gyne

HORMONE

Sexualhormone als Gefahrenstoffe?

OSTEOPOROSE

Eine gynäkologische Erkrankung?!

SCHILDDRÜSE

Jodmangel in Deutschland

CME

04 | 20

41. Jahrgang | Juni 2020

mgo fachverlage

Sexualhormone als Gefahrenstoffe? – Zum Dilemma klinischer Studien contra Physiologie

T. Beck

Einleitung

Aus Perspektive der Physiologie erscheinen die sehr kritischen Ergebnisse klinischer Studien zu Steroid-Hormonen überaus befremdlich, gehören doch Hormone zu den zentralen Grundlagen der Physiologie und garantieren als „hormonos" (griechisch für „Bewahrer und Antreiber des Lebens") die Grundlagen der menschlichen Existenz.

Wie können existenzielle unabdingbare physiologische Botenstoffe der Natur „Gefährliche Substanzen" sein? Das erscheint schlichtweg unmöglich.

> *Prof. Dr. Joachim Liehr [1], Univ. of Texas:*
> "Wenn Östrogene wirklich gefährlich wären, dann wäre die Menschheit längst ausgestorben"

Beobachtungen aus Geburtshilfe und Neonatologie zeigen denn auch, dass Hormonspiegel im Rahmen der Schwangerschaft nicht etwa abfallen, um Mutter und Kind zu schützen, sondern im Gegenteil sogar erheblich ansteigen: Östradiol und Progesteron in der Regel auf das Zwanzig bis 30-fache [2]. Je höher der Progesteronspiegel, desto geringer die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen in der Schwangerschaft [3]. Ganz abgesehen von der offensichtlich überaus positiven Wirkung guter hormoneller Spiegel für das Wohlbefinden und die Gesundheit werdender Mütter.

Wenn diese günstigen Beobachtungen an physiologischen Hormonen den kritischen Ergebnissen klinischer Studien der HET gegenübergestellt werden, die ein hohes Risiko für Hormone belegen, dann scheint sich ein grundlegender Widerspruch zu zeigen. Wie ist das möglich, wenn es sich doch jeweils um die gleichen Sexual-Hormone handelt?

Pharmakologische Entwicklung der Steroidhormone

Antibabypille und HET

1921 konnte Haberlandt erstmals durch Versuche an Kaninchen nachweisen, dass eine experimentelle Sterilisierung tatsächlich möglich war [4]. Er vermutete richtigerweise das Gelbkörperhormon als Ursache. Butenand klärte Anfang der 1930er Jahre die Struktur der Sexualhormone auf (wofür er den Nobelpreis bekam) [5]. Ende der 1930er Jahre entdeckte Russel Marker, wie man aus Yamswurzel wirtschaftlich Progesteron (und Kortison) gewinnen konnte [6] und wurde damit zum Pionier und Begründer der Steroid-Hormon-Industrie.

Schließlich gelang Djerassi, Pincus und Rock im Jahr 1951 die Herstellung der ersten Antibabypille (NorEthisteron) [7]: die Grundlage der sexuellen Revolution war damit gelegt [8].

Physiologische natürliche Hormone wie z. B. Östradiol haben im Serum eine sehr kurze Halbwertszeit zwischen 30 und 60 Minuten. Progesteron wird oral sehr schlecht resorbiert. Dies stellt für einen gesunden Menschen kein Problem dar, weil nach Bedarf laufend entsprechend Hormone neu gebildet werden können. Die kurze Halbwertszeit und die damit verbundene schnelle Regulationsfähigkeit der Sexualhormone ist für eine gute Anpassung an die jeweilige Situation ein Wettbewerbsvorteil. Für eine klinische Anwendung sind diese Hormone aber so nicht einsetzbar.

Im Rahmen der Entwicklung der Antibabypille wurden die aus dem Diosgenin der Yamswurzel gewonnenen Hormone solange modifiziert, bis sowohl Halbwertszeit als auch Bioverfügbarkeit den klinischen Erfordernissen entsprachen [7, 8]. Damit wurden gezielte Änderungen an der Hormonstruktur durchgeführt, es entstanden synthetisch modifizierte Hormonderivate.

