesursache Nr. 1 bei Frauen [3], ausgeglichen würde. Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studie waren ernüchternd. Es stellte sich heraus, daß die im Rahmen der HRT verabreichte CEE/MPA-Kombination nicht nur das Ziel verfehlte, den angenommenen und auch berichteten Schutz gegenüber dem kardiovaskulären Risiko zu gewähren, sondern im Gegenteil dieses Risiko erhöhte [1]. Was ist geschehen? Warum wurde das Unheil nicht früher erkannt? Sind die Hormonpöpste etwa auf den Kopf gefallen?

Zahlreiche Experten meldeten sich infolge des Abbruchs der WHI-Studie mit sehr unterschiedlichen und vielfach lokal gefärbten Reaktionen zu Wort. In den USA fallen die Reaktionen traditionell emotionell und überschwänglich aus. Dort konnte man zusehen, wie Expertinnen, die bereits selbst in der Menopause waren, ihre Hormonpillen im „Dial-a-pack“ in die von den Medien bereitgestellten Mülltonnen warfen und vor laufender Kamera skandierten: „Heute Morgen habe ich meine letzte Hormonpille genommen.“ Andere reagierten weniger überschwänglich, jedoch nicht weniger nachdrücklich. Ein Beispiel war der lakonische Kommentar „Die Zeitbombe WHI ist geplatzt!“

Bald verschwanden die Hormone wieder aus den Schlagzeilen, und die hitzigen Kommentare nach Bekanntgabe des Abbruchs der WHI-Studie wurden von den ersten „Nach-WHI“-Kongressen abgelöst. Die Experten meldeten sich mit sachlicheren Äußerungen zu Wort. Nun waren zahlreiche Erklärungen zu hören, denen zufolge die Ergebnisse ganz normal seien: Die Teilnehmerinnen der WHI seien alt, zu alt gewesen (aber gehört man nach der Menopause nicht bald der älteren Generation an?). Es sei klar, daß die untersuchten Frauen bereits in einem schlechten kardiovaskulären Zustand gewesen seien. Aber ist dies wirklich eine akzeptable Erklärung? So erfuhr man auf einer vom 3. bis 5. Oktober 2002 in Chicago abgehaltenen Konferenz der North American Menopause Society (NAMS), daß die WHI-Studie, die eigentlich eine Studie zur primären Prävention kardiovaskulärer Krankheiten durch die HRT hätte sein sollen (Prävention bei gesunden Probandinnen), in Wirklichkeit nichts anderes gewesen sei als eine sekundäre Präventionsstudie (Prävention einer Verschlimmerung bei bereits kranken Probandinnen). Soll das bedeuten, daß die an der WHI-Studie teilnehmenden Frauen notwendigerweise bereits krank waren, da sie bereits ein bestimmtes Alter erreicht hatten? Waren die 700 Millionen Dollar an Steuergeldern, die in die WHI-Studie investiert worden waren, somit einfach eine Fehlinvestition gewesen? „Nichts zu machen, wie schade!“ Doch die WHI-Studie hatte den Zweck gehabt, die Auswirkungen der HRT auf Frauen aller postmenopausalen Altersgruppen zu untersuchen, die eventuell eine ärztliche Praxis zur Behandlung aufsuchen. Sollte man nun ein sorgfältig durchdachtes und bewußt gewähltes Protokoll, das die medizinische Praxis nachahmen sollte, für ungültig erklären?

Sehr bald änderte sich das Meinungsbild. So erklärten einige in der Vergangenheit energische Befürworter

\* Erschienen unter dem Titel: „Editorial : Le traitement hormonal physiologique : une contribution de la PMA au monde de la ménopause et, probablement, notre meilleure option en cas de risques.“ Gynecol Obstet 2003; 10: 13–19. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von General Science Publications.

der schützenden Eigenschaften der Hormone auf das kardiovaskuläre System nun, die Ergebnisse der WHI-Studie seien eigentlich voraussehbar gewesen: „In unserem Modell am Cynomolgus-Affen stellten wir fest, daß jene Hormone, die anfangs vor der Entwicklung von kardiovaskulären Krankheiten schützten, vorhandene Krankheitsbilder nur verschlimmern“ (T. Clarckson, 13. NAMS-Jahreskonferenz, 3.–5. Oktober 2002, Chicago). Was ist aus den Erkenntnissen geworden, die diese Forschungsgruppe bezüglich der unterschiedlichen Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System sammelten, je nachdem, ob das Tier mit Progesteron (kardiovaskuläre Schutzfunktion) [4, 5] oder mit MPA (ohne Schutzfunktion) behandelt wurde [6, 7]?

In Europa fielen die Reaktionen auf den vorzeitigen Abbruch der WHI-Studie weniger emotional aus. Insbesondere unmittelbar nach Abbruch der Studie äußerte man sich dort eher distanziert und versuchte, die Erkenntnisse herunterzuspielen. In den ersten Kommentaren wurde versucht, die Studienergebnisse so darzustellen, als hätten sie keine Gültigkeit für die europäischen Frauen, da die untersuchten amerikanischen Frauen zu alt und übergewichtig gewesen seien. Mit derartigen Stellungnahmen wurde auf das Durchschnittsalter von 63 Jahren und das Übergewicht der Teilnehmerinnen (BMI > 30 in 34 % der Fälle) angepielt. Darüber hinaus betonte man, daß die in der WHI-Studie verwendeten Präparate (CEE-MPA) nicht mit den in Europa verschriebenen Medikamenten identisch gewesen seien. Das in der Studie eingesetzte Medikament Prempro® wird jedoch in Europa unter dem Namen Premella® vom selben Pharmaunternehmen (der Firma Wyeth) vermarktet, allerdings ist der Marktanteil in Europa nicht so hoch wie in den USA. Doch was die anderen in Europa verschriebenen synthetischen Gestagene betrifft, so sind ihre kardiovaskulären Wirkungen bis heute nicht bekannt.

