Ursula Gobrecht-Keller

Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

Gestagengabe in der Menopause: Was sind Unterschiede, Vorteile und Nachteile der einzelnen Präparate?

Eine aktuelle Übersicht

Einleitung

„Gestagen“ ist ein kollektiver Begriff für eine ganze Reihe Sexualsteroiden, welcher natürliches Progesteron, Dydrogesteron (ein Stereoisomer von Progesteron) und diverse synthetische Verbindungen einschliesst.

Der physiologische Zweck des natürlichen Progesterons ist die sekretorische Umwandlung des durch Östrogene proliferierten Endometriums in der Gebärmutter, um die Bedingungen für die Einnistung eines Embryos für eine Schwangerschaft bereitzustellen. Danach ist Progesteron für den Erhalt der Schwangerschaft zuständig, in dem es Kontraktionen des Myometriums verhindert. Tritt keine Schwangerschaft ein, löst sich das Corpus luteum unweigerlich auf und bewirkt so einen Abfall der Progesteronkonzentration im Blutkreislauf. Als Folge dessen kommt es zur Menstruation.

Im natürlichen ovulatorischen Menstruationszyklus entsteht die Progesteronkonzentration im Blut durch eine Kombination von hauptsächlich Sekretion im Corpus luteum des Ovars nach stattgehabter Ovulation und zu einem geringeren Beitrag aus dem Kortex der Nebennieren. Während der Follikelphase beträgt die Progesteronkonzentration im Blut < 2 nmol/l. Postovulatorisch steigt die Progesteronkonzentration im Serum auf Spiegel über mindestens 7 nmol/l.

In der Perimenopause kommt es zu einem zunehmenden Mangel an Progesteron

aufgrund der in dieser Phase häufigen anovulatorischen Zyklen, und im Zuge dessen auch zu einem Ungleichgewicht zwischen Östrogenen und Progesteron. Dadurch kommt es in der Perimenopause häufig zu uterinen Blutungsstörungen. In der Postmenopause kommt die endogene Progesteronproduktion in den Ovarien zum Erliegen.

Daraus ergeben sich folgende klinische Anwendungen von Gestagenen in der Peri- und Postmenopause: Sie können als **Gestagenmonotherapie** zur Zyklusregulierung in der Perimenopause eingesetzt werden, bei Bedarf auch zur hormonellen Kontrazeption („progestin only pill“, IUD, Dreimonatsspritze) oder zur Hormontherapie, wenn Östrogene kontraindiziert sind.

In der Postmenopause führt der chronische Östrogenmangel bei vielen Frauen zu klimakterischen Beschwerden, welche durch eine Östrogensubstitution reduziert werden können. Bei erhaltenem Uterus muss die Östrogentherapie zwingend mit einer Gestagengabe kombiniert (**kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie**) werden, um das Endometrium vor unkontrollierter Proliferation und damit auch vor maligner Entartung zu schützen. Eine fehlende Zugabe von Gestagenen bei erhaltenem Uterus gilt heutzutage als ärztlicher Kunstfehler [1].

Leider sind es aber gerade oft die Nebenwirkungen der Gestagene, welche zum unkontrollierten Absetzen einer bereits begonnenen Hormontherapie füh-

ren, da es besonders die Gestagenkomponente ist, welche Nebenwirkungen verursachen kann: Durchbruchblutungen, Brustspannen, „Bloating“, Nausea, Somnolenz, Kopfschmerzen, reduzierte Libido sowie Depressionen [2]. Zudem können Gestagene negative metabolische Effekte beispielsweise auf das Lipidprofil oder die Glukosehomöostase ausüben. Dazu kommt seit Veröffentlichung der WHI-Studie die grosse Angst vor einem erhöhten Mammakarzinomrisiko, welches überwiegend den Gestagenen angelastet wird. Wie also wählt man das ideale beziehungsweise „unschädlichste“ Gestagen für die individuelle Frau aus?

Hier sollen im Folgenden nun Indikation, Anwendung, Vorzüge und Nachteile der verschiedenen Gestagene in der Hormontherapie der Peri- und Postmenopause (MHT) dargestellt werden.

Einteilung der Gestagene

Da natürliche Gestagene, wie Progesteron, nach oraler Applikation rasch in der Leber abgebaut, konjugiert und als wasserlösliche Metaboliten über die Nieren ausgeschieden werden, wurden synthetische Gestagene mit längerer Halbwertszeit entwickelt, sodass uns heute eine Vielzahl von Präparaten mit verschiedenen Partialwirkungen und Darreichungsformen für therapeutische Anwendungen zur Verfügung stehen.

Die synthetischen Gestagene leiten sich chemisch überwiegend von natür-

Abb. 1 ▲ Einteilung der Gestagene

lichen Sexualsteroiden ab, entweder von Progesteron/OH-Progesteron (17 α -OH-Progesteron-Derivate und 19-Norprogesteron-Derivate) oder von Testosteron (19-Nortestosteronderivate). Eine Sonderform ist das Spirolactonderivat Drospirenon.

Zur Gruppe der **Progesteronderivate** gehören einerseits die Pregnane abgeleitet vom 17 α -OH-Progesteron (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Medrogeston und Dydrogesteron sowie die Antiandrogene Cyproteronacetat und Chlormadinonacetat), andererseits die Norpregnane abgeleitet vom 19-Norprogesteron (Demegeston, Promegeston, Trimegeston und Nestoron).

Die **19-Nortestosteron-Derivate** verlieren, obwohl vom Androgen 19-Nortestosteron abgeleitet, durch das Einführen einer Ethinylgruppe an Position C-17 α ihre androgene Wirkung zugunsten einer gestagenen Aktivität. Eine weitere Aufgliederung erfolgt in die Estrane, welche Norethisteron (Norethindron) und seine Metaboliten einschliessen, und die Gonane, welche aus Levonorgestrel und seinen Derivaten bestehen ([3]; ▣ Abb. 1).

In ihrer zeitlichen Entwicklung unterscheidet man bei den Testosteronderivaten eine 1., 2. und 3. Generation. Sinnvoller ist allerdings eine Einteilung nach ihrem Wirkspektrum.