Bis in die 1960er Jahre wurde mehr als die Hälfte der weltweiten Steroid-

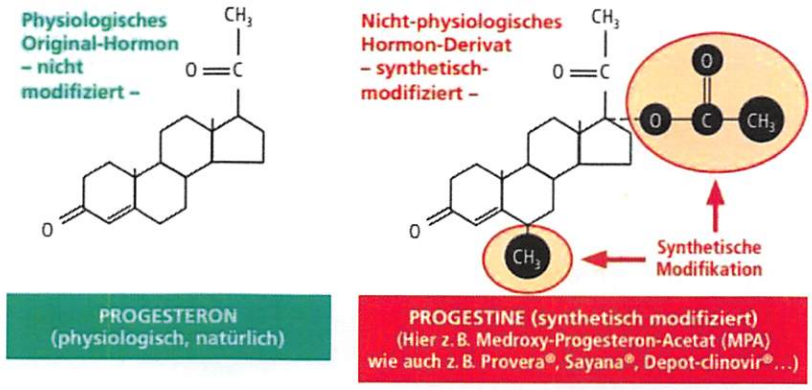


Abb. 1: Links das natürliche unveränderte PROGESTERON, rechts ein synthetisch modifiziertes PROGESTIN (z. B. Medroxy-Progesteron-Acetat [MPA].

Wirkungen von Progesteron (ORIGINAL-Hormon)	Wirkungen von Progestinen (Hormon-DERIVATE)
Hormon der Schwangerschaft	Verursacht Geburtsschäden
Verbessert die Stimmung	Depression
Verbessert den Schlaf	Schlaflosigkeit, leicht störbarer Schlaf
Schutz der Nerven (Neuroprotektion)	Reduziert Nervenschutz (vermindert Neuroprotektion)
Diuretisch (wassertreibend), vermindert Wassereinlagerungen (Ödeme)	Flüssigkeitsstau, verursacht Wassereinlagerungen (Ödeme)
Gegenspieler der Glukokortikoide (z. B. Kortision)	Kortisonähnliche Effekte
Senkt den Blutzuckerspiegel	Erhöht den Blutzuckerspiegel
Weitstellung der Herzkranzgefäße (Vasodilation)	Engstellung der Herzkranzgefäße (Vasokonstriktion)
Vermindert das Wachstum der glatten Muskulatur (wie Gefäße, Bindegewebe etc.)	Fördert Wachstum der glatten Muskulatur
Keine Erhöhung der Verklumpungsneigung des Blutes	Erhöhung der Verklumpungsneigung des Blutes (Thrombosegefahr)
Verbesserung des Blutfettprofils	Verschlechterung des Blutfettprofils
Kein Hinweis auf Erhöhung des Herz-Kreislauf-Risikos	Verursacht Herzinfarkte
Verbesserung des Bindegewebes, Reduktion der MMP (Matrix-Metall-Proteinase-)Aktivität	Verschlechterung des Bindegewebes, Verstärkung der MMP-Aktivität: „schwabbeliges" Gewebe
Verminderung der Östrogenstimulation der Brust	Verstärkung der Östrogenstimulation der Brust
Vermindert Brustkrebs	Fördert Brustkrebs

Tab. 1: Wirkung von unverändertem Original-Progesteron im Vergleich zu synthetischen Progesteron-Derivaten (Beck, Bioldentische Hormone, ScorpioVerlag, München 2020).

hormone nach dem Russel-Marker-Verfahren aus Yamswurzel gewonnen und dann synthetisch modifiziert [9]. Die weitere Modifikation von Steroid-Hormonen mit der Herstellung von Hormonderivaten bildet heute die Grundlage der Steroidhormonindustrie [10]. Die ursprünglich aus einem Pflanzenextrakt gewonnenen Hormone wurden also für eine bessere Anwendbarkeit in unterschiedlicher Weise verändert.