Tatsächlich kann die Situation auf einen einfachen Nenner gebracht werden: Die Mediziner waren der Meinung, daß die HRT einen Schutz gegenüber kardiovaskulären Krankheiten böte, wobei sich diese Einschätzung auf drei Säulen stützte:

1. Die Vorstellung, daß die Ovarialfunktion die Frauen vor der Menopause gegen Koronarkrankheiten schützt.
2. Die Beobachtung der günstigen kardiovaskulären Wirkungen der Estrogene (in verschiedenen Modellen).
3. Kohortenstudien, aus denen hervorging, daß bei hormonbehandelten Frauen weniger kardiovaskuläre Ereignisse auftraten als bei nichtbehandelten.

Ausgehend von diesen Beobachtungen war man – möglicherweise etwas voreilig – zu dem Schluß gelangt, daß – ausgehend vom Nutzen der Hormone (insbesondere von E2) –, jede Hormonerersatztherapie unabhängig von der Art des Estrogens, von der Verabreichungsform (oral oder nichtoral) und vom Typ des eingesetzten Gestagens (Progesteron oder synthetisches Gestagen) vorteilhaft sein müsse. Mittlerweile haben uns die Erkenntnisse der WHI-Studie vor Augen geführt, daß dem nicht so ist. In der Tat hat die Studie gezeigt, daß eines der verwendeten Präparate, die CEE-MPA-Kombination, das kardiovaskuläre Risiko erhöht.

Welcher Mechanismus ist für diese im Rahmen der WHI-Studie beobachtete unerwartete Wirkung verantwortlich? Welche Rolle spielt das verwendete Estrogen und die orale Estrogenzufuhr? Letztere verursacht eine bereits seit mehr als 15 Jahren [8, 9] bekannte Leberbelastung, deren Folgen gewiß nicht ausreichend berücksichtigt wurden. Welche Rolle spielt das in der WHI-Studie verwendete synthetische Gestagen, das MPA, das seit längerer Zeit im Verdacht steht, unerwünschte Effekte auf das

kardiovaskuläre System zu haben [5, 6]? Haben wir möglicherweise vorschnell die Leberbelastung durch Estrogen bei oraler Gabe [9] in ihrer Wirkung heruntergespielt und war die Wahl des Gestagens MPA vielleicht nicht sinnvoll, sodaß die therapeutischen Wirkungen sich von denjenigen der Ovarialfunktion unterscheiden? Hätten die equinen Estrogene (CEE) und dieses so sehr verdächtige Gestagen MPA bei einer HRT, die anders als oral gegeben worden wäre, die gleichen Auswirkungen gehabt? Tatsächlich haben wir aus den Erkenntnissen der WHI-Studie, denen zufolge eine Behandlung mit Prempro® (Premella® in Europa) schädlich ist, nicht viel über die Wirkungen der Ovarialhormone, Estradiol und Progesteron, gelernt.

Warum wurden also so viele öffentliche Gelder ausgegeben, um die konjugierte Gabe von CEE-MPA zu untersuchen, wenn man eigentlich nur daran interessiert war, die Effekte der Substitution der Ovarialhormone, von E2 und Progesteron, bei Frauen nach der Menopause zu untersuchen? Warum hat man sich dafür entschieden, die Wirkungen der aus Pferdeurin gewonnenen Estrogene zu untersuchen, deren Halbwertszeit bei weitem länger ist als jene von E2?

Offiziell wird auf das Bemühen hingewiesen, vorsichtig vorzugehen. Man habe deshalb Prempro® gewählt, weil es jenes Produkt sei, das am meisten verwendet werde (unbestritten in den USA). Aber ist das ein guter Grund? Nichts mit Ausnahme einer eklatanten Monopolsituation rechtfertigt heutzutage noch den Einsatz dieser Estrogene, die eigentlich aus einer Zeit stammen, in der man noch nicht in der Lage war, E2 synthetisch herzustellen. Es gibt auch keine Rechtfertigung dafür, daß die CEE heute noch durch Patente geschützt sind, die Wyeth seit der Markteinführung im Jahre 1942 mit Erfolg verteidigt hat. Hier handelt es sich eigentlich um einen beispiellosen Verstoß gegen das amerikani-

sche Patentrecht! Durch die kostenlose Bereitstellung von Premarin® und Prempro® für die Behandlung im Rahmen der WHI-Studie hätte das Monopol eigentlich noch lange aufrechterhalten werden sollen. Wie kam es, daß die Welt der Medizin über diese Entwicklung Stillschweigen bewahrte?

Müßten wir uns nach dem Zusammenbruch der WHI-Studie nicht die Mühe machen, die Erkenntnisse einer weiter reichenden Analyse zu unterziehen? Was wissen wir über dieses oder jenes Hormon, über diese oder jene Verabreichungsmethode? Vor kurzem fiel es der medizinischen Gemeinschaft nicht schwer, von einem „für den kardiovaskulären Apparat vorteilhaften“ Präparat zu sprechen, und dies galt für jegliche HRT. In den „verrückten“ neunziger Jahren, den Jahren der wahllosen Verschreibung von HRT-Präparaten, ging man davon aus, daß die Estrogene allgemein nützlich seien, und Details, wie z. B. die Art der Verabreichung oder die Art des verwendeten Estrogens bzw. Gestagens, gingen in der Euphorie unter. Jenen Fachleuten, die sich eingehender mit diesen Details beschäftigen wollten, entgegnete man einfach: „Komplizieren Sie die Sache nicht zu sehr!“ Diejenigen, die eine HRT verschrieben, behaupteten im allgemeinen, alle Hormonersatztherapien seien gut und gleichwertig. Das Bild, das sich daraus ergab, war klar, eindeutig und undifferenziert: „Wenn jede HRT gut für Herz und Blutgefäße ist, dann ist es gleichgültig, welches Estrogen, welches Gestagen und welche Verabreichungsart gewählt wird“. Leider war diese zusehends offensichtliche Aussage falsch, und wir wissen heute ebenso wenig über die kardiovaskulären Wirkungen der Ovarialhormone wie zuvor. Dennoch gibt es immer noch Experten, die zur Verallgemeinerung neigen: „Die über Prempro® (CEE-MPA) gesammelten Erkenntnisse sind auf alle hormonellen Behandlungen anwendbar“ [10].

