

Sriprasert I et al.

Use of oral estradiol plus vaginal progesterone in healthy postmenopausal women.

Maturitas 2021;154:13-19:

HINTERGRUND

Wird zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden eine Hormonersatztherapie (HRT) eingesetzt, dann sollen Frauen mit Uterus zum Endometriumsschutz eine kombinierte Östrogen-Gestagen-HRT erhalten [1]. Mikronisiertes Progesteron ist in dieser Indikation nur in der oralen Form zugelassen. Dennoch wird mikronisiertes Progesteron im off-label-use auch häufig vaginal eingesetzt. Die Frage ist, inwiefern durch die vaginale Anwendung weiterhin der Endometriumsschutz gewährleistet ist. Bisherige kleine Studien haben heterogene Ergebnisse geliefert [2]. Die Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) ist die bisher grösste und längste randomisiert-kontrollierte Studie (RCT) mit vaginalem mikronisiertem Progesteron.

ZUSAMMENFASSUNG

ELITE ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte RCT, in der 643 postmenopausale gesunde Frauen über einen medianen Zeitraum von 4.8 Jahren entweder niedrig-dosiertes orales Estradiol (1 mg/Tag) oder Placebo erhielten. Für den Endometriumsschutz wurde vaginales mikronisiertes Progesteron (4% Gel = 45 mg/Tag) an jeweils 10 Tagen pro Zyklus appliziert. Endometriumbiopsien wurden bei entsprechender Indikation durchgeführt, d.h. bei einer sonografischen Endometriumsdicke >5 mm oder bei postmenopausalen Blutungen. In der vorliegenden post-hoc Analyse wurden u.a. die jährlich durchgeführten Sonografien der Endometriumsdicke und die Pathologie der Endometriumbiopsie bei Frauen mit HRT (n=262) bzw. Placebo (n=264) analysiert. Das mittlere Alter der Frauen (ca. 60 Jahre) und die mittlere Zeit seit der Menopause (ca. 9.5 Jahre) waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die mediane sonografische Endometriumsdicke betrug bei Baseline 1.7 mm (HRT) bzw. 1.5 mm (Placebo). Während des Follow-ups nahm die sonografische Endometriumsdicke in der HRT-Gruppe zu und war in der Intention-To-Treat (ITT) Analyse 1.86 mm (95% KI 1.72-2.05) höher als in der Placebo-Gruppe (Per Protocol (PP) Analyse: 1.97 mm (95% KI 1.80-2.18)), wobei die Therapiedauer keinen signifikanten Einfluss hatte. In der HRT-Gruppe (44.9%) hatten signifikant mehr Frauen als in der Placebo-Gruppe (14.7%) mindestens einmal eine sonografische Endometriumsdicke >5 mm. Bei 37.6% der Studienteilnehmerinnen wurde mindestens einmal während der Studie eine Endometriumbiopsie durchgeführt, wobei Frauen in der HRT-Gruppe signifikant häufiger als in der Placebo-Gruppe betroffen waren. In der HRT-Gruppe hatten 12.7% ein malignes oder hyperplastisches Endometrium, in der Placebo-Gruppe 3.1%. Die allgemeine Malignominzidenz zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied. In der Placebo-Gruppe wurden zwei und in der HRT-Gruppe ein Endometriumkarzinom diagnostiziert. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine 10-tägige vaginale Gabe von mikronisiertem Progesteron à 45 mg/Tag nicht ausreicht, um die Wirkung von oralem E2 1 mg/Tag auf das Endometrium vollständig zu neutralisieren.

KOMMENTAR

Die ELITE Studie zeigt klar, dass die 10-tägige sequentielle vaginale Gabe von mikronisiertem Progesteron à 45 mg/Tag im Rahmen einer kombinierten HRT keinen ausreichenden Endometriumsschutz bietet. Das aktuelle Positionspapier der British Menopause Society empfiehlt daher, bei einer kombinierten HRT die vaginale Dosis von mikronisiertem Progesteron die der oralen anzupassen [3]. Je nach gewählter Östrogendosis variiert die empfohlene Dosis von mikronisiertem Progesteron: sequentiell (12-14 Tage/Monat) 200-300 mg/Tag bzw. kontinuierlich 100-200 mg/Tag [4].

REFERENZEN

- [1] Inwald, E.C., et al.
Perimenopause and Postmenopause - Diagnosis and Interventions. Guideline of the DGGG and OEGGG (S3-Level, AWMF Registry Number 015-062, September 2020).
Geburtshilfe Frauenheilkd, 2021. 81(6): p. 612-636.
- [2] Stute, P., J. Neulen, and L. Wildt
The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review.
Climacteric, 2016. 19(4): p. 316-328.
- [3] Hamoda, H. and B.m.a.
Council British Menopause Society tools for clinicians: Progestogens and endometrial protection.
Post Reprod Health, 2022. 28(1): p. 40-46.
- [4] Hipolito Rodrigues, M.A. and A. Gompel
Micronized progesterone, progestins, and menopause hormone therapy.
Women Health, 2021. 61(1): p. 3-14.

HERAUSGEBER

Deutsche Menopause Gesellschaft e.V.
Präsidentin: Dr. Katrin Schaudig

REDAKTION

Prof. Dr. Petra Stute
Leitende Ärztin Gyn. Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin, Inselspital Bern

GESCHÄFTSSTELLE

Anne Becker, 35041 Marburg
E-mail: Info-DMG@email.de
www.menopause-gesellschaft.de