

# JOURNAL FÜR MENOPAUSE

HEUFELDER AE

*Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung an 2801 Patientinnen zur  
Hormonersatztherapie mit Utrogest® und Östrogen in der Peri- und  
Postmenopause*

*Journal für Menopause 2000; 7 (2) (Ausgabe für Schweiz), 32-37*

*Journal für Menopause 2000; 7 (2) (Ausgabe für Deutschland)*

38-42

*Journal für Menopause 2000; 7 (2) (Ausgabe für Österreich)*

38-42

**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

# ERGEBNISSE EINER ANWENDUNGSBEOB- ACHTUNG AN 2801 PATIENTINNEN ZUR HORMONERSATZTHERAPIE MIT UTROGEST® UND ÖSTROGEN IN DER PERI- UND POSTMENOPAUSE

**Results from an observational study in 2801 women using Utrogest and an estrogen in hormone replacement therapy during peri- and postmenopause**

## Summary:

The product Utrogest® contains micronized orally active progesterone, which is used in HRT in combination with an estrogen. In this observational study effects of Utrogest® and estrogen combination therapy were evaluated in a large number of postmenopausal women with respect to control of bleeding, tolerance and possible influence on preexisting sleep disorders. The study observation period was 3 months. Data evaluation of 2500 patients showed excellent tolerance with rankings of very good to good in 96 % of cases. The frequency of adverse effects was very low and those which occurred were only weakly expressed.

The incidence of bleeding in patients which underwent a continuous combined treatment after 3 months was very low (4.1 %). This finding recommends the continuous combined therapy with Utrogest for women which do not wish withdrawal bleeding anymore. Moreover, cycle control was very good when a sequential treatment approach was used. The already well documented effect of natural progesterone on sleep disorders could be confirmed in this study. Preexisting sleep disorders were improved during therapy in 88 % of the women.

**Key words:** HRT, progesterone, estrogen, tolerance, bleeding, cycle control, sleep disorders

Die Zykluskontrolle bei zyklischer Einnahme war sehr gut.

Der bekannte positive Effekt von natürlichem Progesteron auf Schlafstörungen konnte bestätigt werden. Bestehende Schlafstörungen besserten sich unter der Therapie in 88 % der Fälle.

## EINLEITUNG

Die Hormonersatztherapie durch Östrogensubstitution und die zusätzliche Verabreichung eines Gestagens bei Frauen mit erhaltenem Uterus stellt die klassische Behandlung von Wechseljahresbeschwerden dar. Bislang war man bei der Wahl des Gestagens auf synthetische Hormone angewiesen, die verschiedene unerwünschte Wirkungen aufweisen bzw. denen bestimmte erwünschte Eigenschaften fehlen [1, 2]. Seit 1997 steht mit Utrogest® in Deutschland natürliches Progesteron in mikronisierter Form zur Verfügung, das oral verabreicht werden kann. Das Progesteron wird aus einem Pflanzeninhaltsstoff (Diosgenin) hergestellt und ist chemisch identisch mit dem humanen Gelbkörperhormon. Im Rahmen der Hormonersatztherapie in der Peri- und Postmenopause wird Utrogest® sequentiell oder kontinuierlich kombiniert mit Östrogenpräparaten eingesetzt. Dabei bewirkt Utrogest® eine zuverlässige und sichere Prävention der endometrialen Proliferation und Hyperplasie [3].

Natürliches Progesteron hat im Gegensatz zu den 19-Nortesto-

## ZUSAMMENFASSUNG

Mit dem Präparat Utrogest® steht ein mikronisiertes, oral wirksames Progesteron zur Verfügung, das in der Hormonersatztherapie in der Kombination mit einem Östrogen verabreicht wird.

Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung wurden an einer großen Patientenzahl unter Praxisbedingungen Blutungsmuster, Verträglichkeit und Einfluß auf bestehende Schlafstörungen der Utrogest®/Östrogen-Kombinationstherapie über einen

Behandlungszeitraum von drei Monaten dokumentiert.

