

Journal für Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Welche Nahrungsergänzungsmittel braucht die Frau nach der Menopause?

B.-C. Zyriax, E. Windler

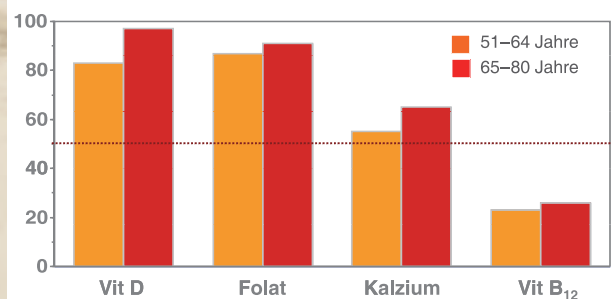
Endokrine Therapieoptionen in der Menopause: GH, Melatonin, DHEA etc.?

J. Bojunga

Vorzeitige Wechseljahre und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen

K. Schiessl

Anteil der Frauen [%]



RUBRIKEN

Neue Fortbildungsreihe: Moderne Kontrazeption in jedem Lebensalter

F. Fischl

News-Screen

First to know

Für Sie gelesen

Mitteilungen der Österreichischen IVF-Gesellschaft

Pharma-News

Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopausegesellschaft

www.kup.at/gynaekologie

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Member of the



Die **neue** Menopur® 600 IE oder 1200 IE:
Mehr Chancen auf ein Wunschkind.

Jetzt noch
einfacher!

Mehr Lebendgeburten als rFSH.¹
Noch einfacher für Ihre Patientinnen – mit 600 IE oder 1200 IE!

¹ MERiT: Menotrophin vs. recombinant FSH in vitro fertilisation trial, Nyboe Andersen et al;
Human Reproduction 2005; CO5-0868

Fachkurzinformation siehe Seite 34

 **Menopur**®
menotropin
A balanced choice

FERRING

ARZNEIMITTEL

MEDICINE ON THE BODY'S OWN TERMS

Inhalt

Editorial	4
F. Fischl	
DIAGNOSTIK & THERAPIE	
Welche Nahrungsergänzungsmittel braucht die Frau nach der Menopause?	5
B.-C. Zyriax, E. Windler	
Endokrine Therapieoptionen in der Menopause: GH, Melatonin, DHEA etc.?	12
J. Bojunga	
Vorzeitige Wechseljahre und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen	16
K. Schiessl	
RUBRIKEN	
Neue Fortbildungsreihe: Moderne Kontrazeption in jedem Lebensalter 50 Jahre Pille und kein bisschen leise – Stellenwert der Pille in der heutigen Zeit	19
F. Fischl	
News-Screen Assistierte Reproduktion	22
K. Walch	
News-Screen Menopause	24
P. Frigo	
First to know	26
P. Stute	
Für Sie gelesen	28
Mitteilungen der Österreichischen IVF-Gesellschaft	29
Pharma-News	30
Terminkalender	11
Impressum	34
Titelbild: Anteil der Frauen mit suboptimaler Versorgung an ausgewählten Mikronährstoffen; Abb. 3 aus B.-C. Zyriax, E. Windler: Welche Nahrungsergänzungsmittel braucht die Frau nach der Menopause? S. 6.	

Offizielles Organ der Österreichischen IVF-Gesellschaft
Offizielles Organ der Österreichischen Menopausegesellschaft
Offizielles Organ der Schweizerischen Menopausengesellschaft
Offizielles Organ der Luxemburgischen Gesellschaft für Andropause und Menopause (SLAM)

Herausgeber:

F. Fischl, Wien (Editor in Chief)
P. Stute, Bern

Editorial Board:

J. Bitzer, Basel
Ch. De Geyter, Basel
A. D. Ebert, Berlin
D. Foth, Köln

G. Freude, Wien
L. K. Fuith, Eisenstadt
S. Ginter, Luxemburg
J. C. Huber, Wien

J. Keckstein, Villach
M. Metka, Wien
A. O. Mück, Tübingen

W. Rossmanith, Karlsruhe
H. R. Tinneberg, Gießen
R. Wenzl, Wien



Editorial

Liebe Leserinnen und Leser!

Der Sommer neigt sich dem Ende zu, wir hoffen, Sie hatten einige schöne, erholsame Urlaubstage und freuen sich wieder auf neue Aktivitäten in Form der 3. Ausgabe unseres Journals mit spannenden, interessanten Beiträgen und Neuigkeiten nach der Sommerpause.

Birgit-Christiane Zyriax und **Eberhard Windler** hinterfragen in ihrer Arbeit „Welche Nahrungsergänzungsmittel braucht die Frau nach der Menopause?“, welche Vitamine, Mineralien, Omega-3-Fettsäuren und weitere Substanzen nötig bzw. sinnvoll sind, da diese Nahrungsergänzungsmittel in den westlichen Ländern eine immer größere Verbreitung finden. Sie setzen sich kritisch damit auseinander, dass diese Substanzen vielfach fast kritiklos ohne entsprechende Beratung durch die Ärztin/den Arzt eingenommen werden. Ebenso werden die Konzentrationen, mögliche Interaktionen mit Medikamenten oder auch die Qualität dieser Substanzen, die ja nicht den strengen Kontrollen wie Medikamente unterliegen, hinterfragt. Es wird diskutiert, was der ältere Mensch wirklich an Vitaminen und Mineralstoffen braucht und welche von der Unzahl an Nahrungsergänzungsmitteln überhaupt einen bzw. welchen Benefit bringen.

Jörg Bojunga stellt in seiner Arbeit „Endokrine Therapieoptionen in der Menopause: GH, Melatonin, DHEA etc.“ die Sinnhaftigkeit der Lebensqualitätserhaltung bei steigender Lebenserwartung durch Hormonsubstitutionen infrage. In den modernen Industriegesellschaften nimmt die Lebenserwartung der Menschen stetig zu. Dabei kommt es bei diesem natürlichen Alterungsprozess zu körperlichen Veränderungen, wie z. B. Zunahme des Fettgewebes, Abnahme der Muskelmasse und damit der muskulären Kraft, Abnahme der Knochendichte, der Hautdicke und Hautelastizität sowie auch Abnahme der geistigen und sexuellen Aktivitäten. Der Autor sieht aber in der physiologischen Abnahme der Hormonkonzentrationen keinen Kausalfaktor des Alterns und daher ist diese Abnahme als durchwegs vereinbar mit exzellenter Leistungsfähigkeit und Gesundheit im Alter zu sehen. Weiters zeigt er anhand von kontrollierten Studien die fehlende Wirksamkeit von GH, Melatonin und DHEA bei alterungsassoziierten Beschwerden und körperlichen Veränderungen postmenopausaler Frauen – eine kritische, aber auch interessante Auseinandersetzung mit der so genannten „Anti-Aging-Medizin“.

Katharina Schiessl setzt sich in ihrer Arbeit „Vorzeitige Wechseljahre und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen“ mit der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz auseinander. Diese, definiert als Eintritt der Menopause vor dem 40. Lebensjahr, wird durch die großen Fortschritte in der Karzinomtherapie in den nächsten Jahren deutlich zunehmen. Die Betroffenen leiden jedoch unter dem frühzeitigen Hormonausfall. Epidemiologische Studien weisen auf eine erhöhte Gesamtmortalität sowie ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen hin. Es wird diskutiert, inwieweit eine Hormontherapie in diesem relativ inhomogenen Kollektiv vor kardiovaskulären Erkrankungen schützen kann. Die Datenlage ist derzeit jedoch noch nicht ausreichend, um für diese Indikation eine Hormontherapie zu empfehlen und etablieren.

Zum Abschluss möchte ich noch auf die neue Serie „Moderne Kontrazeption in jedem Lebensalter“ hinweisen. Diese Fortbildungsreihe wird praxisgerecht über mehrere Ausgaben dieses Journals fortgeführt werden, wobei anerkannte Spezialisten Ihnen über alle derzeit möglichen Kontrazeptionsmöglichkeiten die neuesten Erkenntnisse näherbringen werden, wobei ich mir erlaube, mit der Pille als eines der ältesten hormonellen Kontrazeptiva den Anfang zu machen. Ich hoffe, dass diese neue praktisch orientierte Serie Ihr Interesse wecken wird.

Literaturbesprechungen, Pharma-News und ein Kongresskalender runden das Bild dieser Ausgabe in gewohnter Weise ab. Der Verlag und ich wünschen Ihnen für den kommenden Herbst eine interessante und spannende Lektüre mit vielen Anregungen für die Praxis.

Ihr

Franz Fischl,
Herausgeber

Welche Nahrungsergänzungsmittel braucht die Frau nach der Menopause?

B.-C. Zyriax, E. Windler

Kurzfassung: Nahrungsergänzungsmittel wie Vitamine, Mineralien, Omega-3-Fettsäuren und einige weitere Substanzen finden in den westlichen Ländern weite Verbreitung. In Deutschland nehmen 40 % der Frauen > 50 Jahre regelmäßig Supplemente in der Absicht ein, eine adäquate Versorgung zu gewährleisten oder chronische Krankheiten zu vermeiden. Die Mehrheit der Verbraucher berät sich nicht mit ihrem Arzt, was zu inadäquater Dosierung, potenziellen Nebenwirkungen und Interaktionen mit Medikamenten führen kann. Im Unterschied zu Medikamenten dürfen Supplemente ohne Nachweis ihrer Wirksamkeit durch klinische Studien vertrieben werden. Bisher ist die Evidenz für die meisten Supplemente unzureichend, um ihre Anwendung zur Prävention von Krebs oder Herz-Kreislauferkrankungen zu empfehlen. Die Daten von Beobachtungsstudien sind widersprüchlich und Informationen aus randomisierten, kontrollierten Studien fehlen. Daher ist der allgemeine Gebrauch von Supplementen im täglichen Leben eine Gratwanderung zwischen Nutzen und Risiko. Hinsichtlich einer Osteoporose-Prophylaxe werden regelmäßige kör-

perliche Aktivität und eine ausreichende Versorgung mit Kalzium aus der Nahrung und gegebenenfalls eine Supplementierung von Vitamin D empfohlen, insbesondere für Frauen nach der Menopause. Weiterhin ist unter älteren Frauen ein Mangel an Vitamin B₁₂ aufgrund ungenügender Versorgung oder atrophischer Gastritis verbreitet. Mehr Information ist zur Einschätzung des Stellenwertes von Omega-3-Fettsäuren und B-Vitaminen zum Erhalt kognitiver Funktionen erforderlich.

Schlüsselwörter: Menopause, Vitamine, Mineralstoffe, Prävention, Krebs, Herz-Kreislauf, Osteoporose

Abstract: Which Dietary Supplements does the Postmenopausal Woman Require? Dietary supplements such as vitamins, minerals, omega-3 fatty acids, and some other substances are widely used in western countries. In Germany approximately 40 % of the women > 50 years take supplements regularly in order to ensure adequate intake or to prevent chronic diseases. Most users do not consult their physician, which might lead to

inadequate dosages, potential side effects, and drug interactions. In contrast to pharmaceuticals, dietary supplements can be sold without demonstrating their efficacy in clinical trials. Up to now for most supplements evidence is insufficient to recommend their intake to prevent cancer or cardiovascular disease. Data from observational studies are controversial and information from randomized controlled trials is lacking. Therefore the general use of supplements in daily life is a tight balance act between risk and benefit. In terms of osteoporosis prevention regular physical activity and an adequate intake of dietary calcium, and if necessary vitamin D as supplements, is recommended, particularly in women after menopause. Furthermore vitamin B₁₂ deficiency is common in older women due to an inadequate intake or atrophic gastritis. More information is needed as to the value of omega-3 fatty acids and B-vitamins to maintain cognitive functions. **J Gynäkol Endokrinol 2012; 22 (3): 5–10.**

Key words: menopause, vitamins, minerals, prevention, cancer, cardiovascular, osteoporosis

Einleitung

Mehr als jede 4. Frau in Deutschland verwendet regelmäßig Supplemente. Bei Frauen nach den Wechseljahren ist der Anteil noch höher (Abb. 1) [1]. Weitverbreitet ist insbesondere die Einnahme von Multivitamin-Präparaten, Kalzium, B-Vitaminen, Vitamin C und Fischöl-Kapseln. Ein häufiges Argument für die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln ist die Annahme, dass in Obst und Gemüse heute weniger Vitamine und Mineralstoffe enthalten sind, was die pauschale Verwendung von Supplementen notwendig macht. Dem widersprechen Untersuchungen der Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel in Karlsruhe (BfEL) sowie Vergleiche der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) [2]. Mit zunehmendem Lebensalter sinkt bei Männern und Frauen der tägliche Energiebedarf, der Mikronährstoffbedarf dagegen nicht (Abb. 2). Das macht bei Frauen spätestens ab der Menopause die gezielte Auswahl von Lebensmitteln mit geringer Energie-, aber hoher Nährstoffdichte notwendig. Dementsprechend ist die Versorgung mit bestimmten Vitaminen und Mineralstoffen bei älteren Frauen häufiger suboptimal (Abb. 3) [1, 3]. Das gilt zum Beispiel für die Aufnahme von Vitamin D,

Folsäure, Kalzium oder Vitamin B₁₂. Ursache für eine unzureichende Versorgung mit Vitamin B₁₂ ist allerdings nicht nur die zu geringe Aufnahme des Vitamins, sondern das Vorliegen einer atrophischen Gastritis bei mehr als jeder 4. Frau im Alter > 65 Jahre [4].

Eine Versorgung unterhalb der Empfehlung ist nicht notwendigerweise mit einem Mangel gleichzusetzen, da die D-A-CH-Referenzwerte der Ernährungsfachgesellschaften mit Sicherheitszuschlägen versehen sind, die Altersunterschiede ebenso berücksichtigen wie Zubereitungsverluste. Hinzu kommt, dass viele Vitamine, Mineralstoffe sowie bestimmte Fettsäuren und Pflanzenextrakte nicht nur Bestandteil unverarbeiteter Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel sind, sondern auch über angereicherte Lebensmittel bzw. funktionelle Lebensmittel (Functional Food) aufgenommen werden.

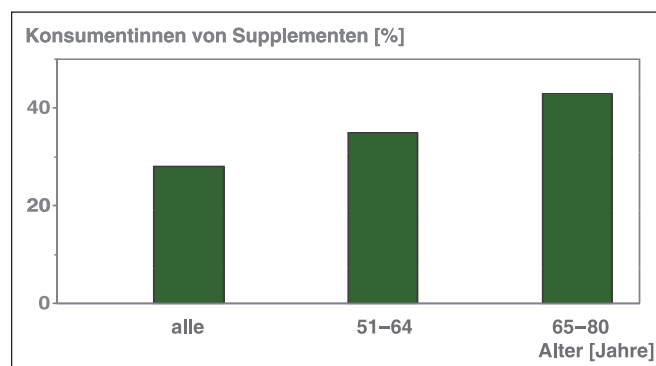


Abbildung 1: Altersabhängige Verwendung von Supplementen bei Frauen. Nach [1].

Aus der Arbeitsgruppe für Endokrinologie und Stoffwechsel des Alterns, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. oec. troph. Birgit-Christiane Zyriax, Endokrinologie und Stoffwechsel des Alterns, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, D-20246 Hamburg, Martinistraße 52, N 36; E-Mail: bzyriax@uke.uni-hamburg.de

Tabelle 1: Ausgewählte Beispiele für Interaktionen zwischen Mikronährstoffen und Medikamenten. Nach [5].