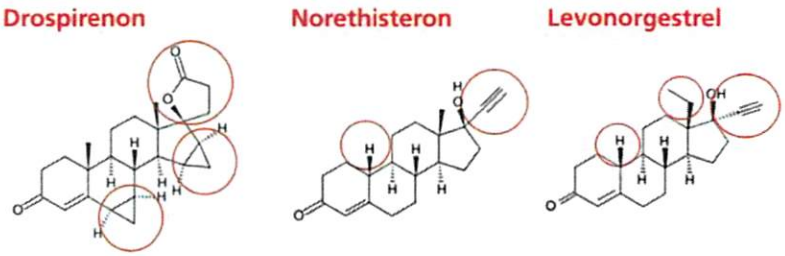
Diese Modifikationen führen zu vielfältigen Änderungen der Wirkung und Verstoffwechselung der Hormone. Dieser Zusammenhang ist in der Physiologie anerkannt und völlig unstrittig [11].

In der üblichen Nomenklatur wird bei Progesteron zwischen dem **physiologischen, nicht modifiziertem PROGESTERON** und den **synthetisch modifizierten PROGESTINEN** (bzw. ProGestogenen oder ProGestagenen) unterschieden. So zeigt der jeweilige Begriff, ob **unveränderte ORIGINAL-Hormone** verwendet werden oder **synthetisch modifizierte Hormon-DERIVATE** (▶ Abb. 1).

Die folgende ▶ Tabelle 1 zeigt eine Gegenüberstellung der Wirkung von physiologischem PROGESTERON und von synthetisch modifizierten PROGESTINEN.

Konjugierte Hormone (Progesteron) aus Stutenurin (CEE) als Alternative? Nachdem die üblichen Hormonderivate wegen Ihrer (Krebs-) Risiken eine schlechte Nutzen-Risiko-Relation aufweisen, stellte es einen willkommenen neuen Ansatz dar, als es in den 1970er Jahren gelang, Hormone aus dem Urin trächtiger Stuten zu gewinnen [12, 13]. Diese animalischen Hormonbruchstücke aus Stutenjauche waren zwar „natürlich" (für das Pferd!), aber unterschieden sich allerdings in Ihrer Struktur von den menschlichen Hormonen .

Damit Steroid-Hormone über den Urin ausgeschieden werden können, werden sie „konjugiert" (wasserlöslich gemacht). Insofern handelt es sich also bei diesen konjugierten Östrogenen aus Stutenurin (conjugated equin estrogens = CEE) um eine Vielzahl von teilweise modifizierten Hormon-Bruchstücken in der



Synthetisch modifizierte Progesteron-DERIVATE (=Progestine) erhöhen das Brustkrebsrisiko (Relatives Risiko~1,4–2,0)
Million Women Study. Lancet 2003; 362(9382): 419–127

Abb. 2: Synthetisch modifizierte Progesteronpräparate (Progestine) (Million Women Study. Lancet 2003; 362 (9382): 419 – 427).

Ausscheidung des Tieres (Stute), die nicht mit den natürlichen (physiologischen) menschlichen Hormonen identisch sind (▶ Abb. 3) [14].

Insofern sollte es nicht überraschen, wenn mittlerweile in den USA über 13.000 Klagen gegen den Hersteller Wyeth/Pfizer wegen Brustkrebs durch konjugierte Stuten-Östrogene CEE (in Deutschland: Presomen® in den USA: Prempro® bzw. Premarin®) eingereicht wurden [15]. Zudem scheinen die dazugehörigen entsprechenden wissenschaftlichen Publikationen möglicherweise vom Hersteller beeinflusst worden zu sein [16].