Ihre Wirkung vermitteln Gestagene einerseits durch Bindung an den beiden nuklearen Progesteronrezeptoren sowie zusätzlich durch Interaktion mit membranären Bindungsstellen. Letztere sind dadurch gekennzeichnet, dass die endokrine Signalvermittlung viel schneller erfolgt. Synthetische Gestagene docken, je nach Molekül, aber auch an anderen Steroidrezeptoren an und besitzen dadurch ein breites Spektrum an Partialwirkungen, die sie vom Progesteron, aber auch voneinander unterscheiden. Je nach Abkömmling binden sie mehr oder weniger stark an Androgen-, Glukokortikoid-, Mineralokortikoid- und, seltener, an Östrogenrezeptoren. Dort können sie agonistisch oder antagonistisch wirken. Dies erklärt ihr jeweils unterschiedliches Wirkspektrum (▣ Tab. 1).

Wie das natürliche Progesteron verfügen alle synthetischen Gestagene über eine antiöstrogene Wirkung. Nahezu alle 19-Nortestosteron-Derivate verfügen zusätzlich über eine androgene Partial-

wirkung. Eine Ausnahme ist Dienogest, welches chemisch ein 19-Nortestosteron-Derivat ist, sich jedoch wie ein Abkömmling des Progesterons oder 17 α -OH-Progesterons verhält. Dienogest wirkt nicht androgen, sondern antiandrogen. Wenige synthetische Gestagene besitzen auch eine geringe östrogene Restwirkung [3].

Die in der Menopause gebräuchlichen Gestagene können in oraler Form allein oder in Kombination mit Östrogenen, als transdermales Pflaster in fixer Kombination mit Östrogen, vaginal (cave: nur Progesteron!) oder als Intrauterinpeppar angewendet werden. In Europa häufig gebrauchte Gestagene der menopausalen Hormontherapie (MHT) sind Progesteron, Dydrogesteron, Medroxyprogesteronacetat, Norethisteronacetat, Nomegestrolacetat, Levonorgestrel und Dienogest [4].

Bei Frauen, welche sich erst seit Kurzem in den Wechseljahren befinden, ist ein sequenzielles MHT-Regime (tägliches Östrogen mit einem Gestagen für 12–14 Tage/Zyklus) angezeigt. Bei Frauen, welche seit mindestens einem Jahr postmenopausal sind, und bei denjenigen mit schwachen oder fehlenden Entzugsblutungen kann auf ein kon-

tinuierliches (tägliches) kombiniertes Östrogen/Gestagen-Regime gewechselt werden. Blutungsfreie kontinuierliche MHT ist bei Patienten mit einer Endometriumdicke < 5 mm möglich [4].

Wer sollte trotz fehlender Gebärmutter eine kombinierte MHT erhalten? Zugabe von Gestagenen ist indiziert bei Frauen mit Endometriose in der Vorgeschichte [5], nach suprazervikaler Hysterektomie und bei Zustand nach Endometriumablation.

Wer braucht hingegen keine Gestagenzugabe? Bei vaginaler (ultra-)niedrig dosierter Östrogentherapie ist kein Gestagen zur Endometriumprotektion erforderlich.

Ausgewählte Gestagene im Detail

Mikronisiertes Progesteron

Mikronisiertes Progesteron (MP) wird aus Jams oder Soja gewonnen. Durch die Mikronisierung wird die orale Verfügbarkeit verbessert. Trotzdem müssen im Vergleich zu den synthetischen Gestagenen aufgrund der ausgeprägten hepatischen Metabolisierung höhere Dosierungen verwendet werden. Zwei Metaboliten von Progesteron, Allopregnanolon und Pregnanolon, führen zum einzigartigen sedativen Effekt von Progesteron [6]. Die Präparate sollten also abends eingenommen werden und im Falle von Schlafproblemen per os (nicht vaginal).

Dydrogesteron

Das Pregnan Dydrogesteron, auch Retroprogesteron genannt, ist ein Stereoisomer von Progesteron und verfügt über ähnliche Eigenschaften wie Progesteron. Es ist ein schwaches Progesteron mit geringerer Affinität zum Progesteronrezeptor als Progesteron, verfügt aufgrund seines Metaboliten 20 α -Dihydrodydrogesteron jedoch über eine längere Halbwertszeit.

Dydrogesteron weist keinerlei androgene oder östrogene Partialwirkung auf.

J. Gynäkol. Endokrinol. CH 2021 · 24:58–68 <https://doi.org/10.1007/s41975-021-00191-2>
© Der/die Autor(en) 2021

U. Gobrecht-Keller

Gestagengabe in der Menopause: Was sind Unterschiede, Vorteile und Nachteile der einzelnen Präparate? Eine aktuelle Übersicht

Zusammenfassung

Frauen mit intaktem Uterus müssen bei der Anwendung eines systemisch wirksamen Östrogens zur Endometriumprotektion ein Gestagen erhalten. Gestagene lassen sich in verschiedene Wirkstoffgruppen einteilen, welche unterschiedliche Partialwirkungen haben. Dies bedeutet, dass es keinen Klasseneffekt der Gestagene gibt, sondern die Effekte auf Metabolismus sowie auf hormonsensible Gewebe wie Brust, Endometrium und Knochen variieren können. Mikronisiertes Progesteron und Dydrogesteron scheinen in Hinblick auf Herz-Kreislauf-System und

Brust die sicherste Option zu sein. Ihre Effekte auf die Glukosehomöostase und den Lipidstoffwechsel sind neutral. Eine menopausale Hormontherapie, einschliesslich der Wahl des Gestagens, sollte immer entsprechend dem Risikoprofil und den Behandlungszielen der Patientin individualisiert werden.