Da die Zeit des Schweigens, der Verlegenheit und der Ernüchterung nun vorbei ist, wäre es angebracht, die verschiedenen Hormonersatztherapien miteinander zu vergleichen. Vor allem aber sollten wir versuchen herauszufinden, inwieweit sich der Hormonstatus aufgrund der Behandlung mit den verschiedenen Substitutionspräparaten vom physiologischen Hormonstatus unterscheidet, in dem sich die Frauen vor der Menopause befinden.

### AUS DER WHI-STUDIE ERGIBT SICH DIE NOTWENDIGKEIT, DIE HORMONERSATZTHERAPIE INDIVIDUELL ANZUPASSEN

Den Rechenfehlern der WHI folgten die fehlerhaften Schlußfolgerungen gewisser Experten. Den Frauen, die sich über die Folgen des Estrogenmangels beklagten, empfahl man im Anschluß an den WHI-Abbruch, leichtere mehrschichtige Kleidung zu tragen oder Medikamente, wie z. B. Prozac® (!), einzunehmen, um die Hitzewallungen und die damit einhergehenden neuropsychologischen Symptome unter Kontrolle zu bringen [10]. Jenen Frauen, die wirklich Hormone nehmen wollten, empfahl man, die jeweilige CEE- und die MPA-Dosis zu reduzieren, d. h. Präparate zu wählen, die 0,4 mg oder 0,3 mg CEE und 1,25 mg MPA/Tag enthalten [10]. In der erwähnten NIH-Konferenz über die Folgen des Abbruchs der WHI-Studie erklärten dieselben Experten jedoch, daß die in Zusammenhang mit Prempro® (CEE 0,625 und MPA 2,5) beobachteten Probleme jegliche HRT und alle verfügbaren Verabreichungsmöglichkeiten betreffen [10]. Diese beiden Empfehlungen widersprechen einander. Wie kann man eine Verringerung der oral verabreichten Estrogendosis um 0,3 bis 0,5 (und damit eine proportionale Verringerung der Leberbelastung) befürworten und

gleichzeitig behaupten, eine transdermale Verabreichung berge das gleiche kardiovaskuläre Risiko, während die Leberbelastung in diesem Fall um einen Faktor zwischen 20 und 40 reduziert ist? Diese Rechnung kann offensichtlich nicht aufgehen.

Das Fiasko der WHI-Studie bedeutet auch das Scheitern der Verallgemeinerung und der extremen Vereinfachung. Nach dieser Enttäuschung ist es in Mode gekommen, die individuelle Hormonindikation und insbesondere die individuelle Behandlung aufzuwerten. Nein, nicht alle Behandlungen sind gleichwertig und auch nicht alle Arten der Hormonsubstitution sind gleichwertig. Nein, die orale Verabreichung der Estrogene und die sich daraus ergebende Leberbelastung (verringert um einen Faktor 20 bis 40) sind wirklich nicht gleichzusetzen mit der transdermalen Verabreichung (Dosis und physiologische Wirkung auf die Leber). Die aus Pferdeurin gewonnenen Estrogene und Produkte wie Equilin und Equilinin, die nur beim Pferd vorkommen und deren Halbwertszeit viel länger ist als die von E2, sind nicht mit E2 gleichzusetzen. Das synthetische Gestagen MPA und seine Palette an unerwünschten kardiovaskulären Wirkungen sind nicht gleichzusetzen mit der Wirkung von Progesteron. Die transdermale Gabe synthetischer Gestagene wie z. B. NETA und die Wirkungen dieser Moleküle auf die Leber sind nicht gleichzusetzen mit jenen von Progesteron. Das oral verabreichte Progesteron und die dadurch induzierte Leberbelastung sind nicht gleichzusetzen mit dem vaginalen Progesteron. Es wird höchste Zeit, daß die verfügbaren Präparate im von ihrer Molekülstruktur und der verwendeten Verabreichungsmethode definierten Kontext gesehen werden. Manche Behandlungen sind einfach (orale Gabe), manche sind physiologisch (E2 und Progesteron bei nichtoralen Gabe). Es obliegt dem Arzt, von Fall zu Fall die jeweils richtige Option zu wählen.

## DIE PHYSIOLOGISCHE HORMON- THERAPIE — EIN GESCHENK DER REPRODUKTIONSMEDIZIN AN DIE MENOPAUSE

Die Entwicklung der *In-Vitro*-Fertilisation (IVF) hat uns die Möglichkeit eröffnet, daß bei vorzeitigem Ausfall der Ovarialfunktion die Eizellenspende (egg donation, ED) Abhilfe schaffen könnte. So stellte die IVF vor rund 15 Jahren eine fantastische Emulation in dem Bemühen dar, die Wirkungen der Ovarialhormone besser zu verstehen und eine Verabreichungsmethode zu entwickeln, die am ehesten physiologische Wirkungen erwarten läßt. Wollte man eine erfolgreiche *In-Vitro*-Fertilisation mit Eizellenspende (IVF-ED) durchführen, so mußte man bei Frauen mit Ovarialinsuffizienz versuchen, mit Hilfe ausschließlich exogener Hormone die Qualität des Endometriums zu beherrschen. Wollte man bei der Verwendung synthetischer Hormone ein teratogenes Risiko vermeiden, so kamen für die IVF-ED-Behandlungszyklen nur E2 und Progesteron in Frage.