Die ausgewerteten Daten von 2500 Patientinnen zeigen eine ausgezeichnete Verträglichkeit (in 96 % der Fälle als „sehr gut“ und „gut“ bewertet) und eine geringe Inzidenz von ausnahmslos leichten Nebenwirkungen.

Die Blutungsinzidenz bei kontinuierlicher kombinierter Einnahme lag nach drei Monaten Behandlungsdauer mit 4,1 % sehr niedrig. Die kontinuierliche Utrogest®/Östrogen-Therapie eignet sich besonders für Frauen, die keine Blutungen mehr wünschen.

steron- und 17-Hydroxyprogesteronderivaten eine indirekte aldosteronantagonisierende Wirkung. Die durch Östrogendominanz bzw. Progesteronmangel verursachte Wasserretention (z. B. Ödembildung in den Beinen, Brustspannen) lässt sich mit natürlichem Progesteron, das in der Lage ist, den Aldosteronrezeptor zu besetzen (und Aldosteron dort zu verdrängen), erfolgreich behandeln [1, 2].

Zudem fehlen Utrogest® östrogene und androgene Eigenschaften. Utrogest® hemmt nicht den gewünschten, durch die zugeführten Östrogene induzierten Anstieg des HDL-Cholesterins und seiner Subfraktionen. Weiterhin bewirkt es keinen Anstieg des LDL-Cholesterins [1, 4].

Durch seine GABAerge, anxiolytische Wirkung beeinflusst Progesteron Schlafstörungen und depressive Verstimmung positiv [5].

## PATIENTEN UND METHODEN

Die Anwendungsbeobachtung wurde zwischen November 1997 und Dezember 1998 in 610 gynäkologischen Praxen in Deutschland durchgeführt.

Über einen Zeitraum von drei Monaten wurden die Daten von insgesamt 2801 Patientinnen dokumentiert, bei denen Utrogest® in Verbindung mit einem Östrogenpräparat zur Hormonersatzbehandlung in der Peri- bzw. Postmenopause verordnet wurde.

Neben den Daten zu den angewandten Östrogenpräparaten und den Einnahmeschemata wurden

insbesondere das Blutungsmuster, das Vorliegen und der Verlauf von Einschlafstörungen sowie die Verträglichkeit der Hormonersatztherapie dokumentiert.

### Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte rein deskriptiv.

Die Angaben zu den Blutungsmustern wurden durch Häufigkeitsverteilungen, die Daten zur Verträglichkeit durch Mittelwert und Häufigkeitsverteilung und die demographischen Daten je nach Merkmalsart zusätzlich durch Streuung, Minimum, Maximum und Median dargestellt.

## ERGEBNISSE

2500 Patientinnen (davon 107 hysterektomierte) im Alter von 51,8 ( $\pm$  6,5) Jahren erfüllten die Voraussetzungen des Beobachtungsplans und konnten ausgewertet werden.

Utrogest® wurde am häufigsten mit Östrogenpräparaten in Tablettenform kombiniert, gefolgt von Pflastern und Gel. Die Verteilung auf die einzelnen Darreichungsformen ist in Tabelle 1 dargestellt.

### Einnahmeschemata

Utrogest® wurde von 78,6 % der Patientinnen (n = 1898) über 10–16 von 28 Zyklustagen eingenommen, während 11,8 % (n = 294) der Patientinnen das Präparat zusammen mit einem Östrogen kontinuierlich angewandt haben. 4,2 % der Patientinnen verwendeten Utrogest® alle drei

Monate (wiederum für 10–16 Tage).

Östrogene wurden in 57 % der Fälle kontinuierlich und in 41,3 % zyklisch eingenommen.

### Blutungsmuster

Die Blutungsmuster bei den 2393 Patientinnen mit intaktem Uterus waren entsprechend den jeweils angewandten Einnahmeschemata unterschiedlich.