Schlüsselwörter

Menopausale Hormontherapie · Partialwirkungen der Gestagene · Mamma- und Endometriumkarzinom · Glukose- und Lipidstoffwechsel · Osteoporose

Administration de progestatifs dans la ménopause: différences, avantages et inconvénients des différentes préparations. Un aperçu de la situation actuelle

Résumé

Les femmes dont l'utérus est intact doivent recevoir un progestatif lorsqu'elles utilisent un œstrogène actif par voie systémique pour protéger l'endomètre. Les progestatifs peuvent être classés en différents groupes d'agents actifs qui ont des différents effets partiels. Cela signifie qu'on n'a pas un effet de classe des progestatifs, mais des effets variables sur le métabolisme et sur des tissus hormonosensibles tels que le sein, l'endomètre et les os. Il semble que les préparations micronisées de progestérone et de dydrogesterone soient l'option la plus sûre concernant le système cardio-vasculaire et le

sein. Leurs effets sur l'homéostasie du glucose et le métabolisme des lipides sont neutres. Un traitement hormonal de la ménopause, y compris pour le choix du progestatif, doit toujours être individualisée pour la patiente en fonction du profil de risque et des objectifs du traitement.

Mots clés

Traitement hormonal de la ménopause · Effets partiels des progestatifs · Cancer du sein et de l'endomètre · Métabolisme du glucose et des lipides · Ostéoporose

Levonorgestrel-IUD

Das LNG-IUS („levonorgestrel-releasing intrauterine system“) wirkt im Uterus über eine Dezydualisierung des Endometriums und bewirkt so eine Atrophie der Drüsen. Das Endometrium ist damit effizient vor Polypen, Hyperplasie und Endometriumkarzinom geschützt, ein Effekt, der besonders erwünscht ist unter einer postmenopausalen Östrogentherapie oder auch bei Tamoxifeneinnahme. Das LNG-IUD kann auch zur Behandlung von Hyperplasien eingesetzt werden. Gemäss einer Cochrane-Database-Metaanalyse ist die Einlage eines LNG-

IUS effizienter als die Behandlung mit oralem Gestagen (sogenannte hormonelle Curettage; [7]).

Perimenopausal kann das IUD zudem Menorrhagien und damit verbundene Anämie vermindern und bietet einen sicheren Empfängnischutz.

Systemische Auswirkungen sind beschrieben, wie eine transiente Senkung der High-density-Lipoprotein(HDL)-Konzentration, aber insgesamt sind die systemischen Nebenwirkungen gering ausgeprägt [8].

Von den auf dem Markt erhältlichen LNG-IUD sind nur solche, die 20 μ g

Hier steht eine Anzeige.

Tab. 1 Spektrum der hormonalen Aktivitäten von Gestagenen. (Nach Birkhäuser [3])

Gestagen	Antiöstrogen	Östrogen	Androgen	Antiandrogen	Glukokortikoide Aktivität	Antimineralokortikoide Aktivität
Progesteron	+	–	–	(+)	+	+
Chlormadinonacetat	+	–	–	+	+	–
Cyproteronacetat	+	–	–	+	+	–
Medroxyprogesteronacetat	+	–	(+)	–	+	–
Medrogeston	+	–	–	–	?	–
Dydrogesteron	+	–	–	–	?	(+)
Norethisteron	+	+	+	–	–	–
Levonorgestrel	+	–	+	–	–	–
Gestoden	+	–	+	–	(+)	+
Etonogestrel	+	–	+	–	(+)	–
Norgestimat	+	–	+	–	?	?
Dienogest	+	–	–	+	–	–
Tibolon	+	+	++	–	–	–
Drospirenon	+	–	–	+	–	+
Trimegeston	+	–	–	(+)	–	(+)
Promegeston	+	–	–	–	+	–
Nomegestrolacetat	+	–	–	+	–	–
Nestoron	+	–	–	–	–	?
Progesteron	+	–	–	(+)	+	+

++ stark wirksam, + wirksam, (+) schwach wirksam, – unwirksam, ? unbekannt

LNG/24 Std. abgeben, zur Endometriumprotektion zu empfehlen.

Tibolon

Tibolon ist strukturell mit dem Gestagen 19-Nortestosteron verwandt. Tibolon entwickelt durch seinen einzigartigen Metabolismus unterschiedliche Wirkungen in den verschiedenen Geweben. Es wird in drei biologisch aktive Metaboliten metabolisiert: der 3 α -Hydroxy und der 3 β -Hydroxy-Metabolit haben östrogenagonistische Eigenschaften, der Δ -4-Ketoisomer-Metabolit besitzt gestagene sowie androgene Eigenschaften. Dieser letztgenannte Δ -4-Ketoisomer-Metabolit wird vorwiegend im Endometrium produziert, bindet an den Progesteronrezeptor und schützt somit das Endometrium vor dem agonistischen Effekt der beiden östrogenagonistischen Metaboliten.

Tibolon hat keine signifikanten Effekte auf Lipid- und Glukosestoffwechsel und erhöht auch nicht das Thromboembolierisiko, jedoch fand sich ein erhöhtes Risiko für Insult bei älteren Frauen [9].

Aufgrund der androgenen Partialwirkung wird eine verbesserte Sexualfunktion postuliert.

Gestagene und die Brust

Epidemiologische Daten zur MHT haben immer wieder gezeigt, dass die Zugabe eines Gestagens zum Östrogen das Risiko einer Brustkrebsdiagnose im Vergleich zur Östrogenanwendung allein erhöht. In einer Studie von Kerlikowske und Mitarbeitern war die Verwendung von Östrogen und Gestagen über einen Zeitraum von mehr als 5 Jahren mit einem höheren Risiko für die Diagnose von Brustkrebs verbunden (RR 1,49), verglichen mit Nichtanwenderinnen und alleiniger Östrogeneinnahme, welche beide keine Risikoerhöhung zeigten [10]. Dies wurde durch eine Metaanalyse bestätigt, die ein durchschnittliches relatives Risiko für die Diagnose eines invasiven Mammakarzinoms von 0,79 bei alleiniger Östrogeneinnahme und von 1,24 bei Östrogen/Gestagen-Einnahme ergab (vier randomisierte Studien; [11]).

In der französischen E3N-Kohortenstudie wurde der Zusammenhang zwischen verschiedenen MHT-Regimen und dem Brustkrebsrisiko bei 80.377 Frauen nach der Menopause bewertet und verglichen. Östrogen wurde mit verschiedenen Gestagenen kombiniert, einschliesslich Progesteron (MP), Dydrogesteron, Medrogeston, Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Promegeston, Nomegestrolacetat, Norethindronacetat und Medroxyprogesteronacetat (MPA) [12].