Viele von uns verstanden die Entwicklung der E2- und Progesteronsubstitutionszyklen im Zuge der IVF-ED als eine Lektion über die physiologischen Wirkungen der Ovarialhormone. So erfuhren wir Details über die Rolle der Ovarialhormone E2 und Progesteron, über die Bedeutung der Einhaltung der Plasmaspiegel und derjenigen ihrer natürlichen Metaboliten und dadurch auch über die Verabreichungsmethode. Die Effizienz der IVF-ED gilt heute als erwiesen und ihre Erfolge sind besser als jene der konventionellen IVF.

Die Erfolge der IVF-ED-Behandlungen bewegten uns dazu, eine vereinfachte Form der Anwendung, d. h. die physiologische Hormonbehandlung, zu entwickeln, die den Erfordernissen der Menopause angemessen

ist und sich vor allem für die Langzeitgabe eignet [11]. Um ein hormonelles Umfeld entsprechend der Ovarialfunktion zu schaffen, muß die physiologische Hormonbehandlung die Hormone auf nicht oralem Wege zuführen und es muß sich um die gleichen Hormone wie jene handeln, die von den Ovarien produziert werden, d. h. um E2 und Progesteron.

### Die nichtorale Verabreichung von E2 – eine Option für die Menopause

Die nichtorale Verabreichung von E2 wurde zum Zweck der menopausalen Hormonersatztherapie entwickelt. In Frankreich wurde die transdermale Verabreichung in Form eines E2-Gels untersucht (das erste war Oestrogel®); hier dient die obere Hautschicht als Hormonreservoir, von wo aus das Präparat über einen Zeitraum von 24 Stunden zugeführt wird. Gleichzeitig kamen transdermale Pflaster (engl. „Patch“) auf den Markt, die in Kalifornien von Alza entwickelt wurden und ähnliche Ergebnisse erzielten. Der Vorteil der Pflaster besteht darin, daß feststeht, welche Menge an E2 verabreicht wird. Zur Behandlung nach der Menopause ist eine tägliche Mindestgabe von 0,05 mg E2 erforderlich, um die Knochenmasse wirksam zu schützen. Diese Dosis, die der vom Eierstock am Beginn der folliculären Phase produzierten Menge an E2 entspricht, induziert Plasmaspiegel von E2 und dessen Hauptmetaboliten, dem Estron (E1), die vergleichbar sind mit jenen, die am Beginn der folliculären Phase vorkommen. Zur Nachahmung der Steigerung der E2-Produktion bis zum Ende der folliculären Phase und somit zur Reproduktion eines fluktuierenden E2-Spiegels, wie er im Menstruationszyklus beobachtet wird, muß die verabreichte Menge an E2 zwischen 0,05 und 0,4 mg/Tag angepaßt werden. Zur Behandlung der menopausalen Symptome reichen allerdings 0,05 mg/24 Std. (osteoprotektive Dosis) [12].

Auch mit oral verabreichtem E2 können E2-Plasmaspiegel erzielt werden, die mit jenen am Beginn der folliculären Phase identisch sind, und es können auch die gleichen Wirkungen auf die Knochenmasse (Erhaltungsdosis) und auf die Symptome (Hitzewallungen) erzielt werden. Allerdings benötigt man in diesem Fall 1–2 mg E2 oral, d. h. 20- bis 40mal mehr E2 als bei der transdermalen Verabreichung bzw. als vom Eierstock vor der Menopause produziert wird [9].

Dieser massiv erhöhte Bedarf an E2 bei oraler Einnahme hängt nicht mit einer schlechteren Resorption zusammen (mikronisiertes E2 wird praktisch zu 100 % resorbiert), sondern mit dem hohen First-pass-E2-Stoffwechsel in der Leber aufgrund der oralen Einnahme. Bei oraler Einnahme von E2 ist die Leber den resorbierten Estrogenen zur Gänze ausgesetzt, d. h. 20- bis 40mal mehr als am Beginn der folliculären Phase [9].

Darüber hinaus werden bei oraler Einnahme pharmakologische Erhöhungen der E1-Plasmaspiegel induziert, die annähernd 10mal höher sind als im normalen Menstruationszyklus [9]. Es ist jedoch bisher ungeklärt, welche unerwünschten Effekte mit dieser pharmakologischen Erhöhung des E1-Spiegels einhergehen. Ist diese Erhöhung wirklich nicht mit Risiken verbunden?

Erstaunlich ist, daß die Kenntnis der durch die orale Gabe von E2 hervorgerufenen Leberbelastung durch E2 so wenige Bedenken hervorruft. Vor mehr als 15 Jahren berichteten wir selbst, daß die tägliche Verabreichung von 0,625 mg CEE in bestimmten Koagulationstests eine Zunahme der Gerinnungsfähigkeit hervorrufen kann [8, 9]. Im Gegensatz dazu blieb bei denselben Frauen die auf die Knochenmasse gleichwertig wirkende transdermale E2-Gabe ohne Wirkung auf die Gerinnung [8]. Diese Ergebnisse wurden durch zahlreiche ähnliche Beobachtungen bestätigt [13].

Ungeachtet dieser Daten und analoger Beobachtungen bezüglich der Wirkungen der Antibabypille auf die Gerinnung – wenn auch in geringem Ausmaß – wurde den eventuellen Wirkungen einer oralen HRT auf die Blutgerinnung und auf das kardiovaskuläre Risiko kaum Aufmerksamkeit geschenkt. Weder den Verschreibern der HRT noch den Verantwortlichen des WHI-Konzepts gab die Möglichkeit, daß die orale HRT das Risiko einer Thrombose und kardiovaskulärer Krankheiten erhöhen kann, Anlaß zur Besorgnis. Indem sie das kardiovaskuläre Risiko der HRT aufdeckte, machte uns die WHI-Studie mit einem Schlag auf die Bedeutung der Physiologie und der Physiopathologie der oralen Hormonsubstitution aufmerksam.