Mikronährstoff	Medikament	Effekt/erhöhtes Risiko
Folsäure	Phenytoin	Epileptische Anfälle
Vitamin A	Marcoumar, Clopidogrel u. v. m.	Blutung
Vitamin E	Marcoumar	Blutung
Kalzium	U. a. L-Thyroxin	Verminderte Resorption
Kalzium	Atenolol, Doxycyclin, Norfloxacin u. v. m.	Verminderte Wirksamkeit
Magnesium	Allopurinol, Tetracyclin u. v. m.	Verminderte Wirksamkeit
Zink	Eisen	Verminderte Resorption

Der durchschnittliche Versorgungsstatus in der Bevölkerung hilft deshalb bei der Beurteilung der individuellen Nährstoffversorgung einer Patientin kaum weiter, da die Abweichungen erheblich sein können. Im Zweifelsfall müssen klinische oder laborchemische Untersuchungen herangezogen werden, um über die Notwendigkeit einer Supplementierung entscheiden zu können. Das gilt insbesondere für Substanzen mit einem Potenzial für Interaktionen (Tab. 1) oder mit der Möglichkeit der Nebenwirkungen durch Überdosierung, wie bei fettlöslichen Vitaminen oder Meeresalgenpräparaten mit extrem hohem Jodgehalt. Kritisch ist daher die Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln ohne ärztliche Rücksprache.

Ein weiteres Problem der eigenmächtigen Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln besteht darin, dass sich die Anwenderinnen fälschlich ausreichend versorgt fühlen. Tatsächlich ist die Aufnahme aber oft weit entfernt vom optimalen

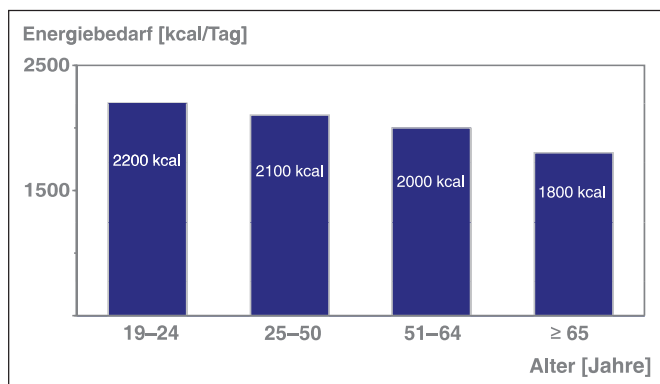


Abbildung 2: Durchschnittlicher täglicher Energiebedarf von Frauen in Abhängigkeit vom Alter. Nach [2].

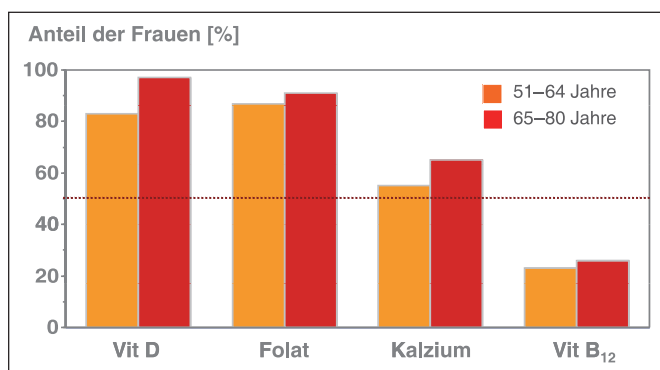


Abbildung 3: Anteil der Frauen mit suboptimaler Versorgung an ausgewählten Mikronährstoffen. Nach [1, 3].

Status, wie die Daten der Nationalen Verzehrsstudie II für Deutschland zeigen [1]. Diese Beobachtung lässt sich damit erklären, dass die Dosierung vieler Nahrungsergänzungsmittel zwar im Bereich der empfohlenen Tageszufuhr liegt, aber oft zu geringe Mengen eines Wirkstoffes enthält, um einen Mangel auszugleichen. Umgekehrt können die Ergebnisse von Interventionsstudien wegen oft höher dosierten Supplementen nicht ohne Weiteres auf die frei verkäuflichen Nahrungsergänzungsmittel übertragen werden.

Bei Frauen nach der Menopause stehen die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, die Reduktion des Krebsrisikos und die Aufrechterhaltung der Knochengesundheit (Osteoporose) im Vordergrund. Hierbei stellt sich die Frage, inwieweit der Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln zur Risikoreduktion tatsächlich evidenzbasiert ist.

Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Supplemente

Im Vergleich zur Mortalität durch bösartige Neubildungen sind Frauen etwa doppelt so häufig von tödlichen kardiovaskulären Ereignissen betroffen. Als prognostisch informativ hinsichtlich des individuellen Langzeitriskos der Frau für koronare Herzkrankheit gelten heute der Schwangerschaftsverlauf bzw. im negativen Sinne schwangerschaftsbedingte Komplikationen wie Präeklampsie, Gestationsdiabetes und Frühgeburt [6].

Eine obst- und gemüsereiche Kost geht nachweislich mit einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher. Das hat zu der Annahme geführt, dass eine höhere Aufnahme an isolierten Vitaminen und Mineralstoffen das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall senken kann. Die Ergebnisse aus Beobachtungsstudien sind hierzu widersprüchlich. In einigen Arbeiten konnte ein geringeres Risiko dokumentiert werden, in anderen nicht. In der kürzlich publizierte „Iowa Women’s Health Study“ war beispielsweise die Aufnahme von Vitamin B₆, Folsäure, Eisen, Magnesium, Zink und Kupfer bei älteren Frauen im Vergleich zu Nichtanwenderinnen von Supplementen mit einer höheren Gesamtmortalität assoziiert (Abb. 4) [7]. In Interventionsstudien ließ sich kein Effekt nachweisen. Danach scheinen Supplementierungen mit β -Carotin, Vitamin A, Vitamin C und Vitamin E nicht vor kardiovaskulären Ereignissen zu schützen [8]. In einigen Interventionsstudien war die Gesamtmortalität sogar erhöht [9].

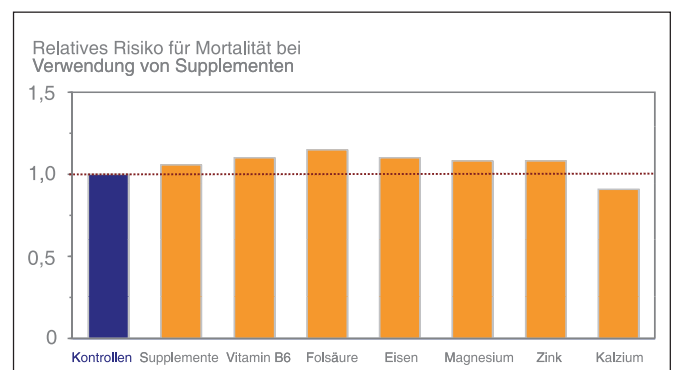


Abbildung 4: Mortalität älterer Frauen (n = 38.772) in der Iowa Women’s Health Study bei Verwendung von Supplementen. Nach [7].

Auch Untersuchungen zum Einsatz von Folsäure blieben hinter den Erwartungen zurück. Zwar reduzieren Gaben von Folsäure in Kombination mit Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂ nachweislich den Homocysteinspiegel, die kardiovaskuläre Mortalität wurde aber praktisch nicht beeinflusst [10]. Dementsprechend konnte in einer Metaanalyse von randomisierten Studien trotz einer bis zu 50%igen Reduktion des Homocysteinspiegels kein signifikanter Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko gezeigt werden [11]. Dabei sollte aber nicht vergessen werden, dass Folsäure sehr wohl eine Indikation in der Prävention von Neuralrohrdefekten hat.

Der viel diskutierte protektive Effekt von höheren Vitamin-D-Spiegeln auf das koronare Risiko basiert derzeit überwiegend auf Beobachtungsstudien. Ergebnisse aus Interventionsstudien bezüglich des Effektes von Vitamin-D-Supplementierungen auf die kardiovaskuläre Mortalität bzw. auf kardiovaskuläre Risikofaktoren liefern kontroverse Ergebnisse. In einer randomisierten, kontrollierten Studie an 36.282 postmenopausalen Frauen konnte über den Verlauf von 7 Jahren kein signifikanter Effekt auf die Mortalität gezeigt werden [12]. Auch das Risiko für Bluthochdruck oder Diabetes scheint durch die Gabe von Vitamin D bei postmenopausalen Frauen nicht beeinflusst zu werden [13, 14]. Die isolierte Gabe von 1 g Kalzium pro Tag führte bei postmenopausalen Frauen sogar zu erhöhter kardiovaskulärer Mortalität [15]. Das gilt auch dann, wenn Kalzium nicht isoliert, sondern in Kombination mit Vitamin D gegeben wurde, wie die Daten einer Metaanalyse zeigen [16]. Entgegen der verbreiteten Verwendung ist bislang auch der Einfluss von Selen in der Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen nicht dokumentiert. Eine höhere Aufnahme von Selen war zumindest in einigen Arbeiten mit einem höheren Risiko für Diabetes Typ 2 und Hyperlipidämie assoziiert [17–19].

Etabliert und wissenschaftlich belegt ist die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren (EPA, DHA) auf das kardiovaskuläre Risiko. Vor allem für die Sekundärprävention konnte der Nutzen von Fischöl auf das koronare Risiko gezeigt werden [20]. In der Regel werden Dosierungen von 1 g, maximal 2 g Omega-3-Fettsäuren verwendet. Welche Effekte für die kardioprotektive Wirkung verantwortlich sind, ist noch nicht hinreichend geklärt. Omega-3-Fettsäuren reduzieren die Triglyzeride, beeinflussen aber auch die Gerinnung und das Risiko für Ar-

rhythmien. Darüber hinaus konnten Effekte auf die Gefäßwand und in hoher Dosierung auch auf den Blutdruck gezeigt werden. In der JELIS-Studie konnte erstmals eine 19%ige Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse in der Primär- und Sekundärprävention durch die Gabe von 1,8 g EPA dokumentiert werden [21].

Für den Einsatz von Soja im Hinblick auf die Reduktion des gefäßschädigenden LDL-Cholesterins und damit des Herz-Kreislauf-Risikos ist die Datenlage überzeugend [22–24]. Mit durchschnittlich 47 g Sojaprotein pro Tag kann das LDL-Cholesterin um > 20 % gesenkt werden [22]. Wirksam scheint vor allem die Gabe von Sojaprotein zu sein, weniger die isolierte Gabe von Isoflavonen [25].

■ Reduktion des Krebsrisikos

Der Nutzen von Multivitaminpräparaten in der Prävention von Krebserkrankungen ist nicht gesichert [26, 27]. In einer schwedischen Kohorte war das Brustkrebsrisiko bei Verwendung von Multivitaminen sogar um 19 % erhöht [28]. Einer Metaanalyse von 8 Beobachtungsstudien zufolge besteht kein Zusammenhang zwischen der Verwendung von Multivitaminen und dem Brustkrebsrisiko [29]. Auch in der Women's Health Initiative zeigte sich kein Effekt der Einnahme von Multivitaminen auf das Risiko für Karzinome der Brust, des Darms, des Endometriums, der Ovarien oder der Lunge bei postmenopausalen Frauen [30].

Möglicherweise wird der Nutzen einer Supplementierung vom Zeitpunkt der Intervention bestimmt. Daten der EPIC-Studie, einer europäischen Kohorte, zufolge war sowohl die Krebs-, als auch Gesamt mortalität bei denjenigen Frauen und Männern, die schon vor Studieneintritt Supplemente nutzten, signifikant geringer als bei denjenigen, die erst im Verlauf der mehrjährigen Beobachtungsphase mit der Einnahme von Supplementen begannen (Abb. 5) [31]. Auch wenn um verschiedene weitere Einflussgrößen adjustiert wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Teilnehmer, die schon vor Studienbeginn Supplemente nutzten, ein besserer Lebensstil charakterisierte. Dafür spricht, dass in Deutschland Supplemente vor allem von Gesundheitsbewussten mit einer ohnehin schon besseren Ernährungsweise genutzt werden. Allerdings werden die Ergebnisse der EPIC-Studie durch eine 3-jährige chinesische Interventionsstudie unterstützt. In dieser Arbeit war die Supplementierung von 50 µg Selen, 30 mg Vitamin E und 15 mg β-Carotin im 10-jährigen Follow-up bei Teilnehmern < 55 Jahre mit einer geringfügig niedrigeren Krebs- und Gesamt mortalität verknüpft, nicht hingegen bei älteren (Abb. 6) [32]. Gleichwohl müssen die Ergebnisse in diesem besonderen Kollektiv sehr vorsichtig interpretiert werden, zumal die Gabe von Vitamin A und Zink mit einer höheren Schlaganfall- und Gesamt mortalität verknüpft war.

Unklar ist auch die Datenlage zu Folsäure und B-Vitaminen in der Krebsprävention. Das gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass Folsäure das Zellwachstum begünstigt. In 2 randomisierten, kontrollierten Studien an Teilnehmern mit ischämischer Herzkrankheit führte der Einsatz von 800 µg Folsäure in Kombination mit 400 µg Vitamin B₁₂ pro Tag zu einer 38%igen

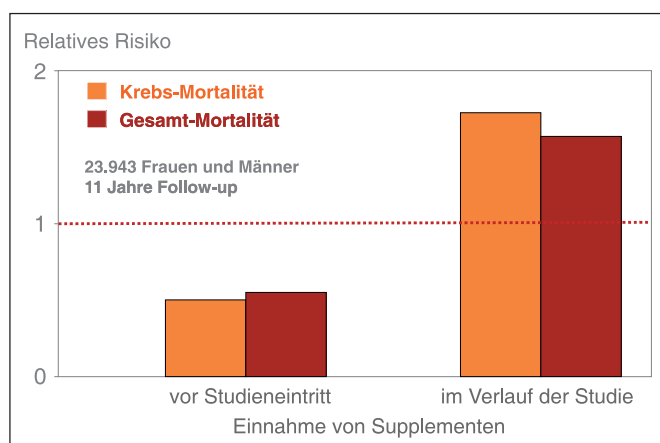


Abbildung 5: Vitaminsupplemente und Risiko für Krebs- und Gesamt mortalität bei 23.943 Frauen und Männern in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Einnahme. Nach [31].

Erhöhung der Krebsmortalität und einer 18%igen Erhöhung der Gesamtmortalität im Vergleich zur Placebogruppe (Abb. 7) [33]. Die isolierte Gabe von Vitamin B₆ zeigte dagegen keinerlei signifikante Effekte. Sehr wahrscheinlich ist der Effekt von Folsäure auf das Krebsrisiko abhängig von der Alkoholzufuhr, dem Nikotinkonsum, genetischen Polymorphismen, dem Rezeptorstatus und dem Tumorstadium. In 2 Metaanalysen von Beobachtungsstudien war beispielsweise eine höhere Gesamtfolataufnahme mit einem geringeren Risiko für Karzinome des Kolons und Rektums assoziiert [34, 35].

Bei Rauchern führte die Supplementierung mit β -Carotin oder Vitamin A nachweislich zu einem höheren Lungenkrebsrisiko. Ergebnissen von Beobachtungsstudien zufolge scheint eine höhere Selenaufnahme zwar mit einem geringeren Krebsrisiko assoziiert zu sein; diese Ergebnisse konnten in randomisierten, kontrollierten Studien allerdings nicht bestätigt werden [36]. Supplementierungen mit Vitamin E und C in Kombination mit Selen, Zink und β -Carotin zeigten bei Frauen weder nach der im Mittel 7,5-jährigen Intervention noch im weiteren Follow-up über 5 Jahre protektive Effekte auf die Krebsinzidenz [37].