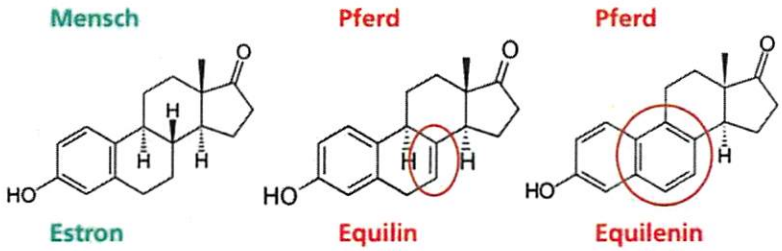
Östrogene

Bei den Östrogenen ist zwar eine Unterscheidung zwischen E1 (Östron, Estron), E2 (Östradiol, Estradiol) und E3 (Östriol, Estriol) üblich, aber das synthetisch modifizierte Östrogen-DERIVAT wird nur durch ein Suffix bzw. Praefix von seinem natürlichen Ausgangshormon unterschieden: z. B. **Ethinyl**-Östradiol oder **Östradiol**-Valerat. Bei den Östrogenen ist damit die Unterscheidung zwischen dem unverändertem ORIGINAL-HORMON und modifiziertem HORMON-DERIVATEN deutlich schwieriger (▶ Abb. 4).

Synthetisch modifizierte Östrogene (Hormon-Derivate von Östrogenen) enthalten vor allem Östron=E3 (75–85 %) und Equilin (6–15 %) als Sulfate. Sulfate, Valerate, Succinate und Glucuronide sind Ester von Hormonen. Diese Modifizierungen von Hormonen führen zur ÄNDERUNG pharmakokinetischer Eigenschaften, wie z. B.:

- Änderung der Aufnahme des Arzneistoffes (ADSORPTION)
- Änderung der Verteilung im Körper (DISTRIBUTION)
- Änderung des biochemischen Um-Abbaus (METABOLISIERUNG)
- Änderung der Ausscheidung (EXKRETION)

Die mit der Modifikation verbundenen teilweise erheblichen Unterschiede zwischen Synthetikum und Originalhormon bezüglich erwünschter und unerwünschter Wirkung, Bioverfügbarkeit, Metabolisierung oder Ausscheidung etc. werden in der klinischen Betrachtung regelmäßig nicht beachtet und deshalb in der Regel auch nicht diskutiert. Meist wird von „Östrogenen" bzw. von „Gestagenen" gesprochen. Die klinisch folgenschwere Unterscheidung zwischen unveränderten Hormonen mit Originalstruktur auf der einen Seite und den synthetisch modifizierten Hormonderivaten auf der anderen Seite geht dabei verloren.



CEE enthält mindestens 10 Östrogene, nur 3 davon sind menschlich, Pferde-Androgene und -Gestagene sind auch enthalten.

Abb. 3: Hormonstrukturen im Vergleich: Human versus Pferd (nach Klein R. The Composition of Premarin. Int J Fertil 1998; 43: 223).

Zusammenfassung

Sowohl Progestine (modifizierte Progesterone) als auch konjugierte Östrogene aus Stutenurin (CEE) zeigen Wirkungen und unerwünschte Wirkungen, die von den physiologischen menschlichen Hormonen nicht bekannt sind. Diese Hormon-Derivate weichen also ebenfalls von der Original-Struktur der Sexualhormone ab und stellen insofern keine echte Alternative zu den synthetischen Hormonen dar.