Von der Reproduktionsmedizin entwickelte und für die Menopause angepaßtes vaginales Progesteron

Das oral in mikronisierter Form verabreichte Progesteron (Utrogestan® von Besin-Iscovesco, Paris) wird praktisch zu 100 % resorbiert. Allerdings unterliegt das Progesteron einem derart hohen First-pass-Metabolismus in der Leber, daß es nicht in der Lage ist, die Veränderungen des Endometriums während der lutealen Phase des Menstruationszyklus zu induzieren [14]. Aus diesem Grund kam das orale Progesteron nicht für die Vorbereitung des Endometriums bei der IVF-ED in Frage. Dies ist auch eine Erklärung dafür, daß sich durch die Gabe der empfohlenen Dosis an oralem Progesteron für die HRT eine beträchtliche induzierte Leberbelastung ergibt. Die maximale vom Eierstock produzierte Menge an Progesteron beträgt 25 mg/Tag in der Mitte der lutealen Phase. Die im Rahmen einer HRT oral gegebene Dosis beträgt 300 mg/Tag, d. h. eine Dosis, die 12mal höher ist als die physiologische Dosis. Welche sind die Folgen dieser höheren Leberbelastung durch das Progesteron? Niemand kann mit Sicherheit sagen, daß ein klinisches Risiko besteht. Dennoch weiß man,

daß das Progesteron infolge des First-pass-Effekts in der Leber eine massive Erhöhung der Plasmaspiegel der Metaboliten des Progesterons bewirkt; die unerwünschten Nebenwirkungen dieser Spiegel auf das ZNS sind bekannt. Andererseits ist die Leber selbst den erhöhten Spiegeln und Mengen des Progesterons ausgesetzt, die weit über den physiologischen Werten liegen. Die klinischen Folgen dieser Situation sind uns bis heute nicht bekannt. Die orale Progesterongabe, die nicht in der IVF-ED, aber in der HRT anwendbar ist, kann daher bei weitem nicht als natürliche Behandlung betrachtet werden, auch wenn manche diese Auffassung vertreten.

Die Fragen in Zusammenhang mit der oralen Progesteroneinnahme und die Unmöglichkeit, physiologische Wirkungen auf das Endometrium zu erzielen, wurden durch die Progesterondosierung im Plasma, deren Ergebnisse nach oraler Einnahme fehlerhaft waren, verschleiert. Tatsächlich gab es Veröffentlichungen, in denen von hohen Progesteronplasmaspiegeln nach oraler Einnahme von Utrogestan® berichtet wurde [15]. Wie sollte man nun verstehen, weshalb die Induzierung physiologischer Wirkungen auf das Endometrium unmöglich sein sollte? Eine Erklärung dieses Paradoxons lieferte die Analyse der verwendeten Dosierungsmethoden. Tatsächlich sind die direkten Progesterondosierungen, die für die Dosierung des Progesterons im Menstruationszyklus gültig sind, wegen der Interaktion der Metaboliten (vor allem reduzierte 5- $\alpha$ ), deren Spiegel abnormal hoch sind [16, 17], ungeeignet für die Dosierung des Progesterons nach oraler Einnahme. In der Tat sind die Progesteronspiegel bei passender Messung nach oraler Einnahme von mikronisiertem Progesteron [17] sehr niedrig, was die ungenügende Wirkung auf das Endometrium erklärt.

Aufgrund der erforderlichen Dosen, der schlechten Durchlässigkeit der Haut und des hautinternen Metabo-

lismus (Vorhandensein von 5- $\alpha$ -Reduktase) ist eine Progesteronverabreichung auf transdermale Wege nicht möglich (das täglich produzierte Progesteron beträgt 25 mg, während nur 0,05 mg E2 produziert werden). Es gibt allerdings gelförmige Präparate (Progestogel®) und Progesteron in Salbenform zum Auftragen auf die Haut (von Dr. J. Lee). Diese können allerdings den Plasmaspiegel des Progesterons nur geringfügig anheben und reichen daher nicht aus, um dem Risiko einer Endometriumhyperplasie oder einer bösartigen Endometriumerkrankung vorzubeugen. Angesichts dieses Dilemmas bleibt nur der vaginale Weg, der die einzig praktikable Lösung zur Verabreichung des Progesterons auf anderem als oralem Weg darstellt, wenn man eine intramuskuläre Injektion vermeiden möchte. Allerdings hat sich diese Lösung als vorteilhaft erwiesen, weil die Erfahrung gezeigt hat, daß über die vaginale Verabreichung die gesuchten Effekte im Bereich des Uterus besonders gut induziert werden können [18]. Die weiteren Untersuchungen dieser besonderen Effekte brachte die Prüfarzte auf die unerwartete Entdeckung, daß das Progesteron direkt zum Uterus transportiert wird, d. h. daß ein Teil des vaginal zugeführten Präparats einem First-pass-Effekt im Uterus unterliegt [9]. Dieser bevorzugte Transport des Progesterons zum Uterus bedingt einen maximalen Gewebespiegel und bringt die Wirkungen dorthin, wo sie benötigt werden, nämlich in den Uterus.

Zur Deckung des Bedarfs im Rahmen einer IVF-ED sind bei Verwendung von Kapseln mit mikronisiertem Progesteron Vaginaldosen von Progesteron zwischen 300 und 600 mg/Tag [14] erforderlich; bei Verwendung von Progesteron in Form des Vaginalgels Crinone® [18] sind 90 mg/Tag erforderlich. Für die physiologische Hormonsubstitution werden geringere Progesterondosen benötigt (siehe weiter unten).

