

Natürliches mikronisiertes Progesteron

Kompodium

Indikationen und Dosierungen

Inhalt

Einleitung	4
Übersicht über die empfohlenen Dosierungen von mikronisiertem Progesteron	5
Hormonsubstitution während und nach der Menopause	6
Lutealinsuffizienz	9
Drohender Abort / Prävention habitueller Aborte	11
Prävention einer Frühgeburt und drohende Frühgeburt (vorzeitige Wehen)	13
Unterstützung der Lutealphase bei stimulierten IVF-Zyklen nach Agonisten- oder Antagonisteneinsatz	16
Prämenopausale Zyklusstörungen und sekundäre Amenorrhoe	19

Einleitung

Seitdem reines humanidentisches Progesteron z. B. aus der Yams-Wurzel hergestellt werden kann, findet natürliches mikronisiertes Progesteron, vor allem in der Frauenheilkunde, immer breitere Anwendung.

Mit der Verwendung des natürlichen Progesterons können die physiologischen vorteilhaften Eigenschaften dieses körpereigenen Hormons mit seinen **vielfältigen positiven Wirkungen** genutzt werden. Diese sind u. a.

- Hemmung einer durch Estrogene bedingten Proliferation des Endometriums
- Hemmung der Proliferation des Epithels der Brust
- kein erhöhtes Brustkrebsrisiko in Verbindung mit transdermalemem Estradiol (bei Anwendung über bis zu 5 Jahre)
- stimmungsausgleichende, antidepressive Wirkung
- schlafverbessernde Wirkung
- kein Einfluss auf den Glukosestoffwechsel
- keine Beeinflussung des Fettstoffwechsels
- kein Einfluss auf das Gerinnungssystem
- geeignet zur Lutealphasenunterstützung und Verhinderung der Frühgeburtlichkeit

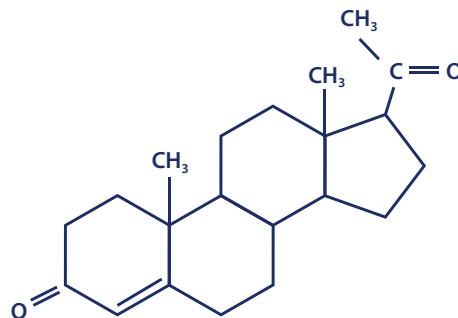


Abb. 1: Strukturformel Progesteron

Wesentliche physiologische Eigenschaften des natürlichen Progesterons fehlen den synthetischen Gestagenen. Pharmakodynamik und Wirkungsspektrum unterscheiden sich deutlich.

Hauptanwendungsgebiete von natürlichem mikronisiertem Progesteron sind die **Hormonersatztherapie** und die **Kinderwunschbehandlung**.

Mikronisiertes Progesteron ist in den meisten Ländern als Fertigarzneimittel zugelassen und erhältlich. Doch unterscheidet sich in den verschiedenen Ländern teilweise der Umfang der zugelassenen Anwendungsgebiete.

Übersicht über die empfohlenen Dosierungen von mikronisiertem Progesteron

	Orale Verabreichung	Vaginale Verabreichung
1. Hormonsubstitution während und nach der Menopause		
Zyklisch (sequentiell)	200 – 300 mg (Tag 15 bis Tag 28) 12 – 14 Tage/Monat	Im Fall von Schläfrigkeit oder Schwindel gleiche Dosierung wie bei oraler Applikation
Kontinuierlich	100 mg	
2. Lutealinsuffizienz		
<ul style="list-style-type: none"> prämenstruelles Syndrom unregelmäßiger Menstruationszyklus benigne Mastopathie prämenopausaler Progesteronmangel 	200 mg beim Zubettgehen, oder 300 mg/Tag (100 mg morgens, 200 mg beim Zubettgehen), über 10 Tage pro Zyklus (Tag 17 bis Tag 26)* <small>* Menses kann durch Verlängerung der Behandlung um 10 Tage verschoben werden.</small>	Im Fall von Schläfrigkeit oder Schwindel gleiche Dosierung wie bei oraler Applikation
3. Drohender Abort / Prävention habitueller Aborte		
		200 – 400 mg/Tag verteilt auf zwei Dosen bis zu SSW 12 <small>(800 mg werden in der PROMISE-Studie verabreicht, Data on file)</small>
4. Prävention einer Frühgeburt und drohende Frühgeburt (vorzeitige Wehen)		
Prävention der Frühgeburt		200 mg/Tag von 22. / 24. SSW bis 34. SSW
Akute Phase	400 mg alle 6 – 8 Stunden Im Fall von Schläfrigkeit oder Schwindel Dosisreduktion	400 mg/Tag
Erhaltungsdosierung	200 mg/Tag bis zu SSW 36	200 – 400 mg/Tag bis SSW 36
5. Unterstützung der Lutealphase bei stimulierten IVF-Zyklen nach Agonisten- oder Antagonisteneinsatz		
Empfohlene Dosierung bei IVF-Zyklen nach Standardstimulation (Agonisten oder Antagonisten)		400 – 600 mg/Tag aufgeteilt auf 2 oder 3 Verabreichungen/Tag beginnend mit der HCG-Injektion bis zu SSW 12 <small>(optimale Dauer ist noch zu bestimmen)</small>
6. Prämenopausale Zyklusstörungen und sekundäre Amenorrhoe		
	200 – 400 mg/Tag beim Zubettgehen <small>(400 mg: Dosierung gemäß Zulassung FDA, USA)</small>	