Niedrigere Spiegel an 25-Hydroxy-Vitamin D waren in mehreren Arbeiten mit einem höheren Risiko für Brust- oder Darmkrebs assoziiert. Offen ist allerdings die Frage, ob sich in der Praxis durch Vitamin-D-Gaben tatsächlich das Krebsrisiko senken lässt. In der Women's Health Initiative reduzierte die Gabe von 400 IE Vitamin D weder die Krebs- noch die Gesamtmortalität. In einer randomisierten, kontrollierten Studie war auch die Aufnahme von 800 IE Vitamin D nicht mit einer signifikanten Reduktion der Krebsinzidenz oder -mortalität

verknüpft [38]. Dementsprechend ist die Evidenz für Vitamin D zur Prävention von Krebs oder Herz-Kreislauferkrankungen nach wie vor unzureichend [40]. Ein niedriger Vitamin-D-Spiegel könnte beispielsweise lediglich ein Surrogatmarker für seltenen Aufenthalt im Freien und geringe körperliche Aktivität darstellen. Fehlende körperliche Aktivität erhöht aber nachweislich die Krebs- und Gesamtmortalität [41]. In einer neuen Arbeit waren nicht nur niedrige, sondern auch höhere Vitamin-D-Spiegel mit einer erhöhten Gesamtmortalität verknüpft [41].

Die Studien zu Sojakonsum und Brustkrebsrisiko sind nicht einfach zu interpretieren [42, 43]. Möglicherweise ist der Effekt abhängig von der Dosierung und insbesondere vom Zeitpunkt der Intervention. Ein lebenslanger Verzehr von Sojaprotein und Isoflavonen in höherer Dosierung von Kindheit an reduziert möglicherweise das Brustkrebsrisiko. Hierfür sprechen 2 Metaanalysen von Beobachtungsstudien, die zeigten, dass bei Frauen aus westlichen Ländern mit geringerem Sojakonsum keine Beziehung besteht, während die höhere, lebenslange Aufnahme von Isoflavonen zumindest in asiatischen Ländern mit einer Risikoreduktion assoziiert ist [44, 45].

Osteoporose-Prävention

Eine wesentliche Maßnahmen der Osteoporoseprävention umfasst die ausreichende Aufnahme an Kalzium und Vitamin D in Verbindung mit körperlicher Aktivität [46, 47]. Wegen möglicher Nebenwirkungen einer höheren Kalziaufnahme auf das kardiovaskuläre Risiko durch Supplemente reicht gemäß der S3-Leitlinie des DACH-Verbandes für Osteologie allerdings in der Prävention der Osteoporose eine tägliche Kalziaufnahme von 1000 mg pro Tag aus, die möglichst über die Ernährung gedeckt werden sollte [15, 48]. Insgesamt sollte die Kalziaufnahme über Lebensmittel und Supplemente 1500 mg am Tag nicht überschreiten.

Die Versorgung mit Vitamin D ist in der Praxis häufig schwierig. Lediglich Nahrungsmittel wie fettreicher Seefisch, Eigelb und Champignons liefern nennenswerte Mengen an Vitamin D. Mehr als 90 % der Vitamin-D-Zufuhr werden aber über die Syntheseleistung der Haut generiert. Durch die geringe Sonneneinstrahlung in den Wintermonaten und den heute selteneren Aufenthalt im Freien sowie die Verwendung von Kosmetika mit Lichtschutzfaktor ist eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D in der Bevölkerung zunehmend nicht gewährleistet. Als wünschenswert gelten Vitamin-D-Spiegel von 50 nmol/l (20 ng/ml) [47]. Neue Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) raten zur Supplementierung von 20 μ g Vitamin D (800 IE), wenn keine ausreichende Eigensynthese gewährleistet ist. Hinzu kommt, dass die Syntheseleistung der Haut im Alter nachlässt. Neben der Osteoporoseprävention reduziert eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D auch das Sturzrisiko, weil die neuromuskuläre Koordination verbessert wird. Hierfür scheinen allerdings Supplementierungen von 700–1000 IE pro Tag notwendig zu sein [48].

Inwieweit Soja zur Prävention der Osteoporose eingesetzt werden kann, ist bisher nicht klar. In einigen Arbeiten zeigte sich ein protektiver Effekt von Sojaprotein oder von Isoflavonen auf die Knochendichte bzw. das Frakturrisiko, in anderen

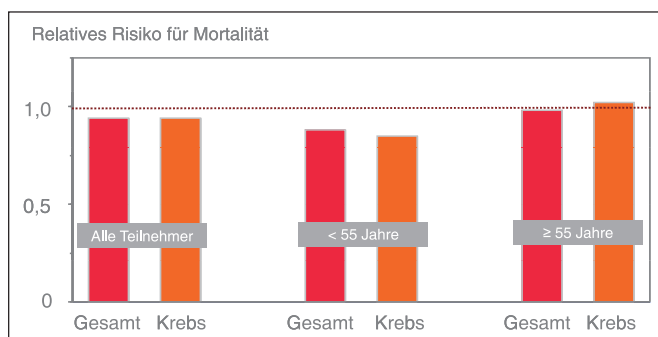


Abbildung 6: Krebs- und Gesamtmortalität nach 3-jähriger Supplementierung mit 50 μ g Selen, 30 mg Vitamin E und 15 mg β -Carotin pro Tag in Abhängigkeit vom Alter bei 29.584 Teilnehmern im Linxian Trial. Nach [32].

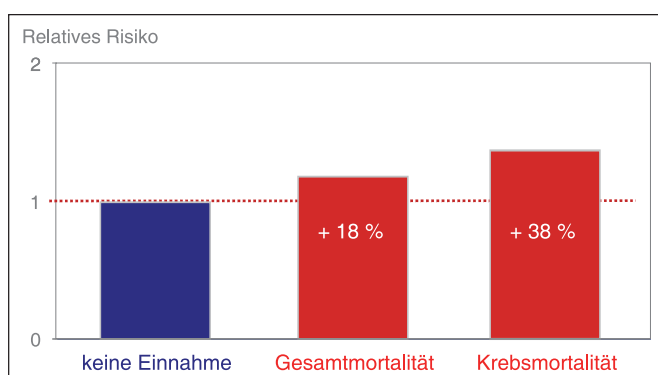


Abbildung 7: Effekt einer täglichen Supplementierung mit 800 μ g Folsäure und 400 μ g Vitamin B₁₂ auf die Krebs- und Gesamtmortalität bei 3424 Teilnehmern. Nach [33].

Arbeiten dagegen nicht [49–51]. Möglicherweise profitieren vor allem jüngere Frauen sowie Frauen mit geringerem Körpergewicht oder einer niedrigen Kalziumaufnahme von Supplementierungen mit Isoflavonen [52, 53].

Kognitive Leistungen und Depressionen

Neueren Untersuchungen zufolge lässt sich das Risiko für Depressionen sowie beginnende Demenz und Morbus Alzheimer möglicherweise durch höhere Gaben von Omega-3-Fettsäuren reduzieren [54–56]. Die bisherige Datenlage reicht aber nicht aus, um Empfehlungen zu formulieren. Höhere Homocysteinspiegel waren in Beobachtungsstudien mit einem höheren Risiko für Alzheimer und Demenz assoziiert [57]. In Übereinstimmung damit konnte in einer randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie eine Supplementierung mit Folsäure, Vitamin B₆ und B₁₂ eine leichte kognitive Beeinträchtigung um > 29 %, bei Studienteilnehmern mit Homocysteinspiegeln > 13 µmol/l sogar um bis zu 53 % verringert werden [58]. Sinnvoll ist vermutlich eine frühe Prävention. Allerdings bedarf es weiterer randomisierter, kontrollierter Studien, um die bisher gezeigten Effekte zu verifizieren und entsprechende Dosierungsempfehlungen abzuleiten.

Nahrungsergänzungsmittel – Wirksamkeit muss nicht belegt sein

Nahrungsergänzungsmittel zählen rechtlich betrachtet zu den Lebensmitteln und sind dazu bestimmt, die allgemeine Ernährung zu ergänzen. Inhaltsstoffe und Darreichungsform können identisch mit Arzneimitteln sein, was eine Unterscheidung in der Praxis erschwert. Zu den häufigsten Inhaltsstoffen zählen Vitamine, Mineralstoffe und pflanzliche Extrakte in konzentrierter Form. Höchst- und Mindestmengen sollen durch eine EU-Regelung festgelegt werden. Anders als bei Medikamenten muss der Wirksamkeitsnach-

weis nicht durch klinische Studien erbracht werden. Die Produkte dürfen allerdings keine Nebenwirkungen haben und nicht mit Heilwirkung werben. Gesundheitsbezogene Aussagen müssen gemäß der Health-Claims-Verordnung neuerdings belegt und zugelassen werden. Anzeigepflicht und Kennzeichnung von Nahrungsergänzungsmitteln unterliegen europaweit der Verordnung über Nahrungsergänzung (NemV). Bisher ist vor der Marktzulassung eine Registrierung beim Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) vorgeschrieben. Auch zukünftig sollen Nahrungsergänzungsmittel gemäß einem neuen Gesetzesentwurf des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) einer Zulassungspflicht unterliegen.

Qlaira® – Ein modernes orales Kontrazeptivum



Zur Behandlung starker Menstruationsblutungen zugelassen.



www.diepille.at



Science For A Better Life

- Als einziges orales Kontrazeptivum in Österreich für die „Behandlung starker Monatsblutungen“ zugelassen¹
- Qlaira® wirkt mit naturidentem Östrogen und bewährtem Dienogest¹
- Das bewährte Dienogest mit dem starken gestagenen Effekt am Endometrium¹
- 4 Phasen – 2 Wirkstoffe: Niedrig und ausgewogen dosiert für einen stabilen Estradiolspiegel über den gesamten Zyklus¹
- Einfache Pilleneinnahme: Durchgehend ohne Pause

¹ **Qlaira® Filmtabletten; Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Packung (28 Filmtabletten) beinhaltet in der folgenden Reihenfolge: 2 dunkelgelbe Tablette mit 3 mg Estradiolvalerat, 5 mittelrote Tablette mit 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest, 17 hellgelbe Tablette mit 2 mg Estradiolvalerat und 3 mg Dienogest, 2 dunkelrote Tablette mit 1 mg Estradiolvalerat, 2 weiße Tablette, die keine Wirkstoffe enthalten. Sonstiger Bestandteil: Lactose (nicht mehr als 50 mg pro Tablette). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Wirkstoffhaltige Filmtabletten: Tablettkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, vorverkleisterte Maisstärke, Povidon 25 (E1201), Magnesiumstearat (E572), Tablettüberzug: Hypromellose Typ 2910 (E464), Macrogol 6000, Talkum (E553b), Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172) und/oder Eisenoxid rot (E172). Wirkstofffreie Filmtabletten sind: Tablettkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon 25 (E1201), Magnesiumstearat (E572), Tablettüberzug: Hypromellose Typ 2910 (E464), Talkum (E553b), Titandioxid (E 171). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gestagene und Östrogene, Sequenzialpräparate, ATC-Code: G03AB. **Anwendungsgebiete:** Orale Kontrazeption. Behandlung von starken Menstruationsblutungen bei Frauen ohne organische Erkrankung, die eine orale Kontrazeption anwenden möchten. **Gegenanzeigen:** Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der KOK-Anwendung zum ersten Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden: Bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombosen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie); Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombosen (z. B. Myokardinfarkt) oder deren Prodromalstadien (z. B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke); Bestehende oder vorausgegangene zerebrovaskuläre Insulte; Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder eine arterielle Thrombose: Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen, schwere Hypertonie, schwere Dyslipoproteinämie; Erbliche oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomöozysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupus antikoagulans); Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht; Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben; Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne); Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust); Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen; Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese; Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6-10, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Oktober 2010 1205.0108.L.WHC.Qlaira

Für die Wirksamkeit von Säften oder Obst- und Gemüseextrakten fehlt derzeit die wissenschaftliche Evidenz, wenn auch zumindest ein Teileffekt der Ausgangsprodukte nahe liegt. Bei Presssäften verbleiben beispielsweise die Ballaststoffe und der größte Teil der Flavonoide im Trester. Sowohl Obst- und Gemüseextrakte als auch Säfte tragen nicht im gleichen Umfang wie die eigentlichen Nahrungsmittel zur Volumenfüllung und damit Sättigung bei. Bisherige Studien zum Nutzen der Produkte basieren in erster Linie auf der Beeinflussung von Surrogatparametern wie Inflamationsmarkern, oxidativem Stress oder Plasmaspiegeln bestimmter Vitamine.

Die derzeitige Studienlage spiegelt sich in den aktuellen Richtlinien der Fachgesellschaften zum Einsatz von Supplementen zur Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen, Malignomen und Osteoporose wider. Weder die American Heart Association (AHA), noch die American Cancer Society (ACS), der World Cancer Research Fund (WCRF) oder die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfehlen derzeit den allgemeinen, ungezielten Einsatz von Supplementen im Rahmen der Primärprävention. Nur ein nachgewiesener Mangel stellt eine Indikation dar. Empfohlen wird eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D und bei unzureichender alimentärer Zufuhr auch von Kalzium zur Aufrechterhaltung der Knochengesundheit insbesondere bei älteren Frauen.

Zusammenfassung und klinische Relevanz

Fast jede 2. Frau > 50 Jahre nimmt regelmäßig Supplemente ein. Die Mehrheit der Patientinnen berät sich nicht mit ihrem Arzt, was zu inadäquater Dosierung, potenziellen Nebenwirkungen und Interaktionen mit Medikamenten führen kann. In Hinblick auf die Reduktion des Risikos für Krebs oder Herz-Kreislauferkrankungen ist die Evidenz für die meisten Supplemente bisher unzureichend. Anders als Medikamente dürfen Nahrungsergänzungsmittel ohne Nachweis ihrer Wirksamkeit durch klinische Studien vertrieben werden. Der allgemeine Gebrauch stellt daher eine Gratwanderung zwischen Nutzen und Risiko dar, weshalb gezielt supplementiert werden sollte. Für eine Osteoporoseprophylaxe wird eine ausreichende Versorgung mit Kalzium aus der Nahrung und gegebenenfalls eine Supplementierung von Vitamin D empfohlen. Unter älteren Frauen ist ein Mangel an Vitamin B₁₂ aufgrund ungenügender Versorgung oder atrophischer Gastritis verbreitet. Für eine Reihe weiterer Indikationen – beispielsweise zum Erhalt kognitiver Funktionen – ist die Datenlage für eine allgemeine Empfehlung noch unzureichend.

Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin weist auf folgende Beziehung hin: Frau Dr. oec. troph. Birgit-Christiane Zyriax ist als Referentin zum Thema „Ernährung in der Schwangerschaft“ für Jenapharm GmbH & Co. tätig.
E. Windler: kein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. NVS II, Nationale Verzehrsstudie. Ergebnisbericht Teil 1 und Teil 2. Karlsruhe, Max Rubner-Institut, 2008. <http://www.was-esse-ich.de>
2. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (Hrsg.). Ernährungsbericht 2004. DGE-Medien, Bonn, 2004.
3. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Aufl., 3. korrig. Nachdr., Umschau Buchverlag, Frankfurt/Main, 2008.
4. van Asselt DZ, de Groot LC, van Staveren WA, et al. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 328–34.
5. Yetley EA. Multivitamin and mineral dietary supplements: definitions, characterization, bioavailability, and drug interactions. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 269S–276S.
6. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1243–62.
7. Mursu J, Robien K, Harnack LJ, et al. Dietary supplements and mortality rate in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med*. 2011; 171: 1625–33.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23–33.
9. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297: 842–57.
10. Zhou Y-H, Tang J-Y, Wu M-J, et al. Effect of folic acid supplementation on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6: e25142.
11. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, et al. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 296: 2720–6.
12. LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 559–67.
13. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension* 2008; 52: 847–55.
14. Robinson JG, Manson JE, Larson J, et al. Lack of association between 25(OH)D levels and incident type 2 diabetes in older women. *Diabetes Care* 2011; 34: 628–34.
15. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262–6.
16. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3691.
17. Stranges S, Sieri S, Vinceti M, et al. A prospective study of dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes. *BMC Public Health* 2010; 10: 564.
18. Stranges S, Navas-Acien A, Rayman MP, et al. Selenium status and cardiometabolic health: state of the evidence. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 754–60.
19. Navas-Acien A, Bley J, Guallar E. Selenium intake and cardiovascular risk: what is new? *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 43–9.
20. GISSI – Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-prevention trial. *Lancet* 1999; 354: 447–55.
21. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al.; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090–8.
22. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333: 276–82.
23. Anderson JW, Bush HM. Soy protein effects on serum lipoproteins: a quality assessment and meta-analysis of randomized, controlled studies. *J Am Coll Nutr* 2011; 30: 79–91.
24. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 397–408.
25. Aubertin-Leheudre M, Lord C, Khalil A, et al. Isoflavones and clinical cardiovascular risk factors in obese postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Womens Health* 2008; 17: 1363–9.
26. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, et al. Multivitamin use and the risk of mortality and cancer incidence: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 906–14.
27. Bérubé S, Diorio C, Brisson J. Multivitamin-multimineral supplement use and mammographic breast density. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1400–4.
28. Larsson SC, Akesson A, Bergkvist L, et al. Multivitamin use and breast cancer incidence in a prospective cohort of Swedish women. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1268–72.
29. Chan AL, Leung HW, Wang SF. Multivitamin supplement use and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 476–84.
30. Neuhauser ML, Wassertheil-Smolter S, Thomson C, et al. Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women's Health Initiative cohorts. *Arch Intern Med* 2009; 169: 294–304.
31. Li K, Kaaks R, Linseisen J, et al. Vitamin/mineral supplementation and cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in a German prospective cohort (EPIC-Heidelberg). *Eur J Nutr* 2012; 51: 407–13.
32. Qiao Y-L, Dawsey SM, Kamangar F, et al. Total and cancer mortality after supplementation with vitamins and minerals: follow-up of the Linxian General Population Nutrition Intervention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 507–18.
33. Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA* 2009; 302: 2119–26.

34. Kennedy DA, Stern SJ, Moretti M, et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2011; 35: 2–10.
35. Kim DH, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Pooled analyses of 13 prospective cohort studies on folate intake and colon cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 1919–30.
36. Denhehy C, Tsourounis C. A review of select vitamins and minerals used by postmenopausal women. *Maturitas* 2010; 66: 370–80.
37. Hercberg S, Kesse-Guyot E, Druet-Pecollo N, et al. Incidence of cancers, ischemic cardiovascular diseases and mortality during 5-year follow-up after stopping antioxidant vitamins and minerals supplements: a postintervention follow-up in the SU.VI.MAX Study. *Int J Cancer* 2010; 127: 1875–81.
38. Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, et al.; RECORD Trial Group. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D(3) and/or calcium (RECORD trial). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 614–22.
39. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155: 827–38.
40. Neuhauser ML, Manson JE, Millen A, et al. The influence of health and lifestyle characteristics on the relation of serum 25-hydroxyvitamin D with risk of colorectal and breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 673–84.
41. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, et al. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: The CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2644–52.
42. Hilakivi-Clarke L, Andrade JE, Helferich W. Is soy consumption good or bad for the breast? *J Nutr* 2010; 140: 2326S–2334S.
43. Velentzis LS, Woodside JV, Cantwell MM, et al. Do phytoestrogens reduce the risk of breast cancer and breast cancer recurrence? What clinicians need to know. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1799–806.
44. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, et al. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2008; 98: 9–14.
45. Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 315–23.
46. Nordin BE. The effect of calcium supplementation on bone loss in 32 controlled trials in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2009; 20: 2135–43.
47. Dachverband Osteologie e.V. (DVO). Leitlinie Osteoporose. http://www.dvo-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009
48. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
49. Zhang X, Shu XO, Li H, et al. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1890–5.
50. Arjmandi BH, Lucas EA, Khalil DA, et al. One year soy protein supplementation has positive effects on bone formation markers but not bone density in postmenopausal women. *Nutr J* 2005; 4: 8.
51. Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, et al. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1363–9.
52. North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 2011; 18: 732–53.
53. Chen YM, Ho SC, Lam SS, et al. Beneficial effect of soy isoflavones on bone mineral content was modified by years since menopause, body weight, and calcium intake: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause* 2004; 11: 246–54.
54. Rondanelli M, Giacosa A, Opizzi A, et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on depressive symptoms and on health-related quality of life in the treatment of elderly women with depression: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Coll Nutr* 2010; 29: 55–64.
55. Martins JG. EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr* 2009; 28: 525–42.
56. Cederholm T, Palmblad J. Are omega-3 fatty acids options for prevention and treatment of cognitive decline and dementia? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 150–5.
57. Ho RC, Cheung MW, Fu E, et al. Is high homocysteine level a risk factor for cognitive decline in elderly? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 607–17.
58. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; 5: e12244.

Dr. oec. troph. Birgit-Christiane Zyriax

Studium der Ernährungswissenschaften an der Justus-Liebig-Universität Gießen. Tätigkeit in Redaktion, Gesundheitsmarktforschung und Public Relations. Promotion an der Justus-Liebig-Universität zum Thema „Ernährungs- und Lebensstil-bedingte Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit bei Frauen“, durchgeführt am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Klinische Studien zu Ernährung, Lebensstil und kardiovaskulären Erkrankungen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Lehraufträge und Entwicklung von Lehrkonzepten am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, dem Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Gießen und der Hochschule für angewandte Wissenschaften, Fakultät Life Science. Fortbildungen zur kardiovaskulären Prävention, Krebsprävention, Prävention im betrieblichen Setting, Nahrungsergänzungsmitteln und zu Ernährung und Lebensstil in der Schwangerschaft.



Kongresse Veranstaltungen

- **20.–22. September 2012; AKH Hörsaalzentrum, Ebene 8, Wien:** VI. Internationaler Dialog: Geburtshilfe, Hebammen, Anästhesie und Neonatologie im Gespräch.
Kongresspräsident: Univ.-Prof. Dr. Christian Dadak, Abteilung für Geburtshilfe, Medizinische Universität Wien.
Themen: Vorträge und Workshops rund um das Thema Geburt.
Kongress-Homepage: www.perinatal-dialog.at
Information: AZ med.info, A-1010 Wien, Helferstorferstraße 4; Tel.: +43/1/536 63-48, Fax: +43/1/535 60-16; E-Mail: azmedinfo@media.co.at
- **29. November – 1. Dezember 2012; Aula der Wissenschaften, Wien:** Gynäkologie Update Refresher.
Wissenschaftliche Gesamtleitung: Prof. Dr. Franz Fischl, Prof. DDr. Johannes Huber, Medizinische Universität Wien.
Themen: Operative Gynäkologie • Systemische gynäkologische Erkrankungen • Ethik und Recht in der Frauenheilkunde • Moderne Sterilitätsabklärung und Therapie • Moderne gynäkologische Endokrinologie • Sexualität in Jugend und Alter.
Referenten: M. Birkhäuser, E. Bragagna, C. Brezinka, C. Dadak, I. Dessulemoustier-Bovekercke-Ofner, D. Dörfler, M. Eichbaum, S. Elnekheli, F. Fischl, J. Huber, P. Kampits, H. Kölbl, L. Loimer, B. Maier, A. Obruca, H. Ofner, J. Ott, C. Riedl, W. Rossmanith, K. Schiessl, R. Seufert, S. Trautmann, A. Weghofer, R. Wenzl, A. Zimmermann.
Zertifizierung: 24 DFP-Punkte.
Weitere Informationen und Anmeldung: Forum für medizinische Fortbildung – FomF GmbH, A-2500 Baden bei Wien, Braitnerstraße 87/6 – Postfach 134; Tel.: +43/2252/263 263 10, Fax: +43/2252/263 263 40, E-Mail: info@fomf.at; www.fomf.at

Endokrine Therapieoptionen in der Menopause: GH, Melatonin, DHEA etc.?

J. Bojunga

Kurzfassung: In den vergangenen Jahren hat die Lebenserwartung insbesondere in den modernen Industriegesellschaften aufgrund unterschiedlicher Faktoren deutlich zugenommen. Der natürliche Alterungsprozess geht dabei mit körperlichen Veränderungen einher, wie zum Beispiel Zunahme des Fettgewebes, Abnahme der Muskelmasse und muskulären Kraft, Abnahme der Knochendichte, Hautdicke, Hautelastizität sowie auch des geistigen und sexuellen Vermögens. Darüber hinaus sind viele Menschen in den letzten Lebensjahren von einem Verlust der Selbstständigkeit und Lebensfreude betroffen. Dennoch sind niedrige Hormonserumkonzentrationen auf der anderen Seite nicht etwa ein Kausalfaktor des Alterns und durchaus mit exzellenter Leistungsfähigkeit und Gesundheit vereinbar. Sie stellen deshalb keine Indikation zur Hormonsubstitution *per se* dar.

In kontrollierten Studien war die Substitutionstherapie mit Wachstumshormon, DHEAS sowie Melatonin bei postmenopausalen Frauen zudem nicht wirksam für die Behandlung alterungsassoziierter Beschwerden und körperlicher Veränderungen.

Schlüsselwörter: Anti-Aging, Wachstumshormon, DHEAS, Melatonin, Postmenopause

Abstract: Endocrine Therapy Options in Menopause: GH, Melatonin, DHEA etc.? In the last decades, life expectancy increased significantly due to different factors, especially in modern industrial societies. The natural aging process is accompanied by several physical changes, such as an increase in adipose tissue, a decrease in muscle mass and muscle strength,

and a decrease in bone density, skin thickness, skin elasticity, and mental and sexual abilities. In addition, many older people experience a loss of independence and love of life in the last years of their life. However, low hormone serum concentrations on the other hand are not a causal factor of this aging process and are consistent with excellent physical performance and health-related quality of life. Therefore there is no indication for hormone replacement therapy *per se*.

In addition, in controlled studies, growth hormone, DHEAS, as well as melatonin replacement therapy were ineffective for treating many of the symptoms of age-related changes in physiologic function. **J Gynäkol Endokrinol 2012; 22 (3): 12–5.**

Key words: anti-aging, growth hormone, DHEAS, melatonin, postmenopause

■ Einleitung

In den vergangenen Jahrzehnten hat die Lebenserwartung insbesondere in modernen Industriegesellschaften aufgrund unterschiedlicher Faktoren deutlich zugenommen. Der natürliche Alterungsprozess geht jedoch mit körperlichen Veränderungen wie Zunahme des Fettgewebes, Abnahme der Muskelmasse und muskulären Kraft, Abnahme der Knochendichte, Hautdicke, Hautelastizität sowie auch des geistigen und sexuellen Vermögens einher. Zudem besteht bei vielen alten Menschen in den letzten Lebensjahren ein Verlust an Selbstständigkeit und Lebensfreude.

Diese als negativ bewerteten Prozesse des Alterns aufzuhalten oder zu verlangsamen, ist mutmaßlich ein seit jeher gehegter Wunsch des Menschen. So scheint es nahezu liegen, in diesen natürlichen Alterungsprozess mit entsprechenden medikamentösen Therapien einzugreifen. Häufig wird diese kontrovers diskutierte Art der Medizin unter dem unscharf definierten Begriff der „Anti-Aging-Medizin“ feilgeboten. Versprechen die Befürworter der Anti-Aging-Medizin langes und glückliches Leben mit Erhalt der Jugendlichkeit, so kritisieren die Gegner dies häufig als eine dem Zeitgeist geschuldete, unseriöse und in ihrer Wirkung nicht gesicherte ärztliche Behandlungsform, die immer auch im Verdacht steht, unter kommerziellen Interessen neue „Patientenkollektive“ erschließen und entsprechend vertriebene Produkte absetzen zu wollen.

Aus dem Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie, Ernährungsmedizin, Medizinische Klinik I, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Jörg Bojunga, Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie, Ernährungsmedizin, Medizinische Klinik I, Johann Wolfgang Goethe-Universität, D-60590 Frankfurt am Main, Theodor-Stern-Kai 7; E-Mail: joerg.bojunga@kgu.de

In diesem Übersichtsartikel sollen die mögliche Rationale sowie die im Rahmen wissenschaftlicher Studien nachgewiesenen Effekte einer Therapie mit Wachstumshormon, mit dem Nebennierenandrogen DHEA sowie mit Melatonin insbesondere bei postmenopausalen Frauen kritisch dargestellt werden. Fallberichte und Anwendungsbeobachtungen, die wissenschaftlichen Mindestkriterien nicht entsprechen, wurden nicht berücksichtigt.

■ Das Altern des Menschen – ein substitutionsbedürftiger Zustand?

Weithin auch in der Allgemeinbevölkerung bekannt ist der Abfall der „Hormonspiegel“ im Alter, wobei insbesondere der Abfall der Geschlechtshormone bei der Frau in der Menopause klinisch offensichtlich wird. Zweifellos kommt es jedoch in dieser Lebensphase auch zum Abfall weiterer Hormone, wie des Wachstumshormons, des DHEA sowie des Melatonins. Zudem haben einige epidemiologische Studien nachweisen können, dass die Hormonkonzentrationen im Blut bei „gesünderen“ älteren Menschen häufig höher sind als bei „kränkeren“ älteren Menschen.

Trägt man nun – wie dies von Befürwortern der Anti-Aging-Medizin gerne getan wird – den genannten Abfall der Hormone in eine Graphik gegen die Lebensjahre auf und fügt eine Kurve für die Sterblichkeitsrate der jeweiligen Alterspopulation ein, so scheint sich zwanglos nicht nur ein Kausalzusammenhang zwischen Abfall der Hormonkonzentrationen und erhöhter Sterblichkeit zu ergeben, sondern es wird suggeriert, dass sich durch ein Anheben der Hormonkonzentration auf das Niveau von Jüngeren durch entsprechende Präparate auch die Sterblichkeitsrate senken lasse. Mithin entsteht der Eindruck,

das Altern müsse einen substitutionsbedürftigen Zustand darstellen und wer dies versäume, verschenke nicht nur Lebensqualität, sondern auch Lebensjahre.

Dass es sich wirklich um einen Kausalzusammenhang zwischen den genannten Parametern handelt, ist wissenschaftlich nicht nur nicht erwiesen, sondern in hohem Maße zweifelhaft. Vielmehr besteht Grund zu der Annahme, dass es sich hier um eine sog. Scheinkorrelation handelt. Erschwert wird die kritische Wahrnehmung dieses scheinbaren Zusammenhangs, da die Kausalität für den Betrachter zunächst logisch nachvollziehbar erscheint. Andere Scheinkorrelationen werden jedoch von mutmaßlich allen Betrachtern sofort als solche erkannt: Höfer [1] konnte statistisch zweifelsfrei nachweisen, dass eine hochsignifikante Korrelation zwischen Abnahme der Geburtenrate und Anzahl der „Klapperstörche“ in Deutschland besteht. Diese Problematik des scheinbar Korrelierten und des nachgewiesenen kausalen Zusammenhanges erschwert zweifellos auch die Interpretation der Alterungsprozesse als physiologisch oder pathologisch sowie deren medikamentöse Beeinflussbarkeit.

■ Hormonsubstitution im Alter – was sind die Ziele?