Phytohormone sind NICHT als Alternative geeignet

Nachdem es sich bei Phytohormonen um Pflanzen bzw. um Pflanzen-

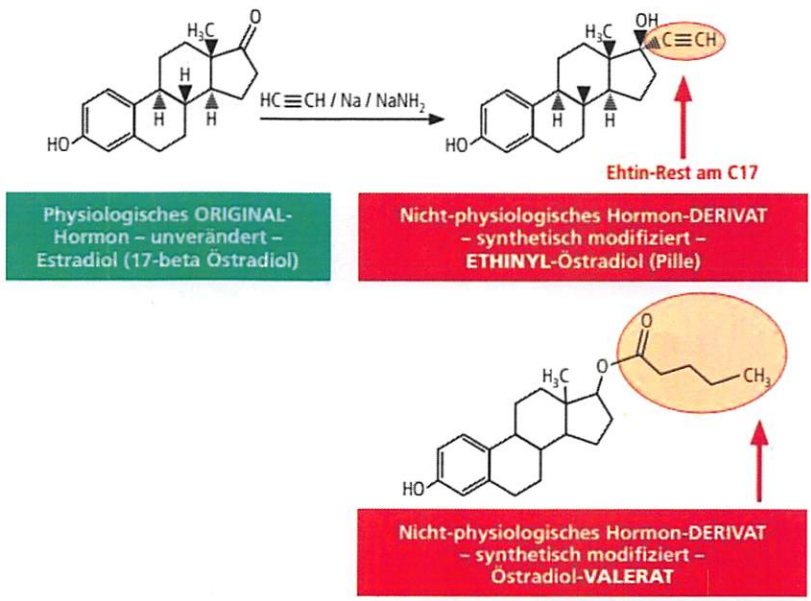


Abb. 4: Vom natürlichen Östradiol zum synthetischen Östradiol (Pille) (Bioldentische Hormone, ScorpioVerlag, München 2020).

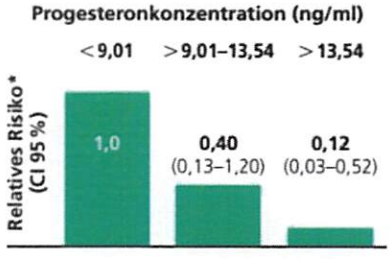
extrakte handelt, weisen diese eine andere Struktur auf als die menschlichen Hormone.

Aus Sicht der Anwendung am Menschen sind Phytohormone insofern Substanzen mit Hormon-ÄHNLICHER Struktur und Hormon-ÄHNLICHER Wirkung.

Damit erklären sich die vielfältigen unerwünschten Nebenwirkungen, die im Tierexperiment [17] nachgewiesen werden konnten und z.T. das Gegenteil bewirken, wie die Originalhormone (bspw. Unfruchtbarkeit).

Phytohormone zeigen Wirkungen und unerwünschte Wirkungen, die von den physiologischen menschlichen Hormonen nicht bekannt sind. Im Unterschied zu der weit verbreiteten laienhaften Wahrnehmung, dass es sich um natürliche Hormone handele, die damit auch für die menschliche Natur besonders gut geeignet seien, muss aus ärztlicher Sicht vor der Anwendung von Phytohormonen am Menschen [18, 19] gewarnt werden.

Phytoöstrogene können als Endokrine Disruptoren [19] sogar gentoxisch wirken [20] und sind somit ebenfalls keine gute Alternative zu den synthetischen Hormonen.



* angepasst an Alter, BMI, Länge des Zyklus, Tage von der Probenahme bis zur nächsten Messung, LH- und FSH-Werte

Abb. 5: Das Krebsrisiko **sinkt** mit Erreichen physiologischer Progesteron-Spiegel bei Gabe von mikronisiertem natürlichem Progesteron (nach [23]). Ab einer Konzentration über 13,5 ng/ml ist das relative Brustkrebsrisiko (mit unter 0,12) also am niedrigsten.

Welche Bedeutung haben diese Erkenntnisse für die Praxis?

In der ärztlichen Diskussion um die Hormonersatztherapie in der Menopause fallen offensichtlich zentrale Aspekte unter den Tisch: es wird kaum unterschieden zwischen synthetisch modifizierten Hormon-DERIVATEN und unmodifizierten Human-identischen Hormonen.

Sofern aber diese Unterscheidung getroffen wird, zeigen sich plötzlich erstaunliche Unterschiede! Die französische Arbeitsgruppe um Clavel-Chapelon und Fournier publiziert seit über zwanzig Jahren zum Thema [21].