Hormonsubstitution während und nach der Menopause

Dosierung:

Oral (oder vaginal im Fall von Benommenheit und Schwindel)

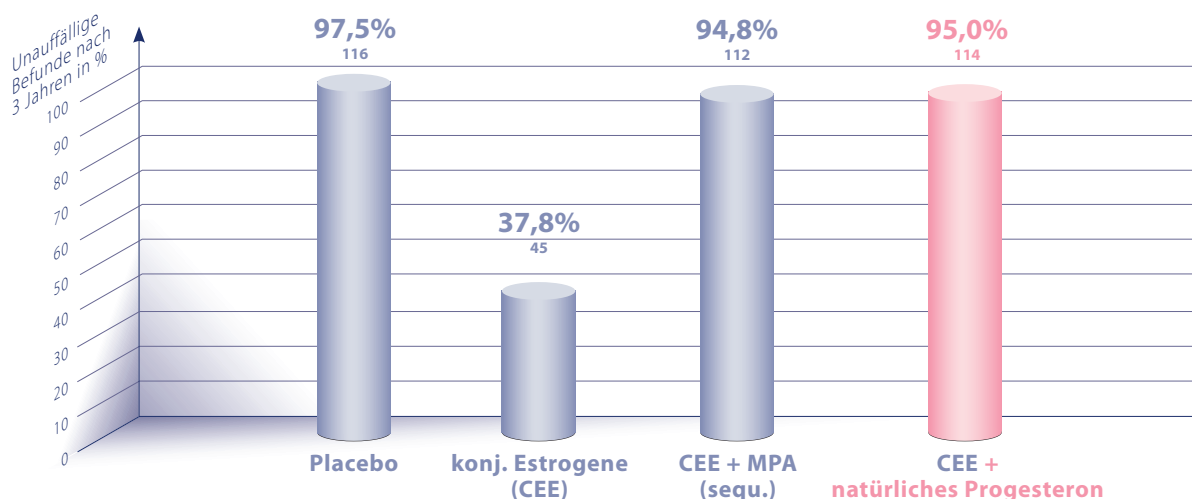
- **Zyklisch** (sequentiell): 200 mg (von Tag 15 bis Tag 28), 12 – 14 Tage/Monat

- **Kontinuierlich**: 100 mg – 200 mg/Tag

Natürliches mikronisiertes Progesteron wird zur Ergänzung einer Estrogenbehandlung bei Beschwerden in und nach den Wechseljahren bzw. nach operativer Entfernung der Eierstöcke angewendet. Die Hormonersatztherapie (HRT) ist ein wesentliches Einsatzgebiet von Progesteron und synthetischen Gestagenen.

Bei nicht hysterektomierten Frauen kann eine Estrogen-Monotherapie, auch in niedriger Dosierung¹, zur Entwicklung von Endometriumhyperplasie und Endometriumkarzinomen führen^{2,3,4}. Durch die zusätzliche Anwendung eines Gestagens können Endometriumhyperplasien zuverlässig verhindert werden^{5,6}, und die Risikoerhöhung für Endometriumkarzinome durch Estrogene kann dadurch verringert werden^{3,4,7,8,9}. Dies gilt insbesondere, wenn die Dauer der Gestagenanwendung mindestens 10 Tage je Zyklus beträgt^{10,11,12,13} oder kontinuierlich erfolgt^{8,14,15}.

Belegte Endometriumsicherheit von mikronisiertem natürlichem Progesteron



Anteil der Frauen ohne auffällige Endometriumbeefunde unter Placebo, CEE, CEE+MPA (sequenziell) und CEE+mikronisiertem Progesteron (nach The Writing Group for the PEPI Trial 1996).⁵
Dosierungen und Anwendungsintervalle: CEE kontinuierlich 0,625 mg/Tag; MPA 10 mg/Tag an 12 Tagen eines 28-Tage-Anwendungszyklus; mikronisiertes Progesteron 200 mg/Tag an 12 Tagen eines 28-Tage-Anwendungszyklus.

Abb 2: Anteil von Frauen ohne auffällige Endometriumsbefunde in der PEPI-Studie

In der PEPI-Studie, einer dreijährigen, prospektiven Placebo-kontrollierten Multicenterstudie mit 875 nicht-hysterektomierten postmenopausalen Frauen war mikronisiertes Progesteron in Bezug auf den Schutz des Endometriums vor hyperplastischen Veränderungen im Zusammenhang mit der Estrogentherapie ebenso wirksam wie MPA (Abb. 2)⁵.

Gebräuchliche Kombinationsschemata von mikronisiertem Progesteron / Estrogen

Estrogensubstitution Endometriumschutz	Estrogen <i>individuell</i> Mikronisiertes Progesteron 200mg/Tag
Estrogensubstitution Endometriumschutz	Estrogen <i>individuell</i> Mikronisiertes Progesteron 200mg/Tag
Estrogensubstitution Endometriumschutz Amenorrhoe	Estrogen <i>individuell</i> Mikronisiertes Progesteron 100 ¹⁶ – 200mg/Tag

Kein erhöhtes Brustkrebsrisiko mit mikronisiertem Progesteron und transdermal verabreichtem Estradiol

Bei dem in den letzten Jahren berichteten erhöhten Risiko für Mammakarzinome unter einer HRT sind sowohl Estrogene als auch Gestagene involviert. Dabei scheint bei den Gestagenen ein Unterschied zwischen natürlichen und synthetischen Substanzen zu bestehen¹⁷.