Die zentrale Frage einer Hormonsubstitution im Alter im weiteren Sinne ist für den Patienten zweifellos die nach dem zu erreichenden Ziel einer Therapie. Nicht selten bleibt dies unklar. Häufig als Ziel genannt werden hier jedoch eine Verbesserung der Lebensqualität, Lebensverlängerung, bessere Körperzusammensetzung, höhere Muskelkraft, sexuelle Jugend und Erfüllung, weniger Krankheiten sowie ein Aufhalten der sichtbaren Alterungsprozesse in der äußeren Erscheinung. Existieren für einige dieser Parameter Anhaltspunkte eines positiven Effektes einer Therapie mit Wachstumshormon, DHEA oder Melatonin, gibt es für andere keinerlei wissenschaftliche Evidenz. Häufig weniger beachtet werden jedoch unerwünschte Wirkungen, die in der Nutzen-Risiko-Bewertung einer seriösen Therapie dem Patienten offen dargelegt werden müssen.

■ Wachstumshormontherapie im Alter

Wachstumshormon ist ein Polypeptidhormon des Hypophysenvorderlappens, das seine Wirkung über zelluläre Rezeptoren an seinen Zielorganen über die Steuerung komplexer intrazellulärer Signalkaskaden entfaltet. Eingebettet ist die Freisetzung von Wachstumshormon in den hypothalamisch-hypophysären Regelkreis. Eines der Zielorgane – neben zahlreichen anderen – im Erwachsenenalter ist die Leber. Einfach nachvollziehbar ist die Wirkung von Wachstumshormon bei Babys, Kindern und Adoleszenten; Wachstumshormon wird zum Erreichen der Körperhöhe, -zusammensetzung und -proportionen benötigt. Zugelassen ist Wachstumshormon in Deutschland u. a. bei Kindern mit nachgewiesenem Wachstumshormonmangel sowie bei Erwachsenen mit nachgewiesenem schwerem Wachstumshormonmangel, entweder seit der Kindheit bestehend oder erworben, z. B. im Rahmen eines Ausfalls des Hypophysenvorderlappens. Die postulierten Effekte einer Therapie mit Wachstumshormon im Erwachsenenalter für diese Indikation sind eine Besserung der Körperzu-

sammensetzung (weniger Fett-, mehr Muskelmasse), eine Besserung des kardiovaskulären Risikoprofils (insbesondere des Lipidprofils), eine Besserung der Knochendichte sowie eine Besserung der Lebensqualität. Der wissenschaftliche Nachweis dieser Effekte ist jedoch schwierig und die bisher vorliegenden Erkenntnisse sind durchaus widersprüchlich, da die Therapie mit Wachstumshormon i. d. R. im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen und nicht – wie wissenschaftlich notwendig – in placebokontrollierten, doppelblinden, prospektiven Studien erfolgt. Eine solche Studie ist aus mehreren Gründen auch nicht durchführbar. Daraus ergibt sich, dass es auch für die Anwendung im Rahmen der Zulassung keinen Konsens unter Endokrinologen gibt, wer von einer Therapie mit Wachstumshormon bei nachgewiesenem Mangel profitieren könnte: Halten die einen eine großzügige Indikationsstellung für angemessen, sehen andere in der Indikation einen Ausdruck einer „Pharmaindustrie-getriggerten“ Anwendung.

In diesem Kontext noch kontroverser ist die Anwendung von Wachstumshormon bei Erwachsenen ohne nachgewiesenen Mangel im Rahmen der Anti-Aging-Medizin [2]. Eine placebokontrollierte Studie zum Effekt einer Therapie mit Wachstumshormon bei postmenopausalen Frauen konnte zwar eine signifikante Abnahme der Fettmasse, eine Zunahme der Muskelmasse sowie eine Zunahme der muskulären Kraft nachweisen [3]. Mit bis zu 30 % traten jedoch sehr häufig unerwünschte Wirkungen, insbesondere Ödeme, Karpaltunnelsyndrome, Arthralgien, Cephalgien sowie eine diabetische Stoffwechsellage, auf – Symptome, die bei der Akromegalie wohl bekannt sind. Studien zur Lebenserwartung und zu Wachstumshormon/IGF-1-Konzentrationen liegen bisher schlüssig nur aus dem Säugetiermodell vor. Hier führt die Ausschaltung – und nicht Aktivierung – der Wachstumshormon/IGF-1-Achse zu signifikant längerem Leben und weniger Erkrankungen, insbesondere dann, wenn eine Kalorienrestriktion eingehalten wird [3, 4].

Sicherheitsbedenken bestehen auch insbesondere in der durch die Therapie mit Wachstumshormon möglichen begünstigten Entstehung von Malignomen. Ist die erhöhte Inzidenz des kolorektalen Karzinoms bei der Akromegalie als Erkrankung mit Wachstumshormonexzess lange bekannt, haben sich in den vergangenen Jahren Hinweise dafür gemehrt, dass bereits bei Gesunden die Konzentration des IGF-1 als Wirkmediator des Wachstumshormons positiv mit der Inzidenz unterschiedlicher Karzinome korreliert [5].

■ DHEA-Therapie im Alter

Dehydroepiandrosteron (DHEA) und sein Sulfat (DHEAS) sind Hormone der Nebennierenrinde, die die höchste Konzentration aller Hormone im Blut aufweisen. Neben direkten Effekten von DHEA/DHEAS werden diese u. a. zu Testosteron und Östrogenen metabolisiert und können somit Effekte der Geschlechtshormone auslösen. Im Alter fallen die DHEA/DHEAS-Serumkonzentrationen signifikant ab [6–8].

Im Tierversuch zeigt DHEA antikarzinogene, antiinflammatorische, antiatherosklerotische und vasodilatatorische Effekte. Zudem bindet DHEA an zentralnervöse Rezeptoren und soll antidepressive Eigenschaften aufweisen. Obwohl DHEA insbesondere in den USA in großen Mengen als „over-the-coun-

ter“-Medikament in Eigentherapie angewendet wird, ist die Studienlage beim Menschen teilweise widersprüchlich und mögliche positive Effekte wurden nicht konklusiv bzw. nur an speziellen Patientengruppen – wie Frauen mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz und niedrigen DHEA-Spiegeln [9] – nachgewiesen.

In einer placebokontrollierten, doppelblinden Studie u. a. an älteren Frauen führte eine Therapie mit 50 mg DHEA erwartungsgemäß zu einem signifikanten Anstieg nicht nur der DHEA-Serumkonzentrationen, sondern auch der Östradiol-Serumkonzentrationen [10]. Ein positiver Effekt von DHEA auf die Körperzusammensetzung konnte jedoch ebenso wenig nachgewiesen werden wie eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit oder Lebensqualität. Laborchemisch waren zudem ein signifikanter Abfall des HDL- sowie ein tendenzieller Anstieg des LDL-Cholesterins nachweisbar, was als eher ungünstiger Effekt gewertet werden muss.

In einer weiteren placebokontrollierten, doppelblinden Studie an postmenopausalen Frauen führte eine Therapie mit täglich 50 mg DHEA in Verbindung mit einem 12-wöchigen Programm zur Steigerung der körperlichen Aktivität zu keinem zusätzlichen Effekt auf Körperzusammensetzung und Leistungsfähigkeit, die bereits durch das Trainingsprogramm alleine signifikant gebessert werden konnten [11].

Sicherheitsdaten zur Langzeitanwendung von DHEA beim Menschen liegen nicht vor. Die Metabolisierung von DHEA u. a. in Östrogene lässt jedoch Bedenken bezüglich der Begünstigung der Entstehung östrogenabhängiger Tumoren bei Frauen aufkommen. Dies wird durch aktuelle Daten gestützt, die eine starke Assoziation der Konzentration von Sexualhormonkonzentrationen bei postmenopausalen Frauen mit etablierten oder vermuteten Risikofaktoren für das Entstehen von Brustkrebs nachweisen konnten [12].

■ Melatonintherapie im Alter

Melatonin ist das Hormon der Epiphyse, dessen Freisetzung durch Dunkelheit stimuliert und durch Licht inhibiert wird. Die Sekretion von Melatonin weist somit eine ausgeprägte zirkadiane Rhythmik auf. Melatonin besitzt eine hohe Affinität zu zwei Rezeptoren (MT1 und MT2), die im gesamten Gehirn exprimiert werden, insbesondere in Hypothalamus, Substantia nigra, Hippocampus, Zerebellum etc. Diese Hirnregionen sind an der Regulierung unterschiedlicher homöostatischer Systeme wie dem Tag-Nacht-Rhythmus und der Thermoregulation beteiligt. Der nächtliche Anstieg der Melatonin-Serumkonzentration führt zu vermehrter Schlafneigung, reduzierter Körpertemperatur und verminderter Aufmerksamkeit [13]. Zeigt exogene Melatoninzufuhr im Tierversuch eine antidepressive Wirkung, scheint diese beim Menschen weniger ausgeprägt. Weitere Wirkungen, die dem Melatonin zugeschrieben werden, sind eine Verminderung des Blutdrucks und der Atheroskleroseentstehung, antikonvulsive Effekte, antikarzinogene Effekte u. a. m. [14].

Analog zu anderen Hormonen besteht auch beim Melatonin eine inverse Beziehung zwischen Körpergewicht und Melato-

nin-Serumkonzentrationen. Im Alter kommt es zu einem signifikanten Abfall der Melatoninbildung – ein Effekt, der auch im Zusammenhang mit den im Alter häufig auftretenden Schlafstörungen gesehen wird.

Es existieren zahlreiche Studien zur Anwendung von Melatonin am Menschen [14]. Daten zur Melatoninanwendung existieren zur Prophylaxe des Jetlags bei Flügen Richtung Osten [15]. Zudem gibt es zahlreiche Studien zur Therapie von Schlafstörungen und Depressionen mit Melatonin [16]. In Deutschland ist Melatonin als Retardformulierung 2 mg (Circadin®) zur kurzzeitigen Behandlung der primären Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren zugelassen. Diese Therapie simuliert die nächtliche Melatoninfreisetzung über 8–10 Stunden. Bei Alzheimer-Patienten führte Melatonin zu einer Verbesserung des Schlags sowie der kognitiven Funktion. In den vergangenen Jahren wurden zunehmend auch Melatonin-Analoga entwickelt, die sich durch ihre chemische Struktur und Rezeptorbindung vom Melatonin unterscheiden. Agomelatin ist ein orales Melatonin-Analagon, das neben MT1 und MT2 auch an 5-HT-Rezeptoren bindet. Neben chronobiologischen Effekten wirkt es antidepressiv und anxiolytisch. Agomelatin 25 mg (Valdoxan®) ist in Deutschland für die Behandlung von Episoden einer Major-Depression bei Erwachsenen zugelassen.

Überzeugende wissenschaftliche Daten zur Anwendung von Melatonin als sog. Radikalfänger mit lebensverlängerndem Effekt existieren ebenso wenig wie Daten zu Verringerung der Krebsinzidenz durch Melatonin, obwohl es hierfür zumindest pathophysiologische Konzepte gibt [17, 18].

■ Ein gesundes, langes Leben – immer ein bisschen frieren und ein bisschen hungern?

Die wissenschaftlichen Daten zum Nutzen einer Behandlung mit Wachstumshormon, DHEA und Melatonin in der Postmenopause sind bisher ernüchternd und es existieren keine Daten zur Langzeitsicherheit der Anwendung. An der Einsicht der Unvermeidbarkeit des Alterungsprozesses als etwas Natürliches führt auch unter dem Aspekt der möglichen Therapie mit diesen Hormonen kaum ein Weg vorbei. Dennoch ist der Wunsch der meisten nach einem langen Leben in Gesundheit evident – und menschlich. Neben der Frage der gesellschaftlichen Wahrnehmung des Alters ist man als behandelnder Arzt mit der Frage konfrontiert, welche Empfehlungen man geben kann. Eine alte Weisheit empfiehlt hierzu: „Immer ein bisschen frieren und ein bisschen hungern.“

Die bisher überzeugendsten Daten zur Erzielung eines lebensverlängernden Effektes und einer Reduktion von Krankheiten existieren in der Tat zur körperlichen Betätigung und v. a. zur Kalorienreduktion. Kalorienreduktion führt bei Nagern und Primaten interessanterweise auch zu einer Verminderung des altersassoziierten DHEAS-Abfalls sowie zu einem Anstieg der Melatonin-Serumkonzentration. Zudem kommt es zu einem Abfall der Körpertemperatur sowie der Insulinspiegel [19, 20]. In der epidemiologischen „Baltimore Longitudinal Study of Aging“ waren die Parameter „niedrige Körpertemperatur“, „niedrige Insulinspiegel“ sowie „hohe DHEAS-Spiegel“ über den Beobachtungszeitraum von 25 Jahren mit einem Überle-

bensvorteil bei der untersuchten Population der Männer assoziiert. Vor dem Hintergrund der Prävalenz des Übergewichtes sowie der Adipositas in Deutschland – 50 % der Frauen, $\frac{2}{3}$ der Männer – stellt sich die Frage, wie realistisch diese Empfehlungen umgesetzt werden können und ob sie vor dem Hintergrund der veränderten Lebensqualität durch Kalorienrestriktion vom Einzelnen überhaupt erwünscht sind.

■ Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Das Altern inklusive der hormonellen Veränderungen ist ein physiologischer Prozess und niedrige Hormonserumkonzentrationen sind kein Kausalfaktor des Alterns. Sie sind vereinbar mit exzellenter Leistungsfähigkeit und Gesundheit bei älteren Menschen und keine Indikation zur Hormonsubstitution *per se*.

Eine wissenschaftlich gesicherte Indikation für Wachstumshormon beim alternenden Menschen ohne nachgewiesenen Mangel existiert nicht, die Anwendung ist zudem für diese Indikation nicht zugelassen. Eine Therapie mit Wachstumshormon geht mit relevanten unerwünschten Wirkungen bei postmenopausalen Frauen einher, es bestehen erhebliche Sicherheitsbedenken bezüglich der Begünstigung einer Krebsentstehung. Ein positiver Effekt einer DHEA-Therapie konnte nur in ganz speziellen Patientengruppen nachgewiesen werden, bei postmenopausalen Frauen gibt es keinen überzeugenden Anhalt für einen positiven Effekt einer DHEA-Therapie. Es bestehen relevante Sicherheitsbedenken durch den Anstieg der Östrogene unter einer DHEA-Therapie bezüglich der Begünstigung der Entstehung östrogenabhängiger Tumoren. Melatonin und seine Analoga sind interessante Substanzen zur Behandlung des Jetlags, der Kurzzeittherapie von Schlafstörungen sowie Major-Depressionen. Ein Anti-Tumoreffekt ist denkbar.

Körperliche Aktivität verbessert die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität – auch postmenopausaler Frauen –, zudem verbessert sie endogene Hormonkonzentrationen. Ein lebensverlängernder Effekt durch Kalorienrestriktion ist bei Primaten nachgewiesen und existiert vermutlich auch beim Menschen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Hofer T, Przyrembel H, Verleger S. New evidence for the theory of the stork. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18: 88–92.
- Giordano R, Bonelli L, Marinazzo E, et al. Growth hormone treatment in human ageing: benefits and risks. *Hormones (Athens)* 2008; 7: 133–9.
- Blackman MR, Sorkin JD, Munzer T, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2282–92.
- Berryman DE, Christiansen JS, Johansson G, et al. Role of the GH/IGF-1 axis in lifespan and healthspan: lessons from animal models. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 455–71.
- Renahan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363: 1346–53.
- Baulieu EE. Neuroactive neurosteroids: dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulphate. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88: 78–80.
- Legrain S, Massien C, Lahlou N, et al. Dehydroepiandrosterone replacement administration: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3208–17.
- Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 4279–84.
- Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 1013–20.
- Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med* 2006; 355: 1647–59.
- Igwebiue A, Irving BA, Bigelow ML, et al. Lack of dehydroepiandrosterone effect on a combined endurance and resistance exercise program in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 534–8.
- Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer* 2011; 105: 709–22.
- Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, et al. Melatonin – a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol* 2011; 93: 350–84.
- Altun A, Ugur-Altun B. Melatonin: therapeutic and clinical utilization. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 835–45.
- Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001520.
- Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 2011; 378: 621–31.
- Hill SM, Blask DE, Xiang S, et al. Melatonin and associated signaling pathways that control normal breast epithelium and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2011; 16: 235–45.
- Seely D, Wu P, Fritz H, et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther* 2011 [Epub ahead of print].
- Roth GS, Lesnikov V, Lesnikov M, et al. Dietary caloric restriction prevents the age-related decline in plasma melatonin levels of rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3292–5.
- Roth GS, Lane MA, Ingram DK, et al. Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. *Science* 2002; 297: 811.