Unter kontinuierlicher Einnahme (n = 267) der Utrogest®/Östrogen-Kombination erreichten 73,4 % der Patientinnen schon im 1. Zyklus Blutungsfreiheit. Bis zum Ende des 3. Zyklus erhöhte sich der Anteil der Patientinnen ohne Blutung auf 88 %.

Bei der zyklischen Einnahme über 10–16 Tage pro Zyklus war im Behandlungsverlauf eine Abnahme der Zwischenblutungen von 22,1 % der Fälle am Ende des 1. Zyklus auf 5,1 % im 3. Zyklus zu verzeichnen. Am Ende des 3. Zyklus wiesen 76,3 % der Patientinnen eine Zyklusblutung auf.

Die Ergebnisse für die einzelnen Einnahmeschemata sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 1: Verwendete Östrogen-Applikationsformen

Applikationsform	N	%
Tabletten/Dragees	1026	41,0
Pflaster	1013	40,5
Gel	280	11,2
Injektion	55	2,5
Fehlende	25	1,0
Sonstige	61	3,6
<b>Total</b>	<b>2500</b>	<b>100,0</b>

### Einschlafstörungen

Von 57,2 % (n = 1431) der Patientinnen wurden vor Behandlungsbeginn Einschlafstörungen angegeben.

Unter der Utrogest®/Östrogen-Therapie besserten sich die Schlafstörungen in 88 % der Fälle (Abb. 1).

### Verträglichkeit

Die Verträglichkeit der Utrogest®/Östrogen-Kombinationstherapie am Ende des Beobachtungszeitraums wurde in 1449 Fällen (58 %) mit „sehr gut“ und in 957 Fällen (38 %) mit „gut“ beurteilt. 72 Patientinnen (2,9 %) stuften die Verträglichkeit mit „mäßig“ und in 14 Fällen (0,6 %) mit „schlecht“ ein. Für 8 Patientinnen wurden keine Angaben gemacht.

Nebenwirkungen wurden in 6 % (n = 150) der ausgewerteten Fälle

dokumentiert. Mastodynie/Brustspannen wurde mit 1,72 % der Fälle (n = 43) am häufigsten berichtet, gefolgt von Müdigkeit/Benommenheit in 1,20 % (n = 30), Kopfschmerzen in 0,68 % (n = 17) und Schwindel in 0,52 % (n = 13) der Fälle. Weitere berichtete Nebenwirkungen traten in weniger als 0,4 % der Fälle auf.

## DISKUSSION

Die kombinierte Gabe von natürlichem Progesteron mit Östrogen stellt eine wirksame und gut verträgliche Therapie des klimakterischen Syndroms dar [1, 3, 6].

Die gute Verträglichkeit einer kombinierten Hormonersatztherapie mit Utrogest® konnte auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden. In 96 % der Fälle wurde sie mit

„sehr gut“ oder „gut“ beurteilt (Abb. 2).

Die sehr gute Verträglichkeit der Utrogest®/Östrogen-Therapie zeigt sich auch in der beobachteten niedrigen Inzidenz von Nebenwirkungen. Bei den berichteten Nebenwirkungen dominierten die östrogenabhängigen, wie Brustspannen und Mastodynie.

Ein hoher Prozentsatz der Frauen in der Postmenopause wünscht keine Blutungen mehr unter einer Hormonersatztherapie. In der vorliegenden Untersuchung führte die kontinuierliche Einnahme von Utrogest® und Östrogenen

Tabelle 2: Blutungsmuster bei Patientinnen mit intaktem Uterus (n = 2393)