In einer Auswertung der E3N-EPIC Kohortenstudie zeigte sich bei einer Behandlung mit natürlichem mikronisiertem Progesteron in Kombination mit vor allem transdermaleme Estradiol über eine Dauer von bis zu 5 Jahren kein erhöhtes Brustkrebsrisiko (Abb. 3)¹⁸.

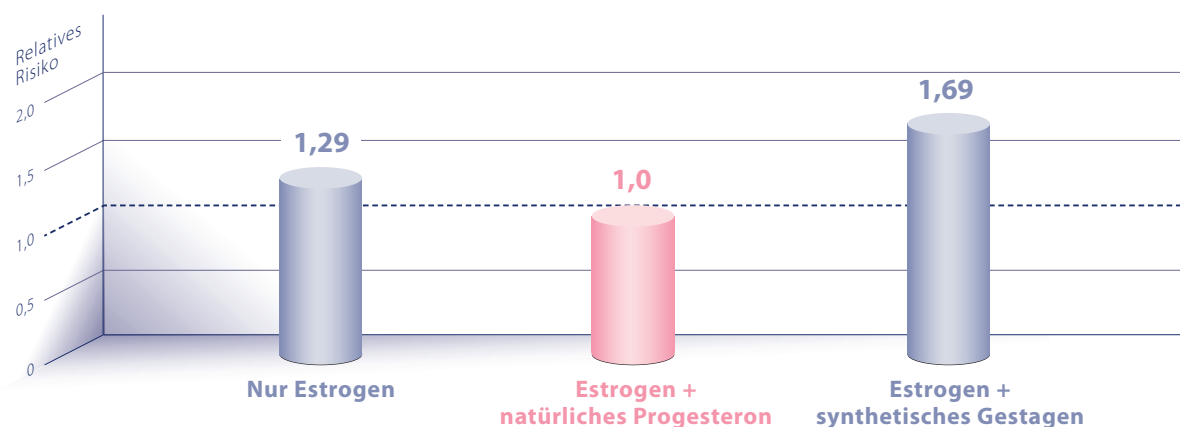


Abb. 3: Brustkrebsrisiko in der E3N-EPIC Kohorte bezogen auf unterschiedliche Arten der HRT-Anwendung

Nach Fournier et al. 2008¹⁸

- 1 Cushing KL, Weiss NS, Voigt LF: Risk of endometrial cancer in relation to use of low-dose, unopposed estrogens. *Obstet Gynecol* 1998; 91:35-9.
- 2 Ziel HK, Finkle WD: Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogen. *N Engl J Med* 1975; 293:1167-70.
- 3 Beral V, Banks E, Reeves G et al.: Use of HRT and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol Biostat* 1999; 4:191-210.

- 4 Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K et al.: Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85:304-13.
- 5 Writing Group for the PEPI Trial: Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology on postmenopausal women. *JAMA*. 1996; 275:370-5.
- 6 Whitehead MI: The effects of oestrogens and progestogens on the postmenopausal endometrium. *Maturitas* 1978; 1:87-98.
- 7 Persson I, Adami HO, Bergkvist L: Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens. Results of a prospective study. *Br Med J* 1989; 298:147-51.
- 8 Van Gorp T, Neven P: Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature. *Maturitas* 2004; 42:93-104.
- 9 Million Women Study Collaborators: Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365:1543-51.
- 10 Voigt LF, Weiss NS, Chu J et al.: Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991; 338:274-7.
- 11 Beresford SAA, Weiss NS, Voigt LF et al.: Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349:458-61
- 12 Pike MC, Peters RK, Cozen W et al.: Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1110-6.
- 13 Shapiro JA, Weiss NS, Beresford SAA et al.: Menopausal hormone use and endometrial cancer, by tumor grade and invasion. *Epidemiology* 1998; 9:99-101.
- 14 Wells M, Sturdee DW, Barlow DH, et al.: Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study. *Br Med J* 2002; 325:239-43.
- 15 Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM et al.: Effects of estrogen plus progestin on gynaecologic cancers and associated diagnostic procedures. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1739-48.
- 16 Gillet JY, Andre G, Faguer B, et al.: Induction of amenorrhea during hormone replacement therapy: optimal micronized progesterone dose. A multicenter study. *Maturitas*. 1994; 19(2):103-15.
- 17 Mueck AO: Hormontherapie – spezielle Optionen zur Risikoreduktion nutzen. Zusammenfassung Intensivkurs Gynäkologische Endokrinologie. Dr. Kade/Besins Pharma GmbH, Berlin 2010.
- 18 Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F: Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107:103-111.

Lutealinsuffizienz

- prämenstruelles Syndrom
- unregelmäßiger Menstruationszyklus
- benigne Mastopathie
- prämenopausaler Progesteronmangel

Dosierung:

Oral: 200 mg beim Zubettgehen oder 300 mg/Tag (100 mg morgens, 200 mg beim Zubettgehen), über 10 Tage pro Zyklus von Tag 17 bis Tag 26

Der zeitliche Zusammenhang des **prämenstruellen Syndromes (PMS)** mit der lutealen Phase deutet auf einen **relativen Progesteronmangel** im Sinne einer Corpus-luteum-Insuffizienz hin¹.