Prof. Dr. Jörg Bojunga

Leiter des Schwerpunktes Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin an der Universitätsklinik Frankfurt am Main. Leiter einer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe, die sich mit neuen diagnostischen Verfahren endokriner Tumoren, endokriner Nebenwirkungen der antiviralen Therapie der Hepatitis C sowie nicht-invasiver Fibrosemessung und Interventionsstrategien bei nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung beschäftigt. Teilnahme an zahlreichen Phase-II–III-Studien bei Patienten mit endokrinen Erkrankungen und Tumoren, Verfasser zahlreicher begutachteter Originalarbeiten sowie Buchartikel. In der Klinik enge Zusammenarbeit mit der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie (Leiterin: Prof. Dr. Wiegatz).



Vorzeitige Wechseljahre und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen

K. Schiessl

Kurzfassung: Vorzeitige Ovarialinsuffizienz, definiert als Eintritt der Menopause vor dem 40. Lebensjahr, wird zukünftig durch die Fortschritte der Tumorthérapien eher zunehmen. Betroffene leiden unter dem frühen Ausfall der ovariellen Funktion. Epidemiologische Studien weisen auf eine erhöhte Gesamt mortalität sowie ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen hin. Diskutiert wird, inwiefern eine Hormontherapie als Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen in diesem inhomogenen Kollektiv wirksam ist. Augenblicklich existieren nicht genügend gute Daten, um eine Hormontherapie nur durch diese Indikation zu etablieren.

Schlüsselwörter: vorzeitige Wechseljahre, vorzeitiges Ovarialversagen, ovarielle Funktion, Mortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, Ovariectomie, Hormontherapie

Abstract: Premature Menopause and Prevention of Cardiovascular Disease. Premature ovarian failure (POI), defined as menopause before the age of 40, may increase in the future by improvement of tumour therapies. Affected women are burdened by the loss of ovarian func-

tion. Some epidemiological studies indicate an increased risk for over-all mortality and cardiovascular disease. Hormone therapy as protection against cardiovascular disease in this heterogeneous group is discussed, but there is not enough evidence by current existing data to recommend it only by this indication. **J Gynäkol Endokrinol 2012; 22 (3): 16–8.**

Key words: premature ovarian failure, premature menopause, ovarian function, mortality, oophorectomy, cardiovascular mortality, prevention of cardiovascular disease, hormone therapy

■ Definition der vorzeitigen Wechseljahre

Vorzeitige Wechseljahre sind definiert als Eintreten der Menopause – also der letzten vom Ovar gesteuerten Blutung – vor dem 40. Geburtstag [1]. Eine Vielzahl von Begriffen versucht, diesen Zustand des vorzeitigen Ovarialversagens zu erfassen. In der Literatur finden sich am häufigsten die Bezeichnungen Klimakterium praecox, hypergonadotroper Hypogonadismus, prämenopausale Menopause, „primary ovarian failure“ (POF), „primary ovarian dysfunction“ (POD) und vorzeitige Ovarialinsuffizienz („premature ovarian insufficiency“ [POI]). Allerdings sind sie letztlich nicht synonym zu verwenden, da sich einige auf eine irreversible Situation beziehen, andere der Tatsache Rechnung tragen, dass je nach Ursache vereinzelt spontane Ovulationen und auch Schwangerschaften auftreten können [2]. International besteht keine Einigung bezüglich der Nomenklatur. Ursächlich sind spontane Verläufe von den Folgen operativ, medikamentös oder Tumorthérapie-bedingter Ovarialinsuffizienz zu unterscheiden. Tritt die Menopause vor dem 45. Lebensjahr ein, wird in der Literatur häufig der Begriff „frühzeitige Menopause“ verwendet.

■ Prävalenz und Pathophysiologie

Laut der National Institutes of Health (NIH) tritt das spontane vorzeitige Ovarialversagen bei 1–4 % der < 40-Jährigen auf, es betrifft ca. 1 % der Frauen < 30 Jahre und 1 von 10.000 Frauen < 20 Jahre [3]. Ursächlich sind zwei Pathomechanismen möglich: der Verlust bzw. die beschleunigte Atresie von Primordialfollikeln oder der follikuläre Funktionsverlust, z. B. im Rahmen von angeborenen Gonadotropin-Rezeptordefekten. Bei heute fehlenden Therapiemöglichkeiten ist dies für die Patientin nicht von unmittelbarer Bedeutung.

Bei einem Großteil der Betroffenen bleibt die Ursache unklar. Abgesehen von den anamnestisch schnell zu eruiierenden Folgen iatrogenen Handelns besteht eine familiäre Disposition, was auf eine stark genetisch bedingte Komponente hindeutet. Genetische Erkrankungen umfassen Störungen aller Stadien der Follikelentwicklung und beinhalten echte Gonadendysgenesien, Syndrome und Aneuploidien sowie Einzelgenmutationen, die zum Teil Forschungsgegenstand sind. Klassisch sind das Turner-Syndrom und seine Mosaik sowie die FMR1-Prämutation, auch Defekte des FSH- und LH-Rezeptors sind genetisch fixiert. Syndromale Formen beinhalten beispielsweise die Galaktosämie, aber auch Autoimmunerkrankungen wie die polyglandulären Autoimmunsyndrome/Polyendokrinopathien Typ 1 und 2.

■ Östrogene und kardiovaskuläre Erkrankungen

Herz und Gefäße zählen zu den Erfolgsorganen der Östrogene, die geringe Morbidität für kardiovaskuläre Erkrankungen von prämenopausalen Frauen wird auf ihren positiven Einfluss zurückgeführt. Infolge der PEPI- und WHI-Studie wurde die bisherige Lehrmeinung einer genaueren, an den Ergebnissen orientierten Diskussion unterzogen, da sich entgegen den Erwartungen ein negativer Effekt bezüglich der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen zeigte [4]. Epidemiologische Untersuchungen belegen weiterhin die positiven Folgen einer früh perimenopausal einsetzenden Hormontherapie, ein Einsatz bei schon vorhandener Gefäßschädigung scheint die Situation hingegen zu verschlechtern.

Der positive Einfluss von Östrogenen auf die epitheliale Funktion ist mehrfach *in vitro* und *in vivo* belegt [5, 6]. Klinisch ist eine endotheliale Dysfunktion als erste Stufe zur kardiovaskulären Erkrankung assoziiert mit frühem Alter bei natürlicher Menopause, Ovariectomie vor dem 40. Lebensjahr, hypothalamischem Hypogonadismus und niedrigen Östrogenspiegeln im Zyklus bis hin zu einer perimenstruell erhöhten Inzidenz von Koronarereignissen [5]. In der seit 1994 laufenden, US-ameri-

Aus der Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz
Korrespondenzadresse: Dr. Katharina Schiessl, Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Universitätsspital Zürich, CH-8091 Zürich, Rämistrasse 100; E-Mail: katharina.schiessl@usz.ch

kanischen multizentrischen und multiethnischen „Study of Women's Health across the Nation“ (SWAN) berichten Frauen, die unter kardiovaskulären Erkrankungen leiden, über einen frühen Eintritt der Menopause. In dieser Studie waren Frauen mit vorzeitiger Menopause ausgeschlossen [7].

■ Situation bei vorzeitiger Ovarialinsuffizienz

Die Einschätzung der durch Östrogenmangel bedingten Folgen stellt im Rahmen der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz besondere Herausforderungen aufgrund der Heterogenität der Ursachen. Bei einer insgesamt sehr schmalen Datenlage, die sich zudem überwiegend auf beidseits ovariectomierte Frauen bezieht, muss das vorhandene Wissen häufig mit Hypothesen ergänzt werden. Die Auswirkungen spezifischer genetischer Besonderheiten auf Erfolgsorgane der Östrogene (z. B. Knochen bei Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom) müssten einerseits bekannt sein und dann davon separiert untersucht werden, um die speziellen Risiken einzelner Gruppen zu beschreiben. Das ist bisher nur in Einzelbereichen möglich. Dazu kommt die Grundsatzfrage, ob die zu beobachtenden gesundheitlichen Folgen wirklich ursächlich im Hormonmangel begründet sind oder einer Art genetisch fixierter vorzeitiger Alterung entsprechen, deren Ausdruck die vorzeitige Ovarialinsuffizienz ist [8, 9].

■ Studiendaten: Beobachtungsstudien

Erste Hinweise auf ein erhöhtes Risiko vorzeitig menopausaler Frauen zeigten sich in einer niederländischen Kohortenstudie, die ab 1972 über 12.000 Frauen während 20 Jahren verfolgte: Pro Jahr, das die Menopause später eintrat, sank das Mortalitätsrisiko um immerhin 2 %. Frauen mit früher Menopause hatten das höchste Mortalitätsrisiko und das unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren [10].

Diese Daten wurden durch die 1999 veröffentlichten Ergebnisse der „Adventist Health Study“ aus Kalifornien erhärtet. Die Adventisten sind reformatorische Freikirchler, die sich als Endzeitgemeinde verstehen und alle Genuss- und Rauschmittel meiden, daher schied Rauchen als starker kardiovaskulärer Risikofaktor aus. Eine daraus rekrutierte Kohorte herz- und gefäßgesunder Frauen mit einem Menopausenalter von 35–60 wurde über 13 Jahre begleitet. Dabei zeigte sich erneut ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko an ischämischen Herzerkrankungen für Frauen mit vorzeitiger Menopause. Dies verstärkte sich noch, wenn nie postmenopausal Östrogene eingenommen wurden. Auch für Frauen mit frühzeitiger Menopause – also vor dem 45. Lebensjahr – war das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko noch signifikant erhöht [11].

■ Vorzeitige Menopause durch beidseitige Ovariectomie

Im Rahmen der „Mayo Clinic Cohort Study“ wurden 1955–1987 insgesamt fast 5000 Frauen mit und ohne Ovariectomie untersucht, die keine zugrunde liegende Malignomerkkrankung haben durften. Erneut zeigte sich eine erhöhte sowohl allge-

meine als auch kardiovaskuläre Mortalität von Frauen, die vor dem 45. Lebensjahr menopausal waren, und auch hier war der Einfluss einer Hormontherapie nachweisbar: Frauen ohne postmenopausale Östrogeneinnahme hatten bei einem Menopause-Beginn zwischen 45 und 50 Jahren ein erhöhtes Sterberisiko [12].

2006 veröffentlichten Løkkegaard et al. Daten aus der „Danish Nurse Cohort Study“, die seit 1993 durchgeführt und weiter verfolgt wird. Dabei unterschieden sie Frauen mit und ohne beidseitige Ovariectomie und nach postmenopausaler Hormonsubstitution beim Menopausenalter < oder > 45 Jahre. Die Daten waren bezüglich Rauchen adjustiert, leider wurde keine gesonderte Auswertung für Nichtraucherinnen veröffentlicht. Das bei Weitem höchste Risiko für ischämische Herzerkrankungen hatten Frauen mit frühzeitiger Menopause durch Ovariectomie, die niemals in Folge Hormontherapie hatten [13].

Insgesamt scheinen also die vorzeitige Ovarialinsuffizienz und insbesondere die beidseitige Ovariectomie nachteilig für die kardiovaskuläre und allgemeine Gesundheit [14]. Konträre Daten dazu wurden ganz aktuell veröffentlicht: Die „California Teachers Study“ verfolgt als prospektive Kohortenstudie seit 1995 Lehrerinnen und Verwaltungsangestellte in Kalifornien, die einer gemeinsamen Pensionskasse angehören, und gleicht deren Daten mit dem Krebsregister sowie verschiedenen Sterberegistern ab. Dabei fanden sie in der aktuellen Publikation keine erhöhte Mortalität für Frauen mit frühzeitiger Menopause, ebenso keinen Unterschied zwischen Frauen mit natürlicher Menopause im Vergleich zu operativem Vorgehen. Lediglich für ovariectomierte Frauen, die Hormone erhalten hatten, zeigte sich ein geringer Vorteil in der Mortalität.

■ Diskussion

Kohortenstudien liefern uns im Gegensatz zu randomisiert, doppelblind und prospektiv durchgeführten Interventionsstudien ein lebensnahes Szenario, dies muss allerdings durch eine große Zahl an möglichen Einflussfaktoren bezahlt werden. Ein wesentlicher Faktor ist die Länge der Nachbeobachtungszeit: Da es sich bei Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz um ein junges Kollektiv handelt, ist eine lange Nachbeobachtungszeit notwendig, um langsam entstehende Folgekrankheiten, wie kardiovaskuläre Ereignisse oder osteoporotische Frakturen, beurteilen zu können. Wenige Studien können dies entsprechend leisten.

In der „California Teachers Study“ wurde zwar eine große Zahl an Frauen erfasst, dafür war die Zuteilung als menopausal stark fehleranfällig: Das Einschlusskriterium war „anamnestisch natürlicher Blutungsstopp 6 Monate vor Studieneinschluss“, andere Amenorrhö-Ursachen wurden nicht evaluiert. Die Anzahl der < 45-jährigen postmenopausalen Frauen war sehr klein, Frauen mit vorzeitiger Menopause ohne Hormonsubstitution waren wenig vertreten. Zusätzlich handelte es sich um ein spezielles Kollektiv, das bei sonst unterdurchschnittlicher Morbidität eine hohe Mortalität an Mammakarzinomerkkrankungen aufwies. Dies war der eigentliche Anlass zur Studiendurchführung [15].

Bei der „Adventist Health Study“ ließ sich aufgrund der Fragebogen-Rückläufe der so genannte „healthy volunteer effect“

nachweisen, der besagt, dass sich kranke Personen weniger häufig freiwillig als Studienteilnehmer zur Verfügung stellen. Somit wird das Studienkollektiv eher unrealistisch „gesund“. Im untersuchten Kollektiv ließ sich nachweisen, dass die Non-Responderinnen in den folgenden Jahren eine deutlich höhere Mortalität aufwiesen als die weiter Teilnehmenden [16].

Von vorzeitiger Ovarialinsuffizienz Betroffene sind kein homogenes Kollektiv, ursächlich kommt eine Reihe bekannter, aber auch unbekannter Erkrankungen in Betracht. Ein Teil dieser Erkrankungen beinhaltet wiederum ein eigenes Morbiditätsspektrum, das es schwierig machen kann, dies von den Auswirkungen des frühen Hormonentzugs zu unterscheiden [8, 9].