	Utrogest®-Einnahmeschema					
	Kontinuierlich		Zyklisch		Sonstige Einnahmeschemata	
	n	%	n	%	n	%
Gesamtzahl der Patientinnen mit Zyklusblutung	267	100,0	1898	100,0	220	100,0
davon						
Zyklus 1	17	6,4	1328	70,0	77	35,0
Zyklus 2	10	3,7	1394	73,4	100	45,5
Zyklus 3	11	4,1	1448	76,3	114	51,8
Gesamtzahl der Patientinnen mit Zwischenblutung	267	100,0	1898	100,0	220	100,0
davon						
Zyklus 1	51	19,1	419	22,1	39	17,7
Zyklus 2	31	11,6	254	13,9	23	10,5
Zyklus 3	11	4,1	97	5,1	9	4,1
Gesamtzahl der Patientinnen Ohne Blutung	267	100,0	1898	100,0	220	100,0
davon						
Zyklus 1	196	73,4	330	17,4	89	40,5
Zyklus 2	219	82,0	322	17,0	97	44,1
Zyklus 3	237	88,8	350	18,4	92	41,8

Fehlende Angaben bei 8 Fällen

Abbildung 1: Einschlafstörungen unter Utrogest®/Östrogen-Therapie

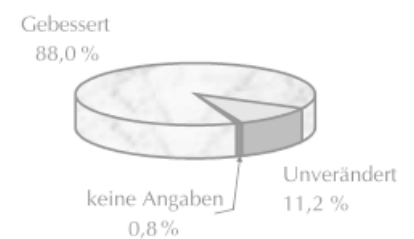
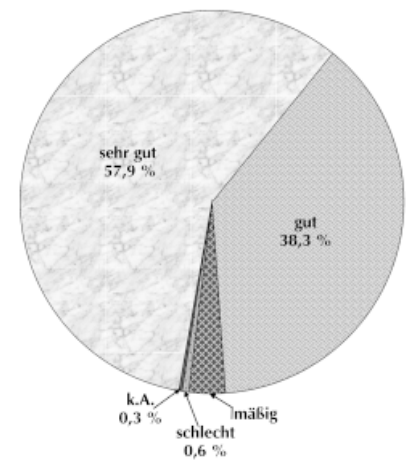


Abbildung 2: Verträglichkeit einer Utrogest®/Östrogen-Therapie über 3 Zyklen



nach drei Monaten zu einer bemerkenswert hohen Zahl von blutungsfreien Zyklen. In 88,8 % der Fälle waren im 3. Behandlungszyklus keine Blutungen aufgetreten (Abbildung 3). Diese niedrige Blutungsinzidenz ist um so relevanter, als es sich bei den beobachteten Patientinnen insgesamt um ein gemischtes Kollektiv sowohl peri- als auch postmenopausaler Frauen handelte. Eine kontinuierlich-kombinierte Hormonersatztherapie mit Utrogest® dürfte daher ein günstiges Behandlungsschema für Frauen in der Postmenopause darzustellen, die keine Blutung mehr wünschen.

Bei zyklischer Einnahme von Utrogest® über 10–16 Tage pro Zyklus traten nach drei Monaten

in 76 % der Fälle Zyklusblutungen auf, während nur in 5,1 % der Fälle Zwischenblutungen verzeichnet wurden und in 18,4 % der Fälle es zu keiner Blutung kam (Abb. 3).

In der vorliegenden Anwendungsbeobachtung haben sich die bei 1431 Frauen bestehenden Einschlafstörungen in 88 % der Fälle unter einer kombinierten Utrogest®/Östrogen-Therapie gebessert. Diese Besserung von Einschlafstörungen kann mit der zentralen Wirkung von natürlichem Progesteron erklärt werden [7–10].

Natürliches Progesteron und dessen Metabolite, insbesondere das 5 $\alpha$ - und 5 $\beta$ -Pregnanolon, haben die Fähigkeit, mit dem GABA<sub>A</sub>-Rezeptor eine Verbindung einzu-

gehen. Die Gammaaminobuttersäure gehört zu den wichtigsten hemmenden Neurotransmittern des Organismus [2].

Synthetische Gestagene weisen andere Abbauprodukte als das natürliche Progesteron auf. Sie können dementsprechend nicht am GABA-Rezeptor binden, was das Fehlen anxiolytischer Eigenschaften synthetischer Gestagene im Gegensatz zum natürlichen Progesteron erklärt [11].