Östrogen-MP- und Östrogen-Dydrogesteron-Kombinationen waren mit keinem Anstieg des Risikos für Mammakarzinom verbunden bei Anwendung unter 5 Jahren. In einem Follow-up der Kohorte wurde dann allerdings bei Anwendung von MP oder Dydrogesteron von mehr als 6 Jahren doch ein erhöhtes relatives Risiko von 1,31 festgestellt, im Vergleich zur Risikoerhöhung von 2,02 bei Gebrauch synthetischer Gestagene über mehr als 5 Jahre. Die Risikoerhöhung durch synthetische Gestagene unterschied sich nicht signifikant zwischen den verschiedenen Präparaten.

Tab. 2 Mammakarzinomrisiko bei in der Schweiz verwendeten MHT-Gestagenen

Gestagen	Risiko Mammakarzinom	Literatur
Mikronisiertes Progesteron	Nur bei Anwendung > 5 Jahre	E3N-Studie (Fournier et al. [13], Gompel & Plu-Bureau [15])
Dydrogesteron	Nur bei Anwendung > 5 Jahre	E3N-Studie (Fournier et al. [13], Gompel & Plu-Bureau [15])
Medroxyprogesteron	+ (korrigierte Daten WHI: nur bei Anwendung > 5 Jahre)	WHI-Studie, Million Women Study (Manson et al. [13], Anderson et al. [40], Vinogradova et al. [41], Yang et al. [42])
Norethisteron	+ – (Danish Osteoporosis Prevention Study)	Million Women Study (Vinogradova et al. [41], Mosekilde et al. [43], Yang et al. [42])
Levonorgestrel	+ (LNG-IUD wahrscheinlich geringeres Risiko)	Million Women Study (Vinogradova et al. [41], Yang et al. [42], Conz et al. [18], Dominick et al. [19])
Drospirenon	?	Keine In-vivo-Daten
Tibolon	– Erhöhtes Rezidivrisiko!	Formoso et al. [44], Bundred et al. [17]

Nach Absetzen einer länger als 5-jährigen MHT mit MP oder Dydrogesteron verschwand das Brustkrebsrisiko rasch. Im Gegensatz dazu war das Brustkrebsrisiko auch 5–10 Jahre nach Absetzen von MHT mit synthetischen Gestagenen, eingenommen > 5 Jahre, noch erhöht [13].

Murkes und Mitarbeiter untersuchten, ob ein direkter Effekt der unterschiedlichen Gestagene auf das Brustgewebe gemessen werden kann: Das synthetische Gestagen Medroxyprogesteronacetat (konjugierte equine Östrogene [CEE] und MPA) wurde mit mikronisiertem Progesteron (E2 und MP) verglichen: 71 Frauen wurden in jeweils einen Behandlungsarm randomisiert und vor Therapiestart sowie nochmals nach 2 Monaten Hormoneinnahme biopsiert: Die Proliferation von Ki-67 (Proliferationsmarker für sich schnell teilende Zellen) in den Brustbiopsaten war signifikant erhöht im Arm der CEE/MPA-Einnahme, nicht jedoch bei E2/MP-Einnahme [14]. Eine mögliche Erklärung dafür sind Unterschiede in der Partialwirkung dieser beiden Gestagene: MPA scheint stärker glukokortikoidagonistisch sowie androgenrezeptoragonistisch auf die Brust zu wirken als Progesteron, welches antandrogen wirkt und nur geringfügig glukokortikoidrezeptoragonistisch [15].

Eine systematische Literaturrecherche von Stute und Mitarbeitern zum Einfluss von Östrogenen in Kombination mit MP auf die postmenopausale Brustdrüse ergab, dass die Mammographiedichte entweder zunehmen oder unverändert bleiben kann, die Proliferationsinduktion im

Vergleich zu „konventioneller“ MHT weniger ausgeprägt war und das Brustkrebsrisiko bis zu 5 Jahre lang nicht beeinflusst wurde. Die Anwendung von Östrogenen in Kombination mit MP oder Dydrogesteron war jedoch nach durchschnittlich 6 Jahren Behandlungsdauer mit einem leichten, aber signifikanten Anstieg des Brustkrebsrisikos verbunden [16].

Tibolon übt auf die gesunde Brust einen protektiven Effekt bezüglich des Mammakarzinomrisikos aus. Bei Status nach Mamma-Ca stieg jedoch das Rezidivrisiko an, wie die LIBERATE-Studie zeigte [17]. Dies erklärt sich wahrscheinlich durch einen unterschiedlichen Effekt von Tibolon auf normales Brustgewebe im Vergleich zu Brustkrebszellen.

Eine Metaanalyse von 2020 deutet auf ein insbesondere bei älteren Frauen möglicherweise erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei Anwendung eines LNG-IUD hin. Die Odds Ratio betrug für alle Anwenderinnen 1,16, für Frauen < 50 Jahre 1,12 und für Frauen > 50 Jahre 1,52 [18]. Gemäss Autoren wurde eine allfällige zusätzliche Hormontherapie bei den postmenopausalen Frauen unzureichend berücksichtigt und als möglicher Störfaktor in der Auswertung gedeutet. Eine Cochrane-Database-Metaanalyse von 2015, welche die endometriale Sicherheit von LNG-IUD bei Brustkrebspatientinnen unter Tamoxifen untersuchte, fand keine klare Evidenz für einen Effekt von LNG-IUD auf Mammakarzinomrezidive oder brustkrebsbezogene Todesfälle [19].

Zusammenfassend und entsprechend der International Menopause Society(IMS)-Guideline lässt sich sagen, dass Estrogen-only-Hormontherapien ein niedrigeres Risiko für Brustkrebs zeigen als die mit Gestagenen kombinierte Hormontherapie (■ Tab. 2). Das Ausmass des Risikoanstiegs unter kombinierter Östrogen/Gestagen-Gabe hängt vom verwendeten Gestagentyp (mit der jeweiligen Partialwirkung) und von der Anwendungsdauer ab. MP und Dydrogesteron scheinen ein niedrigeres Risiko für Brustkrebs mit sich zu bringen als synthetische Gestagene. Die American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) empfiehlt entsprechend MP explizit als sicherere Alternative zu synthetischen Gestagenen [20]. Insgesamt ist das Risiko für Brustkrebs aufgrund von MHT gering und nimmt nach Beendigung der Behandlung progressiv ab [21].