■ Relevanz für die Praxis

Zusammenfassend ließe sich sagen: Frühe Beobachtungsstudien belegen einen Zusammenhang zwischen beidseitiger Ovariectomie und kardiovaskulärer Mortalität, für die spontane vorzeitige Ovarialinsuffizienz sind die Ergebnisse in späteren Studien konsistenter. Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz haben nachweislich ein gering, aber doch erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Bezüglich der Protektion durch eine adäquate Hormontherapie gibt es augenblicklich noch zu wenig studienbelegte Evidenz, ebenso wenig existieren Daten zu lipid-senkender Therapie oder Lifestyle-Veränderungen in diesem Kollektiv. Daraus darf allerdings nicht die Erfolgslosigkeit entsprechender Maßnahmen gefolgert werden. Europäische und US-amerikanische Menopausegesellschaften raten daher übereinstimmend zur Hormontherapie mit Beginn der Ovarialinsuffizienz, die bis zum Erreichen des durchschnittlichen Menopausenalters – bei uns mit 50–52 Jahren – beibehalten werden sollte. Es gibt keinerlei Hinweise, dass dieses Vorgehen das Brustkrebsrisiko der Betroffenen gegenüber spontan menstruierenden Frauen erhöhen würde. Die nord-amerikanische Menopausegesellschaft NAMS weist allerdings darauf hin, dass kardiovaskuläre Prävention für Frauen allen Alters keine ausreichende Begründung zur Etablierung einer Hormontherapie ist. Begleitend wichtig sind Beratung bezüglich Lifestyle-Maßnahmen wie Nikotinabstinenz, adäquate Bewegung und Ernährung, die die besonderen Anforderungen für Frauen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz entsprechend einbeziehen. Dabei muss beispielsweise bedacht werden, dass Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom (UTS, 45 X0-Monosomie) ein Syndrom-bedingtes kardiovaskuläres Risikoprofil mitbringen.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al.; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010; 67: 91–3.
2. Kalantaridou SN, Nelson LM. Premature ovarian failure is not premature menopause. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 393–402.
3. Christin-Maitre S, Braham R. [General mechanisms of premature ovarian failure and clinical check-up]. *Gynecol Obstet Fertil* 2008; 36: 857–61.
4. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–77.
5. Kalantaridou SN, Naka KK, Bechlioulis A, et al. Premature ovarian failure, endothelial dysfunction and estrogen-progestogen replacement. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 101–9.
6. Dubey RK, Imthurn B, Zacharia LC, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: what went wrong and where do we go from here? *Hypertension* 2004; 44: 789–95.
7. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of mid-life women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 865–74.
8. Rocca WA, Shuster LT, Grossardt BR, et al. Long-term effects of bilateral oophorectomy on brain aging: unanswered questions from the Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging. *Womens Health (Lond Engl)* 2009; 5: 39–48.
9. Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, et al. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health* 1989; 79: 709–14.
10. van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996; 347: 714–8.
11. Jacobsen BK, Knutsen SF, Frøser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 303–7.
12. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 821–8.
13. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. *Maturitas* 2006; 53: 226–33.
14. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010; 65: 161–6.
15. Duan L, Xu X, Koebernick C, et al. Bilateral oophorectomy is not associated with increased mortality: the California Teachers Study. *Fertil Steril* 2012; 97: 111–7.
16. Lindsted KD, Fraser GE, Steinkohl M, et al. Healthy volunteer effect in a cohort study: temporal resolution in the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 783–90.

Dr. Katharina Schiessl

Medizinstudium in Heidelberg und Freiburg i. Br., Promotion an der Universität Freiburg. Facharztausbildung im süddeutschen Raum (Lörrach, Konstanz, Freiburg) und Basel. 1996 Fachärztin. 1997–2006 Frauenklinik für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin Aachen. 2001 fakultative Weiterbildung Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie. Seit 2006 Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Universitätsspital Zürich, Leiterin Wechseljahre und Gesundheit. Vorstandsmitglied der Schweizerischen Menopausengesellschaft (SMG), seit 2012 Präsidentin.



Neue Fortbildungsreihe: Moderne Kontrazeption in jedem Lebensalter

F. Fischl

Verhütungsmaßnahmen wurden und werden seit jeher weltweit angewendet; in unserer Zeit einerseits, um die Bevölkerungsexplosion in der Dritten Welt einzudämmen, andererseits besonders in der westlichen Welt für die persönliche individuelle Familienplanung eines jeden einzelnen Paares bzw. zum Schutz vor ungewollter Schwangerschaft.

■ Entscheidungskriterien für die Wahl kontrazeptiver Maßnahmen

- Sicherheit (Pearl-Index [PI])
- Alter/Fruchtbarkeit/Koitusfrequenz
- Nutzen-Risikoprofil
- Vorerkrankungen/familiäre Belastung
- Infektionsprophylaxe
- Einnahmekomfort
- Therapeutische Effekte
- Individuelle Auswahl

Die modernen Methoden der Kontrazeptionen haben in den vergangenen Jahrzehnten die Selbstbestimmung der Frauen betreffend der Geburtenkontrolle selbstverständlich werden lassen. Dafür steht eine zunehmend breitere Palette sicherer Verhütungsmittel zur Verfügung, die allerdings nicht immer ganz den Erwartungen ihrer Anwenderinnen entsprechen, sind doch die Ansprüche an eine moderne Kontrazeption in den vergangenen Jahren immer vielfältiger geworden. Neben der höchst möglichen Sicherheit werden von den modernen Kontrazeptiva heute geringste bis keine Nebenwirkungen, wie z. B. Gewichtszunahme, Zwischenblutungen, Libidoverlust u. ä. m., sowie die Vermeidung von Risiken, wie z. B. das Auftreten von Thrombosen, verlangt. Weitere Aspekte sind heute die möglichst

einfache Applikationsart und auch verschiedene Depotformen, die eine tägliche Einnahme ersparen. Denn für viele Frauen, besonders nach Beendigung des Kinderwunsches, ist eine problemlose, möglichst nebenwirkungsfreie Langzeitkontrazeption, die sich oftmals über einen längeren Zeitraum erstreckt, äußerst wünschenswert.

Nicht zu vergessen sind ebenso die therapeutischen Möglichkeiten, besonders die der hormonellen Kontrazeptiva, wie z. B. Verbesserung der Haut bei Akne, Besserung des Haarverlustes bei Effluvium oder Besserung des Hirsutismus. Verringeres Auftreten von Dysmenorrhöen, Besserung des PMS, schwächeres monatliches Blutungsverhalten und damit geringeres Auftreten von Anämien etc.

Dies alles erfordert für den betreuenden Arzt eine intensive Auseinandersetzung mit dieser Thematik, ein fundiertes Wissen und entsprechende Erfahrung, um die oft bereits über das Internet vorinformierten Frauen, die eine genaue Vorstellung davon haben, was sie von ihren Kontrazeptiva erwarten, entsprechend gut beraten und behandeln zu können.

Empfehlungen von Fachgesellschaften oder länderübergreifende Empfehlungen wie z. B. des Züricher Gesprächskreises, der regelmäßige Updates seiner Empfehlungen dann auch in den verschiedenen Fachzeitschriften publiziert, geben den interessierten Kolleginnen und Kollegen entsprechende Hilfestellung für eine erfolgreiche Anwendung der modernen Kontrazeptiva.

In dieser Fortbildungsreihe, die in den folgenden Ausgaben des Journals fortgesetzt wird, sollen die verschiedenen kontrazeptiven Möglichkeiten im Einzelnen vorgestellt und besprochen werden, wobei in dieser Ausgabe die „Pille“ als eines der ältesten hormonellen Kontrazeptiva den Anfang macht.

femibion®
Intima

Gesunde Vaginalflora
in nur 8 Tagen!

Klinisch getestet



Femibion® Intima.  Gesunde Vaginalflora.



**50 % geringere Rückfallsrate
für bakterielle Vaginosen!^{1, 2}**

1) Data on file. 2) Bei optimaler Anwendung gemäß Packungsbeilage.

50 Jahre Pille und kein bisschen leise – Stellenwert der Pille in der heutigen Zeit

Mehr als 50 Jahre Pille – eine Erfolgsstory durch ständige Weiterentwicklung der klassischen Pille und Erforschen neuer Darreichungsformen. Die hormonelle Kontrazeption zählt nach wie vor zu den zuverlässigsten reversiblen Methoden, im Laufe dieser langen Zeit hat sich jedoch viel verändert.

So wurden die Hormondosen, besonders die des Ethinylestradiols, deutlich reduziert und neue Pillen mit 17β -Estradiol entwickelt. Eine Vielfalt von modernen Gestagenen, bis hin zur 4. Generation, ebenso niedrig dosiert, bringt neben einer sicheren Kontrazeption auch eine breite Palette therapeutischer Möglichkeiten mit sich.

In den vergangenen 50 Jahren kam es zu:

- Steter Senkung der Ethinylestradiol-Dosis (Mikropillen)
- Entwicklung neuer und therapeutisch wirksamer Gestagene
- Kombinations-, Sequential- oder Mehrstufen-/Mehrphasenpräparate
- Von Ethinylestradiol bis hin zu 17β -Estradiol
- Reine Gestagenpillen – so genannte Minipillen
- Änderung der Einnahmedauer – Langzyklus über Monate, Jahre

Die Pille ist heute, nach mehr als 50 Jahren Weiterentwicklung und Langzeituntersuchungen, auch in Österreich nach wie vor das am meisten verwendete Verhütungsmittel und eines der sichersten Kontrazeptiva (hohe kontrazeptive Sicherheit; PI 0,09–0,9). Rund 38 % aller Frauen zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr verwenden die Pille.

Richtige Indikationsstellung, individuelle Risiken und Kontraindikationen sind jedoch bei der Verschreibung genau zu beachten. Unter diesen Kautelen sowie unter regelmäßigen gynäkologischen Kontrollen ist auch nichts gegen eine Langzeiteinnahme einzuwenden.

Die neuen Generationen der Gestagene (3. und 4. Generation mit den Gestagenen Dienogest, Drospirenon, Desogestrel, Chlor-madinonacetat) in Kombination mit Ethinylestradiol bringen neben den therapeutischen Vorteilen auch eine Risikoerhöhung für venöse thromboembolische Erkrankungen (VTE) mit sich. Das Risiko einer VTE liegt unter Pilleneinnahme je nach Präparat um das 2–6-Fache höher. Bedenkt man, dass knapp 10 % aller Frauen in Mitteleuropa eine thrombophile Diathese aufweisen (von Geburt an, z. B. Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation, und/oder ein erworbenes Thromboserisiko, wie Antiphospholipid-Syndrom, Übergewicht, Rauchen, Varikosis), dann ist eine sorgfältige Anamnese und eventuelle weitere Abklärung in diese Richtung vor einer Ersteinstellung mit einer Pille gerade bei jungen Frauen äußerst wichtig. Nach dem 35. Lebensjahr ist bei starken Raucherinnen die Fortsetzung der Pilleneinnahme zu hinterfragen – nach Möglichkeit sollten die Betroffenen auf eine andere, nicht-hormonelle Kontrazeption umgestellt werden, weil mit zunehmendem Alter auch das Thromboserisiko steigt. Gesunde Nichtraucherinnen ohne Risikofaktoren können nach neuesten Erkenntnissen der FDA die Pille bis zur Menopause einnehmen.

Um Nebenwirkungen und Risiken möglichst gering zu halten, soll man die Pillenverschreibung nach anamnestischen und klinischen Daten ausrichten bzw. auf sie Rücksicht nehmen und die breite Palette der Mehrstufen- bzw. Mehrphasen-Präparate mit verschiedenen Gestagenen und Hormondosen gezielt anwenden.

Weiters gibt es Pillenpräparate mit 24+4- oder 21+7-Einnahmerhythmus; dies soll zur besseren Einnahmestabilität sowie besseren Anpassung an den Naturzyklus und damit zu einer besseren Akzeptanz durch die Frauen führen.

Die Beachtung der Handlungsrichtlinien sowie die Einhaltung der relativen und absoluten Kontraindikationen sind neben der genauen Anamnese die Kriterien, die Risiken möglichst gering zu halten. Unter Beachtung all dieser Maßnahmen sind die Pillen im Wesentlichen als sehr gut geeignetes, sicheres Kontrazeptivum und Therapeutikum zu bewerten und, wie schon erwähnt, auch für eine Langzeiteinnahme geeignet.

Bei der kontrazeptiven Beratung von Jugendlichen muss jedoch heute zusätzlich die Infektionsprophylaxe, angesichts des steigenden HIV-Risikos, mit einbezogen werden. Dies führt unter Umständen zur Notwendigkeit des Gebrauchs von Kondomen auch unter regelmäßiger Pilleneinnahme. Dies gilt auch bei jedem Partnerwechsel.

■ Vorteile – Risiken – Kontraindikationen

Vorteile der Pille

- Sichere, relativ einfache Anwendung
- Durchgehende kontrazeptive Wirkung
- Positive therapeutische Effekte
- Problemlose, unmittelbar vom Sexualakt getrennte Anwendung
- Besserung von Dysmenorrhöen
- Schwächere Menstruationen, damit geringeres Anämierisiko
- Verminderung der Inzidenz von Ovarialzysten
- Verminderung der Inzidenz von entzündlichen Erkrankungen im Beckenbereich
- Verminderung der Inzidenz benigner Brusttumoren
- Besserung des prämenstruellen Spannungsgefühls
- Positiver Langzeiteffekt für die Knochendichte

Risikofaktoren für die Pilleneinnahme

- Hereditäre Thromboseneigung
- Schlecht einstellbare Hypertonie
- Erworben oder angeborene Herzfehler
- Exzessive Hypertriglyceridämie
- Stoffwechselstörungen mit Angiopathien
- Lupus erythematoses
- Status post hormonsensitiven Tumoren

Relative Kontraindikationen

- Geplante mittlere bis größere Operationen
- Nikotinabusus (besonders > 35 a)
- Länger dauernde Immobilisation

- Ergotaminpflichtige Migräne bei jungen Frauen
- Chron. entzündl. Erkrankungen des Darms, z. B. M. Crohn, Colitis ulcerosa
- Diabetes mellitus

Absolute Kontraindikationen

- Akute und chronische Lebererkrankungen
- Leberzelladenome
- Thrombosen
- Cholestasen
- Bestimmte Porphyrinen
- Anti-Phospholipid-Antikörper
- Homocysteinämie

Minipille

Die Minipille ist eine reine Gestagenpille, die durchgehend ohne Pause genommen wird. Nach neueren Erkenntnissen ist sie auch bei unregelmäßiger Einnahme den Kombinationspräparaten in der Sicherheit ebenbürtig. Relativ häufig kann es auch zu Zwischen- und Schmierblutungen kommen, da ihre Wirkung nicht primär auf die Unterdrückung der Ovulation ausgerichtet ist, sondern im Wesentlichen das Zervikalsekret in dem Sinne verändert, dass es für die Spermien unpassierbar wird. Da es bei der Minipille zu keiner Erhöhung des Thromboserisikos kommt, eignet sie sich speziell auch bei medizinischen Indikationen, wo eine Estrogengabe kontraproduktiv oder kontraindiziert ist.

Positiv

- Keine kardiovaskulären Risiken bei niedriger Dosierung
- Keine Erhöhung des Thromboserisikos
- Antagonisierung des relativen Hyperöstrogenismus
- Auch einsetzbar bei Raucherinnen
- Senkung des Risikos für Endometriumkarzinom
- Keine Erhöhung des Mammakarzinomrisikos

Negativ

- Blutungsstörungen
- Selten Androgenisierung
- Selten Gewichtszunahme
- Kein Infektionsschutz

Was gibt es Neues in der Pillenszene?

Langzyklus

Besonders die monophasischen Pillen können auch in einem Langzyklus bzw. als Langzeiteinnahme verwendet werden. Bei der Langzeiteinnahme wird ein Zeitraum festgelegt, in dem die Pille durchgehend genommen wird, d. h. beim Langzyklus wird die Pille 2 bis maximal 6 Langzyklen durchgehend genommen, also 42/7 Tage oder bis zu 189/7 Tage. Diese besonderen Formen der Pilleneinnahme werden z. B. bei Frauen mit einer Endometriose empfohlen. Mit ein wesentlicher Aspekt ist, das Ausbleiben der Menses zu erreichen. An speziellen Präparaten, die bis zu 4 Jahre ohne Pause und damit ohne Abbruchblutung durchgenommen werden können, wird intensiv gearbeitet.