Die Interaktion des Progesteron mit dem GABA-Rezeptor wirkt sich positiv auf Stimmungsschwankungen, Gereiztheit und Schlafstörungen aus [8].

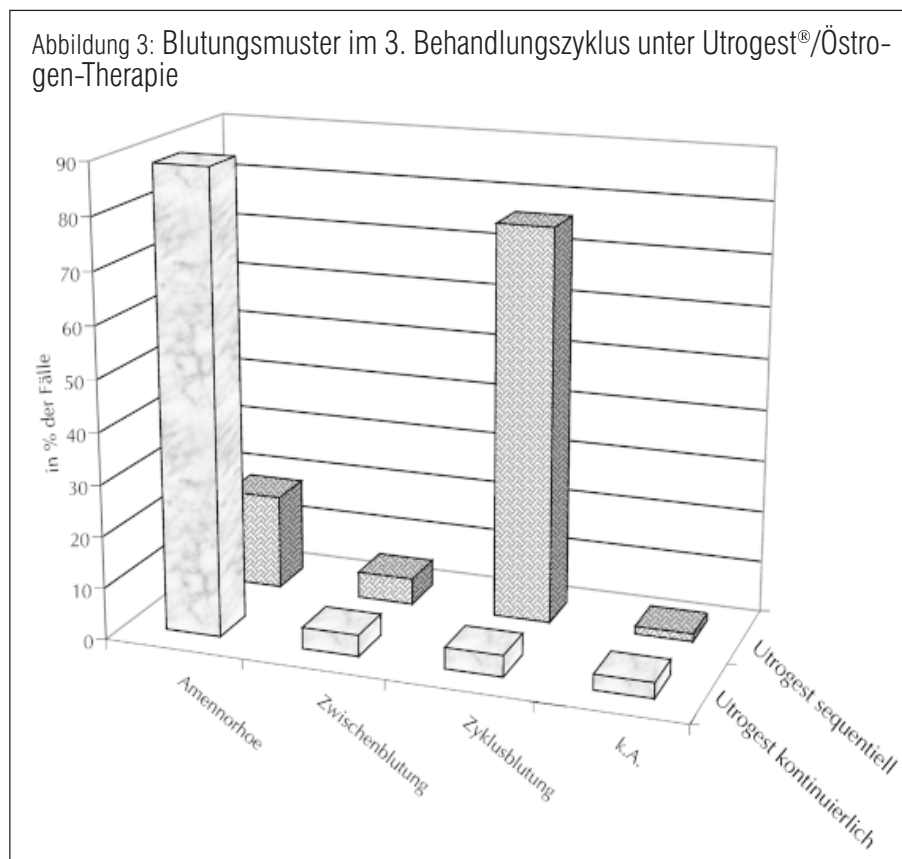
Die vorliegende Untersuchung dokumentiert unter Praxisbedingungen an einer großen Zahl von Patientinnen die ausgezeichnete Verträglichkeit und das günstige Nebenwirkungsprofil einer Hormonersatztherapie mit natürlichem Progesteron (Utrogest®) in Verbindung mit Östrogenen. Neben guter Zykluskontrolle bei zyklischer Gabe wurde eine hohe Blutungsfreiheit bei kontinuierlicher Utrogest®/Östrogen-Kombination beobachtet, so daß diese Kombination für Frauen in der Postmenopause als besonders geeignet erscheint.

Die bekannten positiven Effekte der Utrogest®/Östrogen-Therapie auf Schlafstörungen in der Peri- und Postmenopause wurden bestätigt.

#### Literatur:

1. Keller PJ. Hormonsubstitution mit natürlichem mikronisiertem Progesteron. In: Fischl F, Huber J (Hrsg). Menopause. Verlag Krause u. Pachernegg, Wien, 1995; 59–66.