Die wichtigsten **körperlichen Symptome** einer Corpus-luteum-Insuffizienz sind

- Ödeme
- Gewichtszunahme
- Hautveränderungen
- Müdigkeit und Magen-Darm-Beschwerden

Als wichtigste **psychische Symptome** gelten

- Stimmungsschwankungen
- Antriebslosigkeit oder Hyperaktivität
- Konzentrationsstörungen
- Depressionen mit/ohne manische Phasen
- Angstzustände

Natürliches mikronisiertes Progesteron hat sich in verschiedenen Untersuchungen als wirksam in der Behandlung von Stimmungsschwankungen sowie Symptomen der Lutealinsuffizienz erwiesen^{2,3,4,5,6,7,8}.

Für die günstigen Wirkungen von Progesteron ist möglicherweise der wesentliche Metabolit des Progesterons, das Allopregnanolon mit seiner Neurosteroidwirkung, verantwortlich.

Es kann im Zentralnervensystem – vermittelt durch den GABA_A-Benzodiazepin-Rezeptorkomplex – angstlösende Wirksamkeit entfalten^{9,10}.

- 1 Munday M: Hormone levels in severe premenstrual tension. *Curr med Res Opin* 1977; 4(Suppl 4):16-22.
- 2 Dennerstein L, Spencer-Gardner C, Gotts G et al.: Progesterone and the premenstrual syndrome: a double-blind trial. *Br med J* 1985; 290:1617-21.
- 3 De Lignieres B, Vincens M: Differential effects of exogenous oestradiol and progesterone on mood in postmenopausal women: individual dose/effect relationship. *Maturitas* 1982; 4:67-72.
- 4 Montplaisir J, Lorrain J, Denesle R et al.: Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy. *Menopause* 2001; 8:10-6.
- 5 Dalton K: *Premenstrual syndrome and progesterone therapy*. London: Heinemann, 1977.
- 6 Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ et al.: A double-blind trial of oral progesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA* 1995; 274:51-7.
- 7 Vanselow W, Dennerstein L, Greenwood KM et al.: Effect of progesterone and its 5 α and 5 β -metabolites on symptoms of premenstrual syndrome according to route of administration. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1996; 17:29-38.
- 8 Wyatt K, Dimmock P, Jones P et al.: Efficiency of progestogen in management of premenstrual syndrome: systematic review. *Br Med J* 2001; 323:1-8.
- 9 Majewska MD: Neurosteroids. Endogenous bimodal modulators of the GABA_A receptor. Mechanism of action and physiological significance. *Progr Neurobiol* 1992; 38:379-
- 10 Berga SL: Understanding premenstrual syndrome. *Lancet* 1998; 351:465-6.

Drohender Abort / Prävention habituellder Aborte

Dosierung:

- **Vaginal (bevorzugt):** 200 mg – 400 mg/Tag verteilt auf zwei Dosen bis zu SSW 12
- **Oral:** 200/Tag bis zu SSW 36

Mikronisiertes Progesteron wird bei drohendem Frühabort^{1,2} und zur Prävention bei habitueller Abortneigung angewendet.

- Ein **drohender Abort** besteht bei einer vaginalen Blutung bei bestätigter Schwangerschaft³.
- Eine **habituelle Abortneigung** wird definiert durch Spontanabbruch in drei und mehr aufeinanderfolgenden Schwangerschaften^{4,5}.

Pathophysiologie

Genetische Defekte des Fetus, vorbestehende Erkrankungen, höheres Alter, Rauchen oder uterine Missbildungen der Mutter, Immundefekte oder Infektionen können für Schwangerschaftsverluste verantwortlich sein.

In 50 % der Fälle ist jedoch der genaue pathophysiologische Mechanismus unbekannt.

Variable	N	Odds Ratio	CI	p-Wert
Frühes Gestationsalter (Wochen): 4 – 7	864	3,83	2,13 – 6,91	0,0001
Alter (Jahre) > 33	862	1,76	1,00 – 3,09	0,051
BMI (kg/m ²) ≤ 20	837	2,33	1,30 – 4,19	0,005
Progesteron-Plasma-Konzentration (ng/ml) ≤ 12	862	2,24	1,26 – 4,00	0,006

CI = 95 % Konfidenzintervall

Tabelle 1: Risikofaktoren für Spontanaborte (nach Arck 2008⁶)

Wirkungen von Progesteron

- Progesteron beeinflusst die Uteruskontraktilität. Zudem hat Progesteron eine anxiolytische Wirkung, die bei maternalen Stresssituationen vorteilhaft sein kann.
- Progesteron unterhält die Dezidualisation⁶ und die Throphoblasten-Invasion^{7,8}.
- Progesteron fördert die maternale Immuntoleranz gegenüber dem fetalen Semi-Allograft⁶.

Die Anwendung von Progesteron ist eine Behandlungsmöglichkeit bei drohendem Abort und habitueller Abortneigung^{9,10}.