> Zitat: „Kontrollierte Studien und die meisten Beobachtungsstudien der letzten 5 Jahren zeigen, dass die Gabe von Progestin (= Hormon-Derivat, Anmerkung des Verfassers) zusätzlich zu Östrogen im Rahmen der Hormonersatztherapie zu einem ANSTIEG des Brustkrebsrisikos (BC) führt, im Vergleich zu Östrogen allein. Dies gilt insbesondere bei Dauergabe. Im Unterschied dazu zeigt diese Studie, dass die zusätzliche zyklische Gabe von NATÜRLICHEM (bioidentischem) Progesteron das Brustkrebsrisiko nicht negativ beeinflusst." [22] (Übersetzung vom Verfasser)

Gibt es also Alternativen zur üblichen HET mit synthetisch modifizierten Hormonen?

Gibt es praktische Erfahrungen dazu? Wie sieht die Studienlage aus? Bedauerlicherweise ist kaum bekannt, dass seit Jahrzehnten eine Vielzahl von Erfahrungen entstanden sind in der Behandlung mit Human-identischen Hormonen. Medizinische Fachzeitschriften haben entsprechende Publikationen nicht angenommen und an den Hochschulen gibt es kaum Forschungen dazu. Forschung hängt ganz wesentlich auch an der Finanzierung, von der Industrie ist hier keine Unterstützung zu erwarten.

Gibt es Studien zu bioidentischen Hormonen?

Erfreulicherweise sind inzwischen eine Vielzahl von Publikationen zum Thema Human-identische Hormone erschienen.

> Zitat: „Physiological data and clinical outcomes demonstrate, that bio-identical hormones are associated with lower risks, including the risk of breast cancer and cardiovascular disease, and are more efficacious than their synthetic and animal-derived counterparts" [24]. (Physiologische Daten und klinische Ergebnisse zeigen, dass bioidentische Hormone mit geringeren Risiken bezüglich Brustkrebs und kardiovaskulärer Erkrankungen verbunden sind. Sie sind effektiver als Ihre synthetischen und von Tieren gewonnenen Gegenspieler. Übersetzung vom Verfasser)

Studienauswahl:

- Hargrove (1989): (Mikronisierung und Suspendierung verbessert Bioverfügbarkeit)
- Lee-Studie (1990): (Natürliches Progesteron besser als synthetisches Progesteron)
- PEPI-Studie (1995): (Natürliches Progesteron hemmt Endometriumhyperplasie)
- Gaby-Studie (1997): (Natürliches Progesteron hat keine Nebenwirkungen)
- E3N-Studie: Fournier A, Clavel-Chapelon et al. (1997/2005/2008): (Bioidentisches mikronisiertes Progesteron vermindert Risiko für Mammakarzinom)
- KEEPS (2005): The KRONOS Early Estrogen Prevention Study: (Natürliches mikronisiertes Östrogen (aber nicht equines konjugiertes Östrogen!) hat ein geringeres kardiovaskuläres Risiko und führt zu besserem Triglyce-

ridspiegel und niedrigerem C-RP)
- Holtorf K. (2009): Bioidentische Hormone sind synthetischen Hormonen überlegen bzgl. Risiko für Brustkrebs, bzgl. weiterer Nebenwirkungen)
- Gompel A. (2012): (Mikronisiertes natürliches Progesteron ist besser als MPA [Medroxy-Progesteron-Acetat])
- Dänische Infarkt-Studie (2008): Loekkegard (700.000 Frauen): (Natürliches 17-B-Östradiol halbiert Herzinfarkt-Risiko!)
- Pickar (2015): (Progesteron-Einnahme zusammen mit fetthaltiger Nahrung verbessert Bioverfügbarkeit, Sicherheit bezüglich Endometrium-Hyperplasie ist gegeben ab einem Progesteronspiegel von 5 ng/ml, US-Apothekenherstellung ist „unsicher")

Wie lautet die Schlußfolgerung?

Die Behandlung mit Human-identischen Hormonen (bioidentischen Hormonen) ist die Therapie der Wahl.