Die Unzulänglichkeit der transdermalen Progesterongabe bewegte die Pharmaindustrie dazu, ein transdermales Anwendungssystem vom Typ Patch zu entwickeln, mit dem synthetische Gestagene wie z. B. NETA verabreicht werden können. So befinden sich heute transdermale Systeme auf dem Markt, die E2 allein abgeben, und kombinierte Systeme, die E2 und ein Gestagen, wie z. B. NETA, abgeben. Während die kommerzielle Logik, auf der diese Systeme beruhen, nachvollziehbar ist (es soll ein transdermales System für beide Hormone zur Verfügung stehen), ist die hormonelle Zweckdienlichkeit schwerer zu erkennen. Bei E2 bietet das transdermale System auf Kosten der damit einhergehenden Nachteile dieser Verabreichungsmethode (Kosten, Ablöserisiko und dermatologische Unverträglichkeit) den offenkundigen Vorteil einer physiologischen Verabreichung und die damit zusammenhängende Sicherheit. Ob auch die transdermale Verabreichung eines synthetischen Gestagens wünschenswert ist, ist keineswegs sicher. Die synthetischen Gestagene, wie z. B. NETA, verdanken ihre Entwicklung dem Bestreben, ein Präparat zu finden, das der Metabolisierung in der Leber widersteht, um bei oraler Verabreichung aktiv sein zu können. Hingegen haben sie auf die Leber, in der sie nur wenig oder gar nicht metabolisiert werden, eine pharmakologische Wirkung, weil diese Moleküle dort verweilen. Demzufolge hängen die unerwünschten Nebenwirkungen der synthetischen Gestagene, z. B. von NETA, mit den Molekülen und der verabreichten Dosis zusammen, sind jedoch unabhängig von der Art der Verabreichung. Eine HRT mit kombiniertem Patch ist daher weder eine natürliche noch eine physiologische Behandlung, auch wenn diese Methode aufgrund ihrer Einfachheit attraktiv wirkt.

#### Verwechslung zwischen synthetischen Gestagenen und Progesteron

Wegen der schlechten Bioverfügbarkeit des oralen Progesterons hat die

Industrie synthetische Moleküle entwickelt, d. h. die synthetischen Gestagene, mit denen sich die Wirkungen des Progesterons auf das Endometrium nachahmen lassen, wobei diese Moleküle jedoch gegen den Abbau durch die Leberenzyme resistent sind. Eines der am häufigsten verschriebenen synthetischen Gestagene ist das MPA des Präparates Prempro®, das in der WHI-Studie zum Einsatz kam. Während die Wirkungen von Progesteron auf das Endometrium, insbesondere der Schutz gegen eine Endometriumhyperplasie (die Gestagene wurden zu diesem Zweck getestet), von den synthetischen Gestagenen gut nachgeahmt werden, sind ihre Wirkungen auf die Leber und die nichtgenomischen Wirkungen auf das ZNS weitgehend unbekannt. Trotz dieser wichtigen Unterschiede zwischen dem Progesteron und den synthetischen Gestagenen kommt es vielfach zu Verwirrungen.

Zur Bestätigung der These, daß die transdermalen Therapien die gleichen kardiovaskulären Risiken wie die oralen Therapien bergen [20], wird vielfach die PHASE-Studie herangezogen. In dieser Studie wurden von den Prüfarzten die Wirkungen einer transdermalen HRT bzw. eines Placebos bei Frauen mit pathologischer Koronarangiographie untersucht. Die Studie förderte keine Vorteile der Therapie zu Tage, vielmehr wurde eine tendenziell erhöhte Inzidenz von Ereignissen in der behandelten Gruppe festgestellt. Dies war der Grund für den vorzeitigen Abbruch der Studie. Allerdings handelte es sich bei der behandelten Gruppe um eine heterogene Gruppe von 76 Frauen, die ein Kombinationspräparat aus E2-Norethisteron erhielten, und von 58 Frauen, die mit E2 allein behandelt wurden. Demzufolge kann man sich die Frage stellen, ob diese Tendenz ein reales Faktum darstellt. Und sollte dem so sein, stellt sich die Frage, ob sie nicht auf das verwendete synthetische Gestagen, das Norethisteron zurückzuführen sein könnte, dessen uner-

wünschte Wirkungen auf die Leber bekannt sind. Durch die Verwendung eines synthetischen Gestagens kann man bei der Behandlung im Rahmen der PHASE-Studie keinesfalls von einer physiologischen Behandlung sprechen. In der Diskussion stellte sich heraus, daß die Autoren dieser Studie nicht eindeutig zwischen den Gestagenen und Progesteron unterscheiden, sondern stets von Progesteron-Patches sprechen.

---

### ZYKLISCHE UND KONTINUIERLICH-KOMBINIERTE OPTIONEN ALS PHYSIOLOGISCHE HORMONSUBSTITUTION

---

Da sich die Substitutionszyklen mit E2 und Progesteron bei der IVF-ED als derart wirksam erwiesen, ging man rasch dazu über, sie zur Vorbereitung des Endometriums im Hinblick auf den Transfer tiefgefrorener Embryonen einzusetzen. Die Wirksamkeit dieser Behandlungen und ihre Wertigkeit vom physiologischen Standpunkt aus ermutigten uns, sie an eine Langzeitverabreichung anzupassen, wie sie in der Menopause verlangt wird. Dieser Ansatz war der Wegbereiter für die physiologische Hormonbehandlung, die den Frauen nach der Menopause heute zur Verfügung steht [11, 21].