- 1 Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G: Threatened miscarriage: evaluation and management. *BMJ* 2004; 329:152-5.
- 2 Wahabi HA, Abed Althagafi NF, Elawad M: Progestogen for treating threatened miscarriage, *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3:CD005943.
- 3 Griebel CP, Halvorsen J, Golemon TB et al.: Management of spontaneous abortion. *Am Fam Physican* 2005; 72:1243-1250.
- 4 Pandey MK, Rani R, Agrawal S: An update in recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272:95-108.
- 5 Branch DW, Gibson M, Silver RM: Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 363(18):1740-7.
- 6 Arck P: Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online* 2008; 17:101-113.
- 7 Lovely LP, Fazleabas AT, Fritz MA et al.: Prevention of endometrial apoptosis: randomized prospective comparison of human chorionic gonadotropin versus progesterone treatment in the luteal phase. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2351-2356.
- 8 Liu J, Matsuo H, Laoag-Fernandez JB et al.: The effects of progesterone on apoptosis in the human trophoblast-derived HTR-8/SV neocells. *Mol Hum Reprod* 2007; 13:869-874.
- 9 Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Al Zeidan RA: *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Dec 7;(12):CD005943.
- 10 Von Wolff M, Strowitzki T: Habituelle Aborte - ein multifaktorielles Krankheitsbild. *Gynäkol Endokrinol* 2005; 3:7-17.

Prävention einer Frühgeburt und drohende Frühgeburt (vorzeitige Wehen)

Dosierung:

- Akute Phase: **Oral:** 400 mg alle 6 – 8 Stunden (bei Benommenheit oder Schwindel Dosisreduktion)
- Erhaltungsdosierung: **Vaginal:** 400 mg/Tag bis zu SSW 36
- Prävention: **Vaginal:** 200 mg/Tag von SSW 22 / 24 bis zu SSW 34⁺

⁺ verwendete Dosierung in der FONSECA-Studie¹

Als Frühgeburt wird jede Geburt vor der abgeschlossenen SSW 37 oder 259 Tage post nidationem bezeichnet². Frühgeburtlichkeit ist ein erhebliches Gesundheitsproblem der heutigen Zeit, das in westlichen Ländern weiter zunimmt².

In Deutschland beträgt die Rate von Frühgeburten etwa 6 %³.

Pathophysiologie

Die Frühgeburt ist ein pathophysiologisch heterogenes Syndrom. Als Risikofaktoren gelten unter anderem Frühgeburten in der Anamnese, verkürzte Zervix sowie Mehrlingschwangerschaften.

Wirkungsmechanismus von Progesteron

Als Rationale des Progesteron-Effektes in der fortgeschrittenen Schwangerschaft gelten die **Relaxation der uterinen Muskulatur**^{4,5} bzw. eine **Hemmung der Zervix-Reifung**^{6,7}. Darüber hinaus inhibiert Progesteron die entzündlichen Reaktionen die mit Frühgeburt assoziiert sind⁸.

In der Studie der Fetal Medicine Foundation zur Progesteronanwendung bei Schwangeren mit verkürzter Zervix¹ verminderte die vaginale Behandlung mit 200 mg Progesteron im Vergleich zu Placebo das Risiko einer spontanen Frühgeburt vor der 34. Schwangerschaftswoche signifikant um 44 % (19,2 % vs. 34,4 %; RR 0,56; 95 % KI 0,32 – 0,91; p = 0,02)¹.

Studie	Design	Dosierung	Patienten	Patientenzahl	Frühgeburt < SSW 34	Frühgeburt < SSW 37	Frühgeborenenstatus Signifikanzniveau		
Frühgeburtsprävention					Placebo PL	mikron. P. P4	Placebo PL	mikron. P. P4	mikron. P.
Da Fonseca et al. 2003⁹	RCT mit Placebo	Vaginal 100 mg/Tag SSW 24 bis SSW 34	Hochrisiko Einlingschwangerschaft	142	18,6 % (13/70)	2,8 % (2/72) p = 0,002	28,5 % (20/70)	13,8 % (10/72) p = 0,03	Höheres Gestationsalter bei Geburt, p = 0,029
Da Fonseca et al. 2007¹	RCT mit Placebo	Vaginal 200 mg/Tag SSW 24 bis SSW 34	Verkürzte Zervix	250	34,4 % (45/125)	19,2 % (26/125) p = 0,02	*	*	Frühgeborenenstatus NS
Rai et al. 2009¹⁰	RCT mit Placebo	Oral 2x100 mg/Tag SSW 18 – 28 bis SSW 34	Frühgeburt in der Anamnese Einlingschwangerschaft	148	50,0 % (37/74)	29,7 % (22/74) p = 0,001	59,5 % (29/74)	39,2 % (44/74) p = 0,002	Verbessert Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, NIPS Aufenthalt, Apgar scores nach 1 und 10 Min., p < 0,001
Majhi et al. 2009¹¹	RCT mit Placebo	Vaginal 100 mg/Tag SSW 20 – 24 bis SSW 34	Frühgeburt in der Anamnese Einlingschwangerschaft	100	6 % (3/50)	4 % (2/50) p = 0,64 (NS)	38 % (19/50)	12,0 % (6/50) p = 0,0027	Höheres Geburtsgewicht, p = 0,016
Cetingoz et al. 2009¹²	RCT mit Placebo	Vaginal 100 mg/Tag SSW 24 bis SSW 34	Hochrisiko	150	24,3 % (17/70)	8,8 % (7/80) p = 0,010	57,2 % (40/70)	40 % (32/80) p = 0,036	Weniger NIPS-Einweisungen (mindestens eine), p = 0,004
Gesamt				790	29,56 % (115/389)	14,71 % (59/401)	40,91 % (108/264)	33,33 % (92/276)	

NS = nicht signifikant; RCT = Randomisierte kontrollierte klinische Studie; NIPS = Neugeborenen-Intensivstation; PL = Placebo; P4 = mikronisiertes Progesteron, * Nicht zutreffend

Tabelle 2: Übersicht über die wichtigsten randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit mikronisiertem Progesteron zu Frühgeburtsprävention^{8,9,10,11,12}

Zahlreiche Meta-Analysen und Übersichtsartikel konnten den günstigen Einfluss von Progesteron bei der Prävention von Frühgeburten bei Hoch-Risiko-Schwangerschaften zeigen^{13,14,15,16,17}.