Sind synthetische Hormone zu bevorzugen, weil bioidentische Hormone noch nicht zuverlässig geprüft und insofern „hochriskant" sind?

Kritiker der Behandlung mit bioidentischen Hormonen behaupten immer wieder, diese seien nicht sicher – im Unterschied zu den geprüften und zugelassenen (in den USA: „FDA approved„) synthetischen Hormonen.

Dieses Argument befremdet in mehrfacher Hinsicht: nur weil die enormen Risiken und Gefahren der synthetischen Hormone bekannt sind, sollen diese weniger gefährlich sein?

Andererseits treffen diese Aussagen zu unerwünschten Nebenwirkungen für die bioidentischen Hormone nicht zu: Diese sind wegen Ihrer Identität zu den physiologischen Hormonen mit diesen in der Wirkung identisch – also physiologisch. Dies wurde auch regelmäßig in Studien belegt, sofern der Unterschied zwischen synthetischen und bioidentischen Hormonen berücksichtigt wurde.

Zudem gibt es längst diverse bioidentische Hormone MIT einer Zulassung (wie z.B. Gynokadin GEL®; Utrogest®, Famenita® etc.), also besteht auch hier die entsprechende Sicherheit.

Auch wenn weitere klinische Studien wünschenswert wären, so sind bioidentische Hormone längst auch in Deutschland zugelassen und stehen für unsere Patienten zur Verfügung.

Optimal wäre eine individuelle Dosierung bioidentischer Hormone mit laufender Spiegelkontrolle, wie z. B. in der RimkusTherapie®, einem speziellen Verfahren der Hormontherapie, bei dem humanidentische Hormone in individueller Dosierung verordnet werden. Dabei erfolgt eine laufende Blutspiegelkontrolle, bei der Über- und Unterdosierungen ausgeschlossen werden können.

Zusammenfassung und Fazit

- Die bisher üblichen synthetisch modifizierten Hormonpräparate (Hormon-DERIVATE) müssen kritisch bewertet werden. Eine weitere Verwendung scheint aufgrund der aktuellen Studienlage sehr problematisch.
- **Konjugierte Hormone** aus Stutenurin **CEE** (das gilt auch für konjugierte rein synthetische Hormone) sind **keine** gute Alternative, sie weisen eine andere Struktur auf als menschliche Hormone und können insofern ebenfalls erhebliche Risiken verursachen.
- **Phytohormone** sind ebenfalls **keine** gute Alternative, auch sie weichen in Ihrer Struktur von den menschlichen Hormonen ab und können insofern ebenfalls erhebliche Risiken verursachen.
- Individuell dosierte (und regelmäßig Spiegel-kontrollierte) Hormone mit Human-identischer Struktur („bioidentische Hormone) bieten sich als geeignete Alternative an: sie weisen dieselbe Struktur auf wie die menschlichen Hormone und entsprechen in Wirkung und Nebenwirkungen (Risiken) den physiologischen menschlichen Hormonen. Es gibt jahrzehntelange Erfahrungen und eine positive Studienlage.

Literatur:
1. Robert F. New Role for Estrogen in Cancer? Science 1998; 279(5357): 1631–1633. www.jstor.org/stable/2894324
2. Referenzwerte nach Knabbe, in: Leidenberger, Strowitzki, Ortmann: Klinische Endokrinologie für Frauenärzte 2005
3. Chee Wai Ku. Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage from 5 to 13 weeks gestation: a prospective cohort study. BMC Pregnancy and Childbirth 2018; 18: 360
4. Haberlandt E. Ludwig Haberlandt. A pioneer in hormonal contraception, in: Wiener Klinische Wochenschrift 2008; 746–749
5. Butenandt A. Über die chemische Untersuchung der Sexualhormone. In: Zeitschrift für Angewandte Chemie 1931; 44: 905–908

Vollständige Literatur unter:
https://medizin.mgo-fachverlage.de/gyne/literatur-gyne/