#### Theorien sind vergänglich, aber angesichts von Zweifeln bleibt die Physiologie das sicherste Element

Gegen den Vorschlag, jenen Frauen, die eine Hormonsubstitution wünschen, vor allem Frauen mit Risiko, eine individuell gestaltete therapeutische Option anzubieten, wird vor allem folgender Einwand vorgebracht: „Es gibt keine großangelegte prospektive Studie zur transdermalen Verabreichung.“ Nun gut! In der Zwischenzeit müssen wir uns bei unserem Urteil auf unsere Kenntnisse der Physiologie

logie und der Physiopathologie stützen. Wir kennen die Physiologie der Ovarialfunktion und des resultierenden hormonellen Umfelds, und diese Physiologie muß uns als Modell dienen.

Die physiologische Hormonsubstitution ist vermutlich das Präparat der Wahl

Insbesondere bei Frauen, bei denen Risiken oder Zweifel bestehen, die aber dennoch eine Hormonsubstitution wünschen, ist es wahrscheinlich am sinnvollsten, sich für eine physiologische Hormonsubstitution zu entscheiden. Durch die physiologische Substitution ist die Frau keiner anderen Situation ausgesetzt als in ihrem früheren Menstruationszyklus.

Die physiologische Substitution besteht aus der Verknüpfung einer transdermalen E2-Gabe (0,05 mg/24 Std.) mit dem vaginalen Progesteron (45–100 mg/24 Std.).

Für das vaginale Progesteron wurden zwei Verabreichungsschemata aufgestellt. Um eine zyklische Behandlung zu erreichen, wird das Progesteron (45–100 mg/24 Std.) über 10 Tage im Monat (im allgemeinen vom 1. bis 10. des Monats) einmal täglich angewendet. Die dadurch entstehende regelmäßige und menstruationsähnliche Entzugsblutung trat nach dem Aussetzen des Progesterons bei mehr als 85 % der Frauen auf [11]. Für eine Behandlung ohne Regelblutung wird ein anderes Verfahren vorgeschlagen. In diesem Fall wird das Progesteron (45–100 mg/24 Std.) zweimal pro Woche eingenommen, d. h. an den Tagen, an denen die Patches gewechselt werden [11, 19]. Bei der zweiten Lösung wird in 80 % der Fälle ein andauernder amenorrhöischer Zustand aufrechterhalten (Amenorrhoe am Beginn und während der gesamten Dauer der Behandlung), wobei diese Ergebnisse besser sind als bei oralen Behandlungen ohne Regelblutung. Systematisch durchgeführte Endometriumbiopsien im Rahmen einer

kürzlich durchgeführten Studie vor und nach einer einjährigen Behandlung zeigten keine Hyperplasie [19].

Die Sicherheit der physiologischen Hormonsubstitution vor allem im Hinblick auf den kardiovaskulären Zustand der Frau beruht darauf, daß die Frau nur den natürlichen Hormonen des Ovars ausgesetzt ist, d. h. E2 und Progesteron und deren Metaboliten [18]. Darüber hinaus sind die Spiegel dieser Hormone und das Verhältnis der Spiegel untereinander vergleichbar mit jenen, die auch im Menstruationszyklus beobachtet werden. Auf diese Weise werden die Frauen mit keinen anderen Substanzen als jenen konfrontiert, denen sie auch vor der Menopause ausgesetzt waren, d. h. durch die physiologische Substitution bestehen keine exogenen Risikofaktoren. Darüber hinaus deutet aufgrund der entspannenden Wirkung auf die glatte Muskulatur alles darauf hin, daß das Progesteron im Gegensatz zu den negativen Wirkungen der synthetischen Gestagene, wie z. B. MPA, eher positive kardiovaskuläre Wirkungen hat. Die Beobachtung einer Senkung des arteriellen Blutdrucks (vor allem des diastolischen BD) in der Schwangerschaft spricht für die klinische Rolle der vasodilatatorischen Effekte des Progesterons. Auch die Beobachtungen von Clarkson beim Affen deuten darauf hin, daß zwischen den Wirkungen des Progesterons und den Wirkungen des MPA deutliche Unterschiede bestehen. Während sich das MPA antagonistisch auf die positiven Wirkungen des E2 auf die Bildung von Plaques [6] und die arterielle Reaktivität [5] beim Affen auswirkt, vermindert das Progesteron diese positiven Wirkungen nicht [7, 8].

Ähnliche Unterschiede zwischen den kardiovaskulären Wirkungen des MPA und des Progesterons wurden auch beim Menschen beobachtet. Bei menopausalen Frauen, die unter Angina bzw. unter einer manifesten koronaren Herzkrankheit leiden (pathologische Koronarangiographie),

konnte gezeigt werden, daß MPA alle vorteilhaften Wirkungen von E2 auf die Belastungsdauer vor dem Auftreten einer ST-Streckenänderung eliminiert. Hingegen konnte bei den gleichen Patientinnen beobachtet werden, daß vaginal verabreichtes Progesteron nicht nur keinen antagonistischen Effekt auf die vorteilhaften Wirkungen von E2 hatte, sondern im Gegenteil die Ergebnisse beim Belastungstest im Vergleich zu jenen, die mit E2 beobachtet wurden, verbesserte [22].