Progesteron ist bei Frauen mit einer **Frühgeburt in der Anamnese** und bei Frauen mit **verkürzter Zervix** wirksam zur Frühgeburtsprävention^{18,19}.

- Da Fonseca EB, Celik E, Parra M et al.: Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med 2007; 357:462-9
- Muglia LJ, Katz M: The enigma of spontaneous preterm birth. N Engl J Med 2010; 362:529-35.
- Stauber M, Weyerstahl T: Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme, 2005.
- Perusquia M: Nongenomic action of steroids in myometrial contractility. Endocrine. 2001; 15:63-72.
- Greene MF: Progesterone and preterm delivery – Deja vu all over again. NEJM 2003; 348:2453-5.
- Chwalisz K, Garfield RE: Regulation of the uterus and cervix during pregnancy and labor. Role of progesterone and nitric oxide. Ann N Y Acad Sci. 1997; 828:238-53.
- Xu H, Gonzales JM, Ofori E et al.: Preventing cervical ripening: the primary mechanism by which progestational agents prevent preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2008; 198:314.e1-8.
- Peltier MR: Immunology of term and preterm labor. Reprod Biol Endocrinol 2003; 1:122.
- Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH et al.: Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:419-24.
- Rai P, Rajaram S, Goel N et al.: Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. Int J Gynaecol Obstet 2009; 104:40-3.
- Majhi P, Bagga R, Kalra J et al.: Intravaginal use of natural micronized progesterone to prevent pre-term birth: a randomized trial in India. J Obstet Gynaecol 2009; 29:493-8.
- Cetingoz E, Cam C, Sakalli M et al.: Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. Arch Gynecol Obstet 2010; 22; epub ahead of print.

- 13 Rossi AC, D'Addario V: Progesterone for prevention of preterm delivery: A meta-analysis after the dust has settled. *Anatol J Obstet Gynecol* 2009; 2:1.
- 14 Tita AT, Rouse DJ: Progesterone for preterm birth prevention: An evolving intervention. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:219-24.
- 15 ACOG- Opinion number 419: Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol* 2008; 112:963-5.
- 16 Farine D, Mundle WR, Dodd J et al.: The use of progesterone for prevention of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30:67-77.
- 17 Rode L, Langhoff-Roos J, Andersson C et al.: Systematic review of progesterone for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:1180-9.
- 18 Da Fonseca EB, Damião R, Nicholaides K: Prevention of preterm birth based on short cervix: progesterone. *Semin Perinatol* 2009; 33:334-7.
- 19 Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A et al.: Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(2):124.e1-19. Epub 2011 Dec 11.

Unterstützung der Lutealphase bei stimulierten IVF-Zyklen nach Agonisten- oder Antagonisteneinsatz

Dosierung:

Vaginal: 400 – 600 mg/Tag aufgeteilt auf 3 Verabreichungen/Tag ab HCG Injektion bis zur SSW 12

In stimulierten Zyklen kommt es im Rahmen einer In-vitro-Fertilisation (IVF) in der **mittleren Lutealphase** zu einem rapiden **Abfall von Progesteron**. Dieser ist mit einer sehr geringen Implantations- und Schwangerschaftsrate verbunden¹.

Dafür wurde der **Einsatz von GnRH-Agonisten** verantwortlich gemacht, der andererseits durch Vermeidung vorzeitiger LH-Anstiege zu einer wesentlichen Verbesserung der IVF mit Reduktion der Rate an Zyklusabbrüchen und mit einer signifikanten Verbesserung der Schwangerschaftsraten nach Embryotransfer (ET) einherging².

Auch nach dem Einsatz von GnRH-Antagonisten und der Erholung der Gonadotropinspiegel wurden im Rahmen der IVF weiterhin **stark verminderte LH-Spiegel** gefunden, die auf eine defekte luteale Phase deuteten.

- Ein **Lutealphasendefekt** im Rahmen einer Infertilitätsbehandlung oder assistierten Reproduktion mit multifollikulärer Stimulation gilt als gesichert³.
- Es besteht weitgehender Konsens hinsichtlich der Notwendigkeit der hormonellen **Unterstützung der Lutealphase**^{4,5,6,7}.

Anforderungen an die Prophylaxe bzw. Behandlung des Lutealphasendefektes:

- potente Gestagenwirkung am Endometrium
 - komplette sekretorische Transformation
 - zeitgerechte Reifung
 - keine potenziellen Risiken für die fetale Entwicklung
- Daher sollte natürliches Progesteron angewendet werden.