Gestagene und das Endometrium

Jede Östrogenmonotherapie induziert eine dosisabhängige Stimulation des Endometriums, was das Risiko eines Endometriumkarzinoms auf das bis zu 9-fache ansteigen lässt. Frauen mit erhaltenem Uterus müssen daher unbedingt zum Endometriumschutz ein Gestagen in der passenden Transformationsdosis erhalten. Unter kontinuierlich-kombinierter Östrogen/Gestagen-Gabe findet sich eine geringere Inzidenz von Endometriumhyperplasien und -karzinomen als bei se-

quenzieller Gabe. Eine Hormontherapie mit einer Gestagengabe nur alle 3 Monate (sog. Langzyklus) bietet keinen optimalen endometrialen Schutz [22].

Neben der Dauer der Gestagenanwendung spielt auch die Art der Gestagenkomponente in der Hormontherapie eine Rolle. Zwei randomisierte, kontrollierte Studien verglichen die sequenzielle Gabe von Chlormadinonacetat (CMA 10 mg/Tag) mit MP (200 mg/Tag): CMA lieferte eine vollständigere progestogene Transformation des Endometriums als MP [23, 24]. Der PEPI-Trial zeigte, dass MP im Vergleich mit Medroxyprogesteronacetat (MPA) das Endometrium über die Dauer von 3 Jahren gleich gut vor hyperplastischen Veränderungen schützte [25]. In Zusammenschau mit den Ergebnissen der KEEPS-Studie (sequenziell MP 200 mg/Tag für 4 Jahre) und der E3N-Studie kam ein systematisches Review zum Schluss, dass bei Kombination von Östrogenen mit sequenziellem oralem MP ein ausreichender Endometriumschutz besteht für bis zu 5 Jahre [26]. Bei Langzeitanwendung von MP bzw. Dydrogesteron als Gestagenkomponente zeigten die E3N-Studiendaten allerdings ein erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinom (MP: HR 2,66 bei über 5-jähriger Anwendung; Dydrogesteron: 1,69 bei über 5-jähriger Anwendung; [13]).

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass eine sequenzielle Gabe von 200 mg MP *oral* während 12–14 Tagen pro Monat das Endometrium ausreichend schützt bei Anwendung unter 5 Jahren. Bei kontinuierlicher Gabe von MP reicht im Falle einer niedrigen Östrogendosierung (2 mg/50 µg täglich) die Einnahme von 100 mg MP *oral* täglich, ansonsten sollte die Dosis angepasst werden [21]. Eine *vaginale* Applikation von MP wurde vorgeschlagen, um die systemischen Effekte auf die Brust zu vermindern, bei gleichzeitig genügender Endometriumprotektion. Dies scheint sicher bei Anwendung von 3 bis 5 Jahren („off label use“). Eine *transdermale* MP-Gabe bringt keinen ausreichenden Endometriumschutz [26].

Alternativ kann eine intrauterine Gestagenspirale (20 µg LNG/Tag) eingesetzt werden.

Zusammenfassend und gemäss S3-Leitlinie 2020 ist die kontinuierlich-kombinierte MHT unter 5 Jahren Dauer unter Verwendung eines synthetischen Gestagens hinsichtlich des Endometriumkarzinomrisikos die sicherste Variante [27].

Gestagene und Metabolismus

Östrogene werden mit günstigen Effekten auf die Glukosehomöostase und das Lipidprofil in Verbindung gebracht. Die meisten randomisierten, kontrollierten Studien zeigten bei zusätzlicher Gabe eines Gestagens einen abgeschwächten bis aufgehobenen Effekt dieser positiven Stoffwechselwirkungen von Östrogenen [28], weshalb die Wahl des Gestagens besonders bei metabolisch vorbelasteten Frauen wichtig ist.

Diabetes Insbesondere Medroxyprogesteronacetat (MPA) scheint den positiven Effekt von Östrogenen auf die Glukosehomöostase zu verringern, wahrscheinlich durch seine glukokortikoide Aktivität. Testosteronabkömmlinge wie Levonorgestrel können die Insulinresistenz erhöhen. Für Norethisteronacetat sind die Daten weniger eindeutig. Es scheint entweder neutral zu sein oder bei höheren Konzentrationen den Östrogeneffekt leicht abzuschwächen [28]. Progesteron zeigt bei alleiniger Anwendung keinen Einfluss auf die Nüchternglukosespiegel und wirkt dem positiven Effekt der Östrogene nicht entgegen. Dydrogesteron zeigte ebenso neutrale Effekte auf den Glukosestoffwechsel [29].

Die E3N-Kohortenstudie untersuchte unter anderem das Diabetesrisiko in Abhängigkeit von der Art der MHT bezüglich der verschiedenen Gestagentypen. Frauen, die eine MHT anwendeten oder angewendet hatten, wiesen ein um 25 % signifikant vermindertes Diabetesrisiko auf gegenüber Nichtanwenderinnen, signifikant war die Reduktion jedoch nur bei Anwendung von transdermalem Östrogen plus Progesteron (RR 0,67; 95 %-KI 0,54–0,84). Es konnte ansonsten kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gestagenen gezeigt werden [30].

Blutfette Der positive Effekt von Estradiol auf das Lipidprofil beruht auf einer Reduktion des totalen Cholesterins, der Low-density-Lipoprotein (LDL)-Konzentration und der Triglyzeride sowie einer Erhöhung der HDL-Konzentration. Hinzugegebene Gestagene scheinen keinen Effekt auf die Cholesterin- und LDL-Konzentration im Serum zu haben. Im Gegensatz dazu können sie den positiven Effekt der Östrogene auf die Triglyzerid- und HDL-Konzentration schmälern oder gar aufheben, wiederum abhängig vom Typ des Gestagens. Dieser Effekt ist bei Anwendung von MP, Dydrogesteron und Nomegestrolacetat neutral. Norethisteronacetat kann ebenfalls die HDL-Konzentration reduzieren, auf der anderen Seite aber einen positiven Effekt auf die Triglyzerid- und LDL-Konzentration ausüben. Der Effekt von Medroxyprogesteronacetat ist unklar. Intrauterines Levonorgestrel (Mirena) hat keine Auswirkungen auf die Triglyzerid- und LDL-Konzentration [31].