Die Zusammenhänge zwischen einer physiologischen Hormonsubstitution und Brustkrebs sind noch unbekannt. Die Tatsache, daß der CEE-Arm (CEE als Monotherapie) der WHI-Studie nicht unterbrochen wurde (bei hysterektomierten Frauen) deutet darauf hin, daß MPA bei dem beobachteten Risiko eine Rolle gespielt haben könnte. Im übrigen dient es nicht dem Verständnis, daß sich die WHI-Studie zur Verschreibung von konjugierten equinen Estrogenen (CEE) entschlossen hat, die samt ihren Metaboliten nur beim Pferd anzutreffen sind. Dennoch gibt es noch lange keine Beweise für die Möglichkeit, daß eine physiologische Hormonsubstitution nicht mit einer Zunahme des Brustkrebsrisikos in Zusammenhang gebracht werden kann. Tatsächlich gibt es Berichte, aus denen hervorgeht, daß eine spät eintretende Menopause pro Jahr mit der gleichen Zunahme des Brustkrebsrisikos zusammenhängt wie diejenige, die in der WHI [2] beobachtet wurde. Dies würde bedeuten, daß dieses Risiko damit zusammenhängt, daß das Brustdrüsengewebe den Ovarialhormonen ausgesetzt ist, unabhängig davon, ob es sich um eine endogene Produktion oder um eine exogene Verabreichung handelt.

Andere Daten geben mehr Anlaß zu Optimismus. Tatsächlich deuten neuere Beobachtungen darauf hin, daß die Zunahme des Brustkrebsrisikos mit der Einnahme eines kombinierten Estrogen-Gestagen-Mittels zusammen-

hängt, während dieses Risiko bei Einnahme eines Estrogens allein geringer ist [2]. Dies würde auch erklären, warum der CEE-Arm (Estrogen als Monotherapie) von der Überwachungsbehörde der Studie nicht abgebrochen wurde.

Bei der physiologischen Substitution ist die Brust den niedrigstmöglichen Dosen an Gestagen (Progesteron) ausgesetzt, d. h. der Plasmaprogesteronspiegel ist aufgrund des privilegierten Transports zum Uterus weitaus niedriger als im Menstruationszyklus [21].

## KONKLUSION

Die kürzliche Entdeckung, daß eine der verfügbaren Hormonersatztherapien (HRT), das Produkt Prempro® bzw. Premella®, das Brustkrebsrisiko und das Risiko einer kardiovaskulären Krankheit (Thrombosen und Lungenembolien, Herzinfarkt und Schlaganfall) erhöht, ist beängstigend. Diese Beobachtung, die die kardiovaskulären Wirkungen aller Hormonersatztherapien mit oralem E2 und/oder einem synthetischen Gestagen in Frage stellt, hat nicht viel zu unserer Kenntnis der Wirkungen der Ovarialhormone beigetragen. Wir sind daher der Ansicht, daß alle neuen Studien die Wirkungen der neuen, untersuchten HRT mit jenen von E2 und Progesteron vergleichen müßten. Solange wir jedoch keine bessere Kenntnis dieser Zusammenhänge besitzen, dürfte die physiologische Hormonsubstitution mit transdermale E2 und vaginalem Progesteron das Präparat der Wahl für eine Frau darstellen, die Hormone nehmen will, obwohl reale oder potentielle Risiken bestehen. Aus der WHI-Studie haben wir allerdings gelernt, daß wir nicht umhin können, die Indikationsstellung für eine Hormonbehandlung und die verschriebenen Hormonbehandlungen individuell anzupassen.

## Literatur:

1. Writing group for WHI investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 321–33.
2. The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy. *The Lancet* 1997; 350: 1047–59.
3. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Hennekens CH, Speizer FE. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–75.
4. 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: 105–17.
5. Williams JK, Honore EK, Washbur SA, Clarkson TB. Effects of hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic arteries in cynomolgus monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1757–61.
6. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 217–21.
7. Miyagawa K, Rosch J, Stanczyk F, Hermsmeyer K. Medroxyprogesterone interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. *Nat Med* 1997; 3: 32–47.
8. 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: 22–48.
9. De Ziegler D. Is the liver a target organ for estrogen? In: Sitruck-Ware R, Utian W (eds). *The menopause and replacement therapy, facts and controversies*. Marcel Dekker, New York, 1991; p. 201–15.
10. Hendrix SL. Discontinuation of study medication: guidance from the WHI. NIH scientific workshop menopausal hormone therapy, October 23–24, 2002, Bethesda, Maryland.
11. De Ziegler D, Ferriani K Moraes LA, Bulletti C. Vaginal progesterone in menopause: Crinone 4 % in cyclical and constant combined regimens. *Hum Reprod* 2000; 15: 149–58.
12. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P, Hershman JM, Alkjaersig NK, Fletcher AP, Judd HL. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986; 314: 1615–20.
13. Decensi A, Omodei U, Robertson C, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, Ramazzotto F, Johansson H, Mora S, Sandri MT, Cazzaniga M, Franchi M, Pecorelli S. Effect of transdermal estradiol and oral conjugated estrogen on C-reactive protein in retinoid-placebo trial in healthy women. *Circulation* 2002; 106: 1224–8.
14. 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.
15. Simon JA, Robinson DE, Andrews MC, Hildebrand JR 3rd, Rocci ML Jr, Blake RE, Hodgen GD. The absorption of oral micronized progesterone: The effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone. *Fertil Steril* 1994; 61: 790–2.
16. Nahoul K, De Ziegler D. "Validity" of serum progesterone levels after oral progesterone. *Fertil Steril* 1993; 60: 26–33.
17. Nahoul K, Dehennin L, Jondet M, Roger M. Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. *Maturitas* 1993; 16: 185–202.
18. Fanchin R, De Ziegler D, Bergeron C, Righini C, Torrisi C, Frydman R. Transvaginal administration of progesterone. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 396–401.
19. Cicinelli 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.
20. Clarke SC, Kelleber J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofeld PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1056–62.
21. Cicinelli E, De Ziegler D, Galantino P, Pinto V, Barba B, Morgese S, Brioschi PA, Schonauer S. 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.
22. 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.

**Korrespondenzadresse:**  
 Prof. Dominique de Ziegler  
 Endocrinologie Gynécologique et  
 Médecine de la Reproduction  
 CH-1211 Genève, 30 bd de la Cluse  
 E-mail: dominique.deziegler@hcuge.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](#)