Studie	Design	Dosierung	Patienten- zahl	Schwangerschaftsrate (in % der Transfers)	
				klinisch	fortlaufend
Smitz J et al. 1992 ⁸	RPS	600 mg/Tag vaginal + E ₂ V 6 mg/Tag über 6 Wochen	131	44 (33,6 %)	40 (30,5 %)
Mochtar MH et al. 1996 ⁹	RCT	300 mg/Tag oral 6 Tage bis ET + 400 mg/Tag ab ET	89	23 (25,8%)	13 (14,6 %)
Chilik C et al. 1997 ¹⁰	RPS	800 mg/Tag vaginal	50	18 (36,0 %)	13 (26,0 %)
Friedler S et al. 1999 ¹¹	CS	800 mg/Tag vaginal	34	16 (47,0 %)	14 (41,1 %)
Lightman A et al. 1999 ¹²	RPS	600 mg/Tag vaginal	184	31 (16,8 %)	23 (12,5 %)
William SC et al. 2001 ¹³	RPS	600 mg/Tag vaginal Tag 3 ¹ oder Tag 6 ² nach FP	59 ¹ 67 ²	36 (61,0 %) 30 (44,8 %)	– –
Ludwig M et al. 2002 ¹⁴	RPS	600 mg/Tag vaginal	53	10 (18,9 %)	9 (17,0 %)
Gorkemli H et al. 2004 ¹⁵	RPS	600 mg/Tag vaginal ± 100 µg / Tag E ₂ transdermal	148 140	14 (9,5 %) 44 (31,4 %)	14 (9,5 %) 34 (24,3 %)
Kleinstejn J et al. 2005 ¹⁶	RPS	600 mg/Tag vaginal	218	55 (25,2 %)	45 (20,6 %)
Fatemi HM* et al. 2006 ¹⁷	RPS	600 mg/Tag vaginal ± E ₂ V 4 mg/Tag von Tag 1 nach FP bis Woche 7	100 101	34 (37,8 %) 39 (42,4 %)	26 (28,9 %) 30 (32,6 %)
Simunic V et al. 2007 ¹⁸	KoS	600 mg/Tag vaginal ab FP bis Woche 12	145	42 (30,9 %)	–
Geber S et al. 2007 ¹⁹	RPS	600 mg/Tag vaginal	122	44 (36,1 %)	37 (30,3 %)
Mui Lam P et al. 2008 ²⁰	RPS	600 mg/Tag vaginal von FP über 3 Tage bis ET und/oder hCG 8000 IU alle 3 Tage	89	39 (43,8 %)	33 (37,1 %)
Total			1730	519 (30,0 %)	331 (22,7 %)

* stimulierte IVF-Zyklen mit GnRH-Antagonisten

IVF = In-vitro-Fertilisation; ET = Embryotransfer; FP = Follikelpunktion; E₂V = Estradiolvalerat;
RPS = Randomisierte prospektive Studie; RCT= Randomisierte kontrollierte klinische Studie;
CS = vergleichende Studie; KoS = Kohortenstudie

Tabelle 3: Überblick über die wichtigsten klinischen Studien mit natürlichem mikronisiertem Progesteron als Lutealphasenunterstützung

- In der Mehrzahl der randomisierten, kontrollierten Studien bei denen mikronisiertes Progesteron verwendet wurde, war **600 mg die am häufigsten verabreichte Tagesdosierung**.
- Vaginal verabreichtes Progesteron und die intramuskuläre Anwendung von Progesteron führen zu vergleichbaren Schwangerschaftsraten, jedoch bei geringerer Abortrate mit vaginalem Progesteron. Die vaginale Progesteronanwendung wird von den Patientinnen bevorzugt und ist einfacher durchzuführen²¹.
- Die vaginale Applikation von natürlichem mikronisiertem Progesteron führt zu einer homogenen Endometriumsmorphologie, die von der natürlicher Zyklen histologisch nicht zu unterscheiden ist²².

1 Van Steirteghem AC, Smitz J, Camus M et al.: The luteal phase after in-vitro fertilization and related procedures. Hum Reprod 1988; 3:161-4.

2 Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S et al.: The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in-vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril 1992; 58:888-96.