Somit lässt sich schlussfolgern, dass bei Frauen mit Insulinresistenz oder Diabetes sowie Frauen mit ungünstigen Lipidprofilen Gestagene mit neutralem Effekt auf den Glukosemetabolismus und den Lipidstoffwechsel zum Einsatz kommen sollten. Dazu eignet sich sowohl MP als auch Dydrogesteron.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Koronare Herzerkrankungen In der WHI-Studie lag das durchschnittliche kardiovaskuläre Risiko unter einer Östrogen-therapie in allen Altersklassen günstiger als unter kombinierter Östrogen-/Gestagen-Therapie. Das angewandte Medroxyprogesteronacetat könnte sich aufgrund der vasokonstriktiven Wirkung kardiovaskulär ungünstiger auswirken als andere Gestagene, jedoch wurden bisher die heute gebräuchlichen Gestagene in ihrer Wirkung durch randomisierte Interventionsstudien nur ungenügend geprüft. Die Nurses' Health Study, in der die MHT innerhalb von 4 Jahren nach Eintritt der Menopause begonnen wurde, konnte hingegen keinen Unterschied zwischen alleiniger Östrogenanwendung und kombinierter Östrogen-/Gestagen-Therapie finden, es bestand in beiden

Hier steht eine Anzeige.

Gruppen eine statistisch signifikante Risikoreduktion für KHK [32].

Schlaganfall oder Insult Bezüglich des Schlaganfallrisikos weisen neuere Daten darauf hin, dass die Art des verwendeten Gestagens bei einer Kombinationstherapie einen Einfluss hat. Eine französische „nested“ Fall-Kontroll-Studie fand keine Assoziation mit ischämischen Schlaganfall bei Einnahme von Progesteron (OR 0,78; 95 %-KI 0,49–1,26), Pregnanderivaten (OR 1,00; 95 %-KI 0,60–1,67) und Nortestosteronderivaten (OR 1,26; 95 %-KI 0,62–2,58). Norpregnanderivate zeigten dagegen einen Anstieg des Schlaganfallrisikos (OR 2,25; 95 %-KI 1,05–4,81; [33]).

Løkkegaard und Mitarbeiter untersuchten im Rahmen einer Kohortenstudie das Schlaganfallrisiko bei verschiedenen Anwendungsformen der MHT und beobachteten ein erhöhtes Risiko für ischämischen Schlaganfall nur bei Verwendung von Norethisteron, nicht bei MPA oder Levonorgestrel. Die Tibolonanwendung war ebenfalls mit einem Risikoanstieg assoziiert [34].

Diese teils widersprüchlichen Resultate bezüglich des Risikos der verschiedenen Gestagene und die wiederkehrende Bestätigung, dass MP keine Risikoerhöhung verursacht, sprechen insgesamt für die Anwendung von MP oder Dydrogesteron besonders bei Frauen mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Adipositas, Nikotinabusus, Migräne oder familiäre Vorbelastung. Den Leitlinien entsprechend lässt sich festhalten, dass insgesamt eine Östrogen/Gestagen-Therapie das kardiovaskuläre Risiko nicht oder nur geringfügig erhöht bzw. eine Östrogentherapie das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht oder verringert. Wichtig ist der Beginn der MHT vor dem 60. Lebensjahr [21, 27].

Gestagene und Thromboembolien

Dass bei transdermalen Anwendung von Östrogenen ein geringeres Risiko für thromboembolische Ereignisse (VTE) entsteht als bei oraler Anwendung, ist mittlerweile belegt. Das verwendete

Gestagen kann aber ebenso das VTE-Risiko beeinflussen.

Die britische Million Women Study fand ein signifikant höheres Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Anwendung einer kombinierten Östrogen/Gestagen-Therapie als bei alleiniger oraler Östrogeneinnahme. Die Risikoerhöhung war am deutlichsten bei Anwendung von MPA und etwas geringer bei Norethisteron/Norgestrel-Anwendung [35]. Die ESTHER-Studie zeigte keine signifikante Assoziation von Thromboembolien und Anwendung von MP oder Pregnanderivaten. Im Gegensatz dazu erhöhte sich das Risiko für VTE 4-fach bei Anwendung von Norpregnanderivaten. In der E3N-Studie ergab sich keine signifikante Assoziation von MP, Pregnanen und Nortestosteron, während wiederum bei Anwendung von Norpregnanderivaten eine Risikosteigerung auffiel. Eine rezente Studie konnte bezüglich Dydrogesteron kein signifikant erhöhtes Risiko für VTE feststellen [36].

Unter Einnahme von MP und Dydrogesteron scheint also das Risiko für VTE vernachlässigbar zu sein im Vergleich zu verschiedenen anderen synthetischen Gestagenen, sodass bei Patientinnen mit Vorgeschichte einer tiefen Beinvenenthrombose, nach Varizenstripping oder bei erhöhtem Thromboembolierisiko die Verwendung von transdermalem Estradiol in Kombination mit mikronisiertem Progesteron oder Dydrogesteron empfohlen ist [4].

Gestagene und Osteoporose

Osteopenie und Osteoporose resultieren aus dem lang anhaltenden Ungleichgewicht von Knochenabbau und Knochenaufbau. Die meisten progesteronabgeleiteten synthetischen Gestagene, wie MPA, bewirken über die nuklearen Progesteronrezeptoren und das Wnt/ β -Catenin-System eine Erhöhung der Osteoblastenzahl sowie der Knochenmatrixformation. Eine kombinierte MHT könnte mittels Doppelwirkung auf den Knochen, also antiresorptiv durch Östrogenwirkung und gleichzeitig knochenbauend durch Gestagenwirkung, von Vorteil sein gegenüber einer reinen Östrogengabe.

Eine Metaanalyse von mehr als 1000 Frauen, welche randomisiert wurden in alleinige Östrogentherapie versus kombinierte Östrogen/Gestagen-Therapie, dokumentierte eine signifikant höhere spinale Knochendichtezunahme bei letzterer Gruppe [37].