Abbildung 3: Blutungsmuster im 3. Behandlungszyklus unter Utrogest®/Östrogen-Therapie



**Professor Dr. med. Armin E. Heufelder**

Medizinstudium in München, Cambridge, Sydney, Boston und Basel 1979–1986. Approbation 1986 in München. Promotion an der Technische Universität München und am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München. 1989 FMGEMS-US-Examen.



**Ärztliche Tätigkeiten:**

1986–1989 Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität zu Lübeck; 1989–1992 Clinical Fellowship in Endocrinology and Metabolism, Mayo Clinic/Foundation, Rochester, MN, USA; 1992–1999 Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum Innenstadt Ludwig-Maximilians-Universität München; 1995 Habilitation an der LMU München im Fach Innere Medizin; Gebietsanerkennung Innere Medizin; Teilgebietsanerkennung Endokrinologie; Lehrbefugnis für das Fachgebiet Innere Medizin; 1996–1998 Teilgebietsweiterbildung Rheumatologie; 1999 Berufung auf die C3-Professur für Endokrinologie und Diabetologie an der Philipps-Universität Marburg

**Wissenschaftliche Tätigkeiten:**

1988–1989 Labor für Zell- und Immunbiologie, Med. Universität zu Lübeck; 1989–1992 Research Fellow an der Mayo Clinic/Foundation, Rochester, MN, USA; 1992–1999 Leiter der Forschergruppe „Molekulare Endokrinologie“, Medizinische Klinik, Klinikum Innenstadt der LMU München; seit 1999 Leiter der Forschungseinheit „Endokrinologie und Stoffwechsel“, Klinikum der Philipps-Universität, Marburg.

Mitgliedschaft in 12 nationalen und internationalen Fachgesellschaften; Gutachtertätigkeit und wissenschaftliche Beratung für 15 internistische und endokrinologische Fachzeitschriften, Forschungseinrichtungen und Förderinstitutionen.

Publikationen: 278 (davon 114 Originalpublikationen in MEDLINE), Buchbeiträge: 36, Wissenschaftliche Vorträge: 391

**Korrespondenzadresse:**

Professor Dr. med. Armin E. Heufelder  
Klinikum d. Philipps-Universität  
Abt. Endokrinologie/Diabetologie  
D-35033 Marburg, Baldingerstraße

2. Huber J. Hormonveränderungen im Alter: genitale und extragenitale Auswirkungen. *Gynäkologe* 1996; 29: 726–34.
3. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *JAMA* 1996; 275: 370–5.
4. Dupont A, Moorjani S, Cusan L, Dupont P, de Lignières B, Mailloux J, Gomez JL, Labrie F. Effect of progesterone on cholesterol and lipoproteins during hormone replacement therapy. In: Lobo RA, Naftolin F (eds). Progesterone in hormonal replacement therapy. Parthenon, Carnforth, 1992; 37–46.
5. Freeman EW, Purdy RH, et al. Anxiolytic metabolites of progesterone: correlation with mood and performance measures following oral progesterone administration to healthy female volunteers. *Neuroendocrinology* 1993; 58, 478–84.
6. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/Progesterone regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
7. Baulieu EE, Schumacher M, Koenig H, et al. Progesterone as a neurosteroid: actions within the nervous system. *Cell. Mol Neurobiol* 1996; 16: 143–54.
8. Lancel M, Faulhaber J, Holsboer F, Rupprecht R. Progesterone induces changes in sleep comparable to those of agonistic GABA<sub>A</sub> receptor modulators. *Am J Physiol* 1996; 271: 763–72.
9. Manbar R, Armitage R. Sex, steroids and sleep: a review. *Sleep* 1999; 22: 540–55.
10. Lancel M, Faulhaber J, Holsboer F, Rupprecht R. The GABA<sub>A</sub> receptor antagonist picrotoxin attenuates most sleep changes induced by progesterone. *Psychopharmacology* 1999; 141: 213–9.
11. Huber J. Endokrine Gynäkologie. Verlag Wilhelm Maudrich, Wien-München-Bern, 1998.

# 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](#)