- 3 Fatemi HM, Camus M, Kolibianakis EM et al.: The luteal phase of recombinant follicle-stimulating hormone/gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles during supplementation with progesterone or progesterone and estradiol. *Fertil Steril* 2007; 87:504-8.
- 4 Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C et al.: Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update* 2000; 6:139-48.
- 5 Ludwig M, Diedrich K: Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:452-66.
- 6 Penzias AS: Luteal phase support. *Fertil Steril* 2002; 77:318-23.
- 7 Van der Gaast MH, Becker NGM, Beier-Hellwig K, et al.: Ovarian stimulation for IVF and endometrial receptivity – the missing link. *Reprod Biomed Online* 2002; 5(Suppl. 1):36-43.
- 8 Smitz J, P Devroey, B Faguer et al.: A prospective randomized comparison of intramuscular or intravaginal natural progesterone as a luteal phase and early pregnancy supplement. *Hum Reprod* 1992; 7(2):168-175
- 9 Mochtar MH, Hogerzeil MH and Mol BWJ: Endocrinology: Progesterone alone versus progesterone combined with HCG as luteal support in GnRH/HMG induced IVF cycles: a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1996; 11(8):1602-1605
- 10 Chillik C et al. *Assisted Reprod Rev* 1997; 7:29-33
- 11 Friedler S, Raziel A, Schachter M: Luteal support with micronized progesterone following in-vitro fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration. *Hum Reprod* 1999; 14(8):1944-1948
- 12 Lightman A, Kol S, Itskovitz-Eldor J: A prospective randomized study comparing intramuscular with intravaginal natural progesterone in programmed thaw cycles. *Hum Reprod* 1999; 14(10):2596-2599
- 13 Williams SC, Oehninger S et al.: Delaying the initiation of progesterone supplementation results in decreased pregnancy rates after in vitro fertilization: a randomized, prospective study. *Fertil Steril* 2001, 76:1140-1143
- 14 Ludwig M, Schwartz P, Babahan B et al.: Luteal phase support using either Crinone® or Utrogest®: results of a prospective, randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 103:48-52
- 15 Gorkemli H, Ak D, Akyurek C et al.: Comparison of pregnancy outcomes of progesterone or progesterone + estradiol for luteal phase support in ICSI-ET cycles. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58:140-144
- 16 Kleinstein J, for the Luteal Phase Study Group: Efficacy and tolerability of vaginal progesterone capsules (Utrogest™ 200) compared with progesterone gel (Crinone™ 8%) for luteal phase support during assisted reproduction. *Fertil Steril* 2005, 83:1641-1649
- 17 Fatemi HM, Kolibianakis EM, Camus M et al.: Addition of estradiol to progesterone for luteal supplementation in patients stimulated with GnRH antagonist/rFSH for IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2006; 21(10):2628-2632
- 18 Simunic V, Tomic V et al.: Comparative study of the efficacy and tolerability of two vaginal progesterone formulations, Crinone 8% gel and Utrogestan capsules, used for luteal support. *Fertil Steril* 2007, 87(1):83-87
- 19 Geber S, Moreira AC, de Paula SO et al.: Comparison between two forms of vaginally administered progesterone for luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online* 2007; 14(2):155-158
- 20 Mui Lam P, Cheung MC, Cheung LP et al.: Effects of early luteal-phase vaginal progesterone supplementation on the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer. *Gynecological Endocrinology* 2008; 24(12):674-680
- 21 Zarutskie PW, Phillips JA: A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril* 2009; 92:163-9.
- 22 Bourgain C, Devroey P, Van Waesberghe L et al.: Effects of natural progesterone on the morphology of the endometrium in patients with primary ovarian failure. *Hum Reprod* 1990; 5:537-543

Prämenopausale Zyklusstörungen und sekundäre Amenorrhoe

Dosierung:

Oral: 200 – 400 mg beim Zubettgehen

(400 mg: Dosierung gemäß Zulassung FDA, USA)

Orales mikronisiertes Progesteron erwies sich bei prämenopausalen Frauen mit endogener Estradiolsekretion, jedoch verkürzter oder insuffizienter Lutealphase, auch bei der Behandlung von Zyklusstörungen und einer sekundären Amenorrhoe als wirksam.

Von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA wird eine Dosierung von 400 mg abends oral über 10 Tage empfohlen.

In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie bewirkte die Anwendung von 200 – 300 mg mikronisiertem Progesteron einmal täglich vor dem Zubettgehen über 10 aufeinanderfolgende Tage die Auslösung einer Blutung bei Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe und ausreichender endogener Estradiolproduktion (Abb. 4)¹.

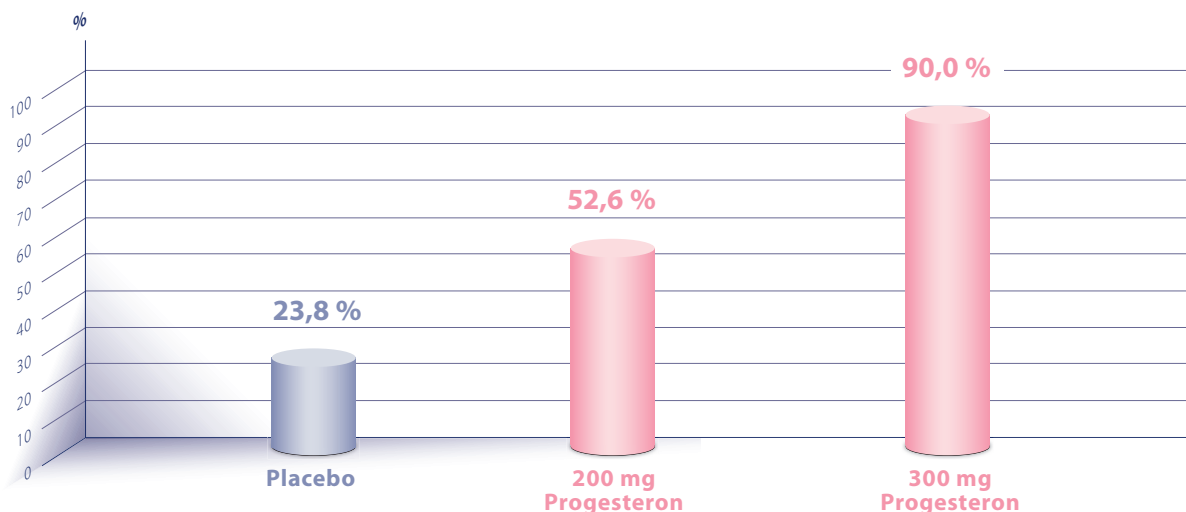


Abb. 4: Auslösung einer Entzugsblutung nach Behandlung mit oralem Progesteron im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe (nach¹)

¹ Shangold MM, Zinaman MJ, Tomtai TP et al.: Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral micronized progesterone in women with secondary amenorrhea. Fertil Steril 1991; 56:1040-7.

DR. KADE / BESINS Pharma GmbH

Rigistraße 2, 12277 Berlin

Tel + 49 (0)30 7 20 82-0

www.kade.de

www.progesteron.de