Ein Langzeit-Follow-up der WHI-Studie zeigte, dass die Verhütung von Hüftfrakturen nach Absetzen der Hormontherapie signifikant länger andauerte in der Gruppe der Frauen, welche zuvor eine kombinierte Östrogen/Gestagen-MHT eingenommen hatten, im Vergleich zur Gruppe mit alleiniger Östrogentherapie [38].

Somit lässt sich bei kombinierter Östrogen/Gestagen-Therapie ein synergistischer Effekt auf den Knochen erkennen, wahrscheinlich abhängig vom Gestagentyp und am besten belegt für MPA.

Gestagene und Kognition

Bei Frauen innert der ersten 6 Jahre nach Menopause sind die endogenen Progesteronspiegel positiv assoziiert mit verbalem Gedächtnis und globaler Kognition. Bei älteren Frauen scheint die Assoziation zu verschwinden. Beobachtungsstudien bei postmenopausalen Frauen unter MHT-Anwendung haben über einen möglichen schädlichen Effekt von Gestagenen auf die Kognition berichtet (am häufigsten wurde eine MPA-Einnahme genannt), aber diese Assoziation könnte durch andere Störfaktoren bedingt sein. Kleine, kurzzeitige klinische Studien zu Gestagenen zeigen keine bedeutsamen Negativeffekte auf die Kognition. Die Qualität der Evidenz ist zwar gering, aber insgesamt scheinen Gestagene keine klinisch wichtigen Effekte auf die kognitive Funktion von Frauen zu haben [39].

Auswahl des Gestagens

Geht es nun um die Verschreibung einer MHT mit einer Gestagenkomponente, gibt es also einiges zu beachten. Dies bedingt die Erhebung einer genauen Anamnese der Patientin inklusive ihrer Familienanamnese sowie die Abschätzung ihrer Risiken bezüglich eines Mamma- und Endometriumkarzinoms sowie ihres

thromboembolischen, kardiovaskulären, metabolischen und Osteoporoserisiko.

Danach können auch gewünschte Partialwirkungen in die Entscheidung für das geeignete Gestagen miteinbezogen werden: Bei Frauen mit Androgenisierungserscheinungen wie Akne, Haarausfall oder Hirsutismus bieten sich Gestagene vom antiandrogen Typ an, zum Beispiel Drospirenon. Bei einem Androgenmangelsyndrom, das sich etwa als Libidostörung äussern kann, wird eher ein Gestagen mit androgener Partialwirkung wie Norethisteronacetat oder Levonorgestrel eingesetzt, eine gute Wahl kann in dieser Situation auch Tibolon sein.

Gemäss der aktuell bestehenden Datenlage, der Aussage zahlreicher Meinungsführer, aktuellen Richtlinien und Menopausegesellschaften empfiehlt sich vorzugsweise mikronisiertes Progesteron oder Dydrogesteron als Gestagen für die kombinierte MHT, da die assoziierten kardiovaskulären, thromboembolischen und Mammakarzinomrisiken bei diesen beiden Wirkstoffen geringer sind als bei anderen Gestagenen [20, 21, 27].

Fazit für die Praxis

- **Mammakarzinom:** Eine kombinierte Östrogen/Gestagen-Therapie erhöht das Risiko. Östrogene mit mikronisiertem Progesteron (MP) und Dydrogesteron gehen wahrscheinlich mit einem niedrigeren Risiko für Brustkrebs als Östrogene in Kombination mit synthetischen Gestagenen einher.
- **Hinsichtlich des Endometriumkarzinomrisikos** ist die kontinuierlich-kombinierte MHT mit einer Anwendungsdauer unter 5 Jahren und unter Verwendung eines synthetischen Gestagens die sicherste Variante.
- **Bei Frauen mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Störungen von Glukose- und/oder Lipidstoffwechsel** sind aufgrund ihrer neutralen Effekte MP und Dydrogesteron die sichersten Optionen.
- **Thromboembolien:** Eine kombinierte Östrogen/Gestagen-Therapie erhöht das Risiko (nur bei oraler, nicht aber bei transdermaler Gabe). Unter Einnahme von MP und Dydrogesteron

scheint das Risiko vernachlässigbar zu sein.

- **Osteoporose:** Bei kombinierter Östrogen/Gestagen-Therapie lässt sich ein synergistischer Effekt auf den Knochen erkennen, wahrscheinlich abhängig vom Gestagentyp und am besten belegt für MPA.
- **Die MHT, einschliesslich der Wahl des Gestagens, sollte entsprechend dem Risikoprofil und den Behandlungszielen der Patientin individualisiert werden.**

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ursula Gobrecht-Keller

Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, Universitätsspital Basel
Basel, Schweiz
ursula.gobrecht@usb.ch

Funding. Open access funding provided by University of Basel

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. U. Gobrecht-Keller gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von der Autorin keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäss nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Cerdas PS, Rees M, Yang C, Pierroz DD (2016) Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 19(4):313–315. <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1196047>
2. Palacios S, Mejia A (2016) Progestogen safety and tolerance in hormonal replacement therapy. *Expert Opin Drug Saf* 15(11):1515–1525. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1223041>
3. Birkhäuser M (2006) Klinische Bedeutung von gestagenen Partialwirkungen. *J Gynäkol Endokrinol* 4(1):52–64. <https://doi.org/10.1007/s10304-006-0139-8>
4. Stevenson JC, Rozenberg S, Maffei S, Egarter C, Stute P, Römer T (2020) Progestogens as a component of menopausal hormone therapy: the right molecule makes the difference. In: *Drugs in context*, Bd. 9. Bioexcel Publishing LTD, <https://doi.org/10.7573/DIC.2020-10-1>
5. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W (2014) ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 29(3):400–412. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>
6. Fritz MA, Speroff L (2011) Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th edition, Section II, 759–760
7. Mittermeier T, Farrant C, Wise MR (2020) Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012658.pub2>
8. Suvanto-Luukkonen E, Sundström H, Penttinen J, Kaupila A (1998) Lipid effects of an intrauterine levonorgestrel device or oral vs. vaginal natural progesterone in post-menopausal women treated with percutaneous estradiol. *Arch Gynecol Obstet* 261(4):201–208. <https://doi.org/10.1007/s004040050222>
9. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-ARTS M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R (2008) The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 359(7):697–708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800743>
10. Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, Weaver DL, Buist DSM, Barlow WE, Cutter G, Geller BM, Yankaskas B, Taplin SH, Carney PA (2003) Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 21(23):4314–4321. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.05.151>
11. Collins JA, Blake JM, Crosignani PG (2005) Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update* 11(6):545–560. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi028>
12. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F (2007) Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9523-x>
13. Fournier A, Mesrine S, Dossus L, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N (2014) Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat* 145(2):535–543. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2934-6>