Korrespondenzadresse:
Dr. Dr. med. Thomas Beck
Vorsitzender des HormonNetzwerks der AG-BioMed e.V.
Schützenstr. 3
80335 München
www.hormon-netzwerk.de

Dr. Dr. med.
Thomas Beck

1. Robert F. New Role for Estrogen in Cancer? *Science 1998*; 279(5357): 1631–1633. www.jstor.org/stable/2894324
2. Referenzwerte nach Knabbe, in: Leidenberger, Strowitzki, Ortmann: Klinische Endokrinologie für Frauenärzte, 2005
3. Chee Wai Ku. Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage from 5 to 13 weeks gestation: a prospective cohort study. BMC Pregnancy and Childbirth 2018; 18: 360
4. Haberlandt E. *Ludwig Haberlandt. A pioneer in hormonal contraception*, in: *Wiener Klinische Wochenschrift* 2008; 746–749
5. Butenandt A. Über die chemische Untersuchung der Sexualhormone. Zeitschrift für Angewandte Chemie 1931; 44: 905–908
6. Lehmann F et al. „Russell E. Marker. Pioneer of the Mexican steroid industry." *Journal of chemical education* 1973; 50.3: 195
7. Djerassi C. Steroid research at Syntex „the pill" and cortisone In: Steroids 1992; 57, 631–641
8. Bergmann A & Recktor B. „Ein Gespräch über die sexuelle Revolution und die Pille-essende Frau mir Nebenwirkungen" Rationalität, Gefühl und Liebe im Geschlechterverhältnis. Centaurus Verlag und Media, Herbolzheim 1995; 53–72
9. Rousseau G, G. „Fifty years ago: The Quest for steroid hormones receptors" Molecular and cellular endocrinology 2013; 375.1–2: 10–13
10. Raber L. „Steroid industry honored. International historic chemical landmark acclaims success of mexican steroid industry and a US chemist who made it possible" Journal of the Mexican Chemical Society 1999; 43.6: 235–237
11. Kuhl H. „Pharmacology of progestins. Basic aspects-progesterone derivatives." Menopause Rev 2001; 6: 9–16
12. Bhavnani BR & Stanczyk FZ. Pharmacology of conjugated equine estrogens: Efficacy, safety and mechanism of action. J Steroid Biochem Mol Biol 2014; 142: 16–29
13. Bhavani BR et al. Comparison of pharmacokinetics of a conjugated equine estrogen preparation (premarin) and a synthetic mixture of estrogens (C.E.S) in postmenopausal women. J Soc Gynecol Investig 2000; 7(3): 175–83
14. Klein R. The composition of premarin. Int J Fertil 1998; 43: 223
15. https://www.nytimes.com/2009/08/05/health/research/05ghost.html
16. https://www.heise.de/tp/features/Prof-Dr-Plagiat-3382758.html
17. Bennetts HW et al. J Aust Vet 1946: 21: 2; Lightfood RJ. Proc Aust Soc Anim, Prod.; Fox et al. 1959; Croker et al. 2007
18. Lesage S et al. The Effects of Over-the-Counter Phytoestrogens on Breast Cancer Cells. Worcester Polytechnic Institute Electronic Projects Collection, Worcester Polytechnic Institute 2014; 1
19. Karoutsou E et al. Adverse Effects on Female Human Reproductive Health from Exposure to Endocrine Disruptors: Focus on Endometrial Lesions. J Clin Epigenet 2016; 2: 4
20. Stopper H et al. Genotoxicity of phytoestrogens. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 2005; 574.1–2: 139–155
21. Fournier A et al. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Trea. 2008; 107: 103–111
22. Campagnoli C et al. Progestins and progesterone in hormone replacemant therapy and the risk of breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 96(2): 95–108
23. Fournier A et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *International journal of cancer 2005; 114*(3): 448–454
24. Holtorf K. The bioidentical hormone debate: are bioidentical hormones (estradiol, estriol, and progesterone) safer or more efficacious than commonly used synthetic versions in hormone replacement therapy? *Postgraduate medicine 2009;* 121.1: 73–85