14. Murkes D, Conner P, Leifland K, Tani E, Beliard A, Lundström E, Söderqvist G (2011) Effects of percutaneous estradiol-oral progesterone versus oral conjugated equine estrogens-medroxyprogesterone acetate on breast cell proliferation and bcl-2 protein in healthy women. *Fertil Steril* 95(3):1188–1191. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.062>
15. Gompel A, Plu-Bureau G (2018) Progesterone, progestins and the breast in menopause treatment. *Climacteric* 21(4):326–332. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1476483>
16. Stute P, Wildt L, Neulen J (2018) The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. *Climacteric* 21(2):111–122. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421925>
17. Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH, Beckmann MW, Foidart J-M, Sismonti P, von Schoultz B, Vassilopoulou-Sellin R, El Galtá R, Van Lieshout E, Mol- Arts M, Planellas J, Kubista E (2012) Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res* 14(1):R13. <https://doi.org/10.1186/bcr3097>
18. Conz L, Mota BS, Bahamondes L, Dória M, Derchain S, Rieira R, Sarian LO (2020) Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 99(8):970–982. <https://doi.org/10.1111/aogs.13817>
19. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI (2015) Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007245.pub3>
20. Cobin RH, Goodman NF (2017) American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on menopause—2017 update. *Endocr Pract* 23(7):869–880. <https://doi.org/10.4158/EP171828.PS>
21. Baber RJ, Panay N, Fenton A (2016) 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 19(2):109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
22. Birkhäuser M, Bürki R, De Geyter C, Imthurn B, Schiessl K, Streuli I, Stute P, Wunder D (2015) Expertenbrief No 42 Kommission Aktuelle Empfehlungen zur Menopausalen Hormon-Therapie (MHT). SGGG Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
23. Jondet M, Maroni M, Yaneva H, Brin S, Peltier-Pujol F, Péliissier C (2002) Comparative endometrial histology in postmenopausal women with sequential hormone replacement therapy of estradiol and, either chlormadinone acetate or micronized progesterone. *Maturitas* 41(2):115–121. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(01\)00260-2](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(01)00260-2)
24. Péliissier C, Maroni M, Yaneva H, Brin S, Peltier-Pujol F, Jondet M (2001) Chlormadinone acetate versus micronized progesterone in the sequential combined hormone replacement therapy of the menopause. *Maturitas* 40(1):85–94. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(01\)00170-0](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(01)00170-0)
25. Judd HL (1996) Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *JAMA* 275(5):370. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03530290040035>
26. Stute P, Neulen J, Wildt L (2016) The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric* 19(4):316–328. <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1187123>
27. Stute P (2020) Die S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ – eine Zusammenfassung. *J Gynäkol Endokrinol* 23(4):150–155. <https://doi.org/10.1007/s41975-020-00167-8>
28. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA (2017) Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications. *Endocr Rev* 38(3):173–188. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1146>
29. Crook D, Godsland IF, Hull J, Stevenson JC (1997) Hormone replacement therapy with dydrogesterone and 17beta-oestradiol: effects on serum lipoproteins and glucose tolerance during 24 month follow up. *Int J Obstet Gynaecol* 104(3):298–304. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11457.x>
30. de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, Simon N, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Balkau B, Clavel-Chapelon F (2009) Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 52(10):2092–2100. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1456-y>
31. Anagnostis P, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, Erkkola R, Goulis DG, Hirschberg AL, Kiesel L, Lopes P, Pines A, van Trotsenburg M, Lambrinoudaki I, Rees M (2020) Menopause symptom management in women with dyslipidemia: an EMAS clinical guide. *Maturitas* 135:82–88. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.03.007>
32. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ (2006) Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 15(1):35–44. <https://doi.org/10.1089/jwh.2006.15.35>
33. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, Oger E, Singh-Manoux A, Tubert-Bitter P, Elbaz A, Scarabin P-Y (2016) Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke. *Stroke* 47(7):1734–1741. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013052>
34. Løkkegaard E, Nielsen LH, Keiding N (2017) Risk of stroke with various types of menopausal hormone therapies. *Stroke* 48(8):2266–2269. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017132>
35. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK (2012) Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 10(11):2277–2286. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x>
36. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J (2019) Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4810>
37. Prior JC, Seifert-Klauss VR, Giustini D, Adachi JD, Kalyan S, Goshtasebi A (2017) Estrogen-progestin therapy causes a greater increase in spinal bone mineral density than estrogen therapy—a systematic review and meta-analysis of controlled trials with direct randomization. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 17(3):146–154
38. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Wallace RB (2013) Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the women's health initiative randomized trials. *JAMA* 310(13):1353. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278040>
39. Henderson VW (2018) Progesterone and human cognition. *Climacteric* 21(4):333–340. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1476484>
40. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, Rodabough RJ, McTiernan A, Margolis KL, Aggerwal A, Curb JD, Hendrix SL, Hubbell FA, Khandekar J, Lane DS, Lasser N, Lopez AM, Potter J, Ritenbaugh C (2006) Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 55(2):103–115. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.05.004>
41. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J (2020) Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3873>
42. Yang Z, Hu Y, Zhang J, Xu L, Zeng R, Kang D (2017) Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 33(2):87–92. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1248932>
43. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P, Hermann AP, Gram J, Hansen TB, Abrahamsen B, Ebbesen EN, Stigren L, Jensen LB, Brot C, Hansen B, Tofteng CL, Eiken P, Kolthoff N (2000) Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women—results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 36(3):181–193. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(00\)00158-4](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(00)00158-4)
44. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, Marata AM, Magrini N, D'Amico R, Bassi C, Maestri E (2016) Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008536.pub3>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.