Natürliches 17 β -Estradiol statt Ethinylestradiol

Qlaira® (Estradiolvalerat + Dienogest)

Dosierung: Jede Packung enthält 28 Tabletten:

- 2 dunkelgelbe mit 3 mg Estradiolvalerat (EV)

- 5 mittelrote mit 2 mg EV + 2 mg Dienogest
- 17 hellgelbe mit 2 mg EV + 3 mg Dienogest
- 2 dunkelrote mit 1 mg EV
- 2 weiße Placebotabletten

Zoely® (Estradiolvalerat + Nomac)

17 β -Estradiol/Nomac – monophasische Kombination (1,5 mg Estradiol + 2,5 mg Nomegestrolacetat [Nomac]). Nomac ist ein hoch selektiver Abkömmling des 19 Norprogesterons. Anwendung in einem 24/4-Tage-Regime mit hoher kontrazeptiven Sicherheit (PI 0,31) und hoher Amenorrhö-Rate (18–32 %).

Was sollte noch beachtet werden?

Was sollte bei Langzeiteinnahmen der Pille noch beachtet bzw. den Anwenderinnen empfohlen werden? Nach Absetzen unbedingt Folsäure substituieren, da es als gesichert gilt, dass es unter der Pille zu einer verminderten Utilisation von Vitaminen der B-Gruppe sowie zu einem Mangel von Magnesium und Zink kommt. Weiters hat eine kleine Studie an Pilleneinnahmerinnen während 7–10 Jahren gezeigt, dass es bei Stimmungsschwankungen im Sinne einer depressiven Verstimmung, Antriebslosigkeit, Gereiztheit etc. mittels eines neuen Kombinationspräparates (Nutrifem®; Vit.-B-Komplex B₁, B₆, B₁₂, FolH₄, Vit. C, Zink, Magnesium) nach 3-monatiger Einnahmedauer zu einer deutlichen Besserung des psychischen Wohlbefindens gekommen ist. Es gilt als gesichert, dass die Umwandlung von Tryptophan zu Serotonin Vit. B₆ und B₁₂ sowie Folsäure benötigt, ebenso spielt Zink als Kofaktor eine Rolle dabei, wobei Vit. B₁ für den Kohlenhydratabbau vonnöten ist. Der Mangel an diesen Vitaminen unter der Pillenlangzeiteinnahme scheint für diese Stimmungsschwankungen verantwortlich zu sein.

Weiterführende Literatur:

- Birkhäuser M, Braendle W, Kuhl H, et al. Aktuelle Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption – 44. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ vom Mai 2010. J Gynäkol Endokrinol 2011; 5 (1): 17–25.
- Brezinka C. Haftungsfragen in Geburtshilfe und Gynäkologie – Abklärung der APC-Resistenz vor Verschreibung der Pille. Speculum 2011; 29 (1): 20–1.
- Concin H. Zoely: Eigenschaften und klinisches Profil einer innovativen Pille. Ein Expertenmeeting. MED ahead advice gynäkologie, 2012; 1–8.
- Gruber DM. Was kann die Pille? Was kann sie noch ... Facharzt Gynäkologie/Urologie 2011; 4: 4–8.
- Husslein P. Thromboserisiko und Aufklärung(-spflicht) bei Verordnung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva. Speculum 2012; 30 (2): 7–9.
- Kuhl H. Die Pille – Geschichte und Geschichten. H.U.F. Verlag, Mülheim an der Ruhr, 2012.
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009; 339: b2890.
- Linemayr-Wanger C. Vielfalt der Verhütung – Relevanz einer strukturierten Beratung. Jatro, Medizin für die Frau 2012; 2: 32–4.
- Mueck AO. Kontrazeption mit Qlaira – 40 Fragen und Antworten. Thieme, Stuttgart, 2010.
- Mueck AO. Meilenstein der hormonalen Kontrazeptionsgeschichte: Erste monophasische Kombinationspille mit Estradiol zugelassen. Gyne 2012; 1: 4–8.
- Mueck AO. Monophasische Kombinationspille mit Estradiol. Gyn-aktiv 2012; 3: 90–1.
- Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, et al. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. BMJ 2011; 342: d2139.
- Reproductive Health and Research World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 4th ed. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2009.
- Rott H. Pille und Thrombose in der Adoleszenz. Jatro, Medizin für die Frau 2012; 2: 27–9.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl

A-1180 Wien, Weimarerstraße 5/16

E-Mail: franz@fischl.cc

News-Screen Assistierte Reproduktion

K. Walch

■ Fertility After Tubal Ectopic Pregnancy: Results of a Population-Based Study

de Bennetot M, et al. *Fertil Steril* 2012 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: To assess the reproductive outcome after an ectopic pregnancy (EP) based on the type of treatment used, and to identify predictive factors of spontaneous fertility. **Design:** Observational population-based study. **Setting:** Regional registry. **Patient(s):** One thousand sixty-four women registered from 1992 to 2008. **Intervention(s):** Laparoscopic (radical or conservative), or medical treatment. **Main Outcome Measure(s):** Epidemiologic characteristics, clinical presentation, treatments performed, reproductive outcome, recurrence. **Result(s):** The 24-month cumulative rate of intrauterine pregnancy (IUP) was 67 % after salpingectomy, 76 % after salpingostomy, and 76 % after medical treatment. IUP rate was lower after radical treatment compared with conservative treatments in univariable analysis. In multivariate analysis, IUP rate was significantly lower for patients > 35 years old or with history of infertility or tubal disease. For them, IUP rate was significantly higher after conservative treatment compared with salpingectomy. The 2-year cumulative rate of recurrences was 18.5 % after salpingostomy or salpingectomy and 25.5 % after medical treatment. History of infertility or of previous live birth would be protective, in contrast to history of voluntary termination of pregnancy. **Conclusion(s):** Conservative strategy seems to be preferred, whenever possible, to preserve patients' fertility without increasing the risk of recurrence. The choice between conservative treatments does not rely on subsequent fertility, but more likely on their own indications and therapeutic effectiveness. Risk factors of recurrence could be considered for secondary prevention.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Diese große (n = 1064) französische populationsbasierte Beobachtungsstudie geht mittels Auswertung eines zentralen Registers der Jahre 1992–2008 der interessanten Frage nach, wie sich das reproduktive Outcome nach Tubaria (ectopic pregnancy [EP]) verhält – abhängig von der angewendeten Therapie (Methotrexat, Salpingektomie oder Salpingostomie). Zusätzlich sollten prädiktive Faktoren in Bezug auf die Spontanfertilität erhoben werden. Frauen ohne Kinderwunsch nach EP, Frauen, bei denen zur Behandlung der EP eine Second-line-Therapie nötig war, sowie Paare im IVF-Programm wurden primär von der Analyse exkludiert. Insgesamt waren 28 % radikal-chirurgisch mit Salpingektomie, 61 % konservativ-chirurgisch und 11 % mit Methotrexat (MTX 50 mg/m²) behandelt worden. Eine „kleine Schwäche“ der Studie liegt darin, dass bei der Wahl der therapeutischen Option keine Randomisierung erfolgt war (also hier mehrere Confounder hineinspielen) und dass der Prozentsatz der mit MTX behandelten Frauen recht niedrig erscheint.

Die kumulative Schwangerschaftsrate (IUP) nach 24 Monaten betrug 67 % in der Salpingektomie- und 76 % sowohl in der Salpingostomie- als auch in der MTX-Gruppe. Neuerlich zum Auftreten einer Tubaria kam es in 18,5 % nach der chirurgischen Therapie (ident für Salpingektomie und Salpingostomie!) und in 25,5 % nach MTX. In der Multivariatanalyse zeigte sich die IUP-Rate signifikant niedriger bei Frauen > 35 Jahre, anamnestisch vorliegender Infertilität oder bekanntem Tubenfaktor. Eine vorangegangene Lebendgeburt und das Auftreten der EP bei liegendem IUD beeinflussten die Fertilität nach EP positiv.

Ich finde diese Arbeit insofern sehr interessant und praxisrelevant, da man vermuten könnte, dass eine radikal-chirurgische Therapie der Tubaria mit einem geringeren Wiederholungsrisiko einhergeht. Da dem offensichtlich nicht so ist und da die nachfolgende Chance auf intrauterine Schwangerschaft und Lebendgeburt bei konservativer Therapie (tubenerhaltende OP idem zu MTX) höher ist als nach Salpingektomie, sollte – wann immer möglich, vor allem in der Subgruppe der Frauen mit dem zusätzlichen „Risikofaktor Infertilität“ – primär ein konservativer Therapieansatz gewählt werden. Hinweisen möchte ich jedoch auf die Tatsache, dass die Situation anders ist bei Frauen im IVF-Programm – oder wenn dieses aufgrund der reproduktiven Gesamtsituation geplant ist; hier ist die Tubektomie sicherlich großzügiger zu wählen.

■ Relevance of Vitamin D in Reproduction

Luk J, et al. *Hum Reprod* 2012 [Epub ahead of print].

Abstract

The steroid hormone vitamin D is historically recognized for its relevance to bone health and calcium homeostasis. Recent years have witnessed a shift in focus to non-skeletal benefits of vitamin D; in this latter context, an accruing body of literature attests to a relevance of vitamin D to reproductive physiology. This article reviews the existing data about the diverse and previously underappreciated roles for vitamin D in reproductive health. A large body of available literature suggests that vitamin D deficiency may be detrimental to reproductive biology. However, given that our appreciation of vitamin D's role in reproductive physiology is almost entirely shaped by 'associative' studies and that data based on prospective interventional trials are limited, these concepts remain predominantly conjectural. Exact mechanisms whereby vitamin D may participate in the regulation of reproductive physiology remain far from clear. This review underscores a need for appropriately designed intervention trials to address the existing knowledge gaps and to delineate the specific roles of vitamin D signaling in reproductive biology.

Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Diese Übersichtsarbeit beleuchtet die mannigfaltige Rolle von Vitamin D in der Physiologie der Reproduktion sowie die

möglichen Konsequenzen eines Vitamin-D-Mangels, wobei die Autoren darauf hinweisen, dass viele der vorliegenden Daten aus dem Tierexperiment oder von kleinen, z. T. noch nicht bestätigten Studien „am Menschen“ stammen. Das Steroidhormon Vitamin D entsteht zum überwiegenden Teil durch endogene Synthese im Bereich der Haut unter Einfluss des Sonnenlichts; lediglich 20 % des zirkulierenden Vitamins D sind nutritiver Herkunft, wobei insbesondere fetter Fisch und Eier gute Vitamin-D-Quellen sind. Vitamin D wird in Leber und Niere weiter metabolisiert und liegt in Form des 25-OH-Vit. D (stellt Vitamin-D-Speicher dar, HWZ von 2–3 Wochen) und in Form des 1,25-OH-Vit. D (am meisten biologisch aktiv, HWZ von 4–6 Std) vor. Seine Wirksamkeit entfaltet das Vitamin D mittels eines intrazellulären Rezeptors (VDR), welcher in zahlreichen Geweben und Organen exprimiert wird (u. a. auch in Immunzellen, in der Hypothalamus-Hypophysenachse und in sämtlichen Organen des Reproduktionstraktes). In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass Vitamin D eine wichtige Rolle in der Spermatogenese, bei der Implantation, beim Schwangerschaftsverlauf, bei der Entwicklung des Neugeborenen und wahrscheinlich auch bei den wichtigen ersten Schritten der Follikulogenese spielt. Daraus lässt sich ableiten, dass insbesondere bei Neugeborenen, aber auch bei Kinderwunschpaaren sowie bei schwangeren und stillenden Frauen auf ausreichende Vitamin-D-Spiegel zu achten ist.

Aus US-amerikanischen Untersuchungen ist bekannt, dass mehr als $\frac{1}{3}$ der Bevölkerung einen Vitamin-D-Mangel aufweist,

was auf mangelnde Sonnenexposition und schlechte Ernährungsgewohnheiten zurückgeführt werden kann, da Adipositas einen wichtigen zusätzlichen Risikofaktor für Vitamin-D-Mangel darstellt. Recht gut untersucht ist der Vitamin-D-Mangel in Zusammenhang mit dem PCO-Syndrom, wo in einigen Studien gezielte, hochdosierte Vitamin-D-Substitution mit Verbesserung der metabolischen Parameter und des reproduktiven Outcomes assoziiert war. Aber auch andere Symptome, wie PMS, Myome, Dysmenorrhö, erhöhte Infektneigung, Präeklampsie, Gestationsdiabetes, kindliches Asthma und spezifische Formen von Brustkrebs, sind mit Vitamin-D-Mangel in Zusammenhang gebracht worden. Hinweise auf eine Assoziation mit hohen Vitamin-D-Spiegeln gibt es dagegen für die Endometriose.

Für die nahe Zukunft ist sicherlich die Frage zu klären, welche Personengruppen von einer Vitamin-D-Gabe in welcher Dosis und über welchen Zeitraum profitieren könnten und wo der obere Grenzwert des Vitamin-D-Spiegels sinnvollerweise liegen soll.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Katharina Walch

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: katharina.walch@meduniwien.ac.at

Gynial
MEDIZIN TRIFFT SERVICE

Verhütung mit Verantwortung hormonfrei mit 5 IUDs

Gyne **FIX**® ... das Verhütungskettchen

- das rahmenlose IUD
- jetzt NEU: mit Visualisierung des Verankerungsknotens

Gyneplus®: 4 T-förmige IUDs

- mit Kupfer bzw. mit Kupfer und Goldkern
- jeweils in Normalgröße und als Mini



News-Screen Menopause

Premature Ovarian Failure (POF)

P. Frigo

■ Response to Hormonal Treatment of Young Females with Primary or Very Premature Ovarian Failure

Papagianni V, et al. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 291–9.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the impact of hormone treatment (HT) on several endocrinologic, metabolic and bone parameters in young women with primary or very premature ovarian failure. The study included 40 phenotypically females of 14–20 years old with primary or secondary amenorrhoea and female external genitalia. Study subjects were categorised in three groups: Group A included 12 subjects with Turner syndrome, Group B included 19 subjects with Swyer syndrome and Group C included 9 subjects with very premature ovarian failure. HT was administered for 24 months and included conjugated oestrogens and medroxyprogesterone acetate. In all groups, HT provided a beneficial hormonal profile and resulted in safe and adequate serum oestrogens levels. In Group A, no adverse effects on metabolic or coagulation parameters were noted; significant increases in high-density lipoprotein cholesterol (HDL) levels and bone density were observed. Similar positive effects of HT were observed in Group B. Finally, in Group C, no adverse effects of HT were noted, but the favourable increase in HDL was absent; bone density kept significantly increasing until the 12-month evaluation. In conclusion, the administration of HT is remarkably beneficial for young women with primary or very premature ovarian failure.

Für die Praxis

Neben der positiven Wirkung auf das Lipidprofil darf man vor allem in Bezug auf die Langzeitprognose auch nicht auf die Knochendichte vergessen – hier ähneln sich HRT der Menopause und HRT des POF. Nebenbei ist auch bei der jungen Patientin auf ausreichende Vitamin-D-Substitution zu achten.

■ What Is the Best Management Strategy for a 20-Year-Old Woman with Premature Ovarian Failure?

Davies MC, et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 182–6.

Abstract

The diagnosis of premature ovarian failure (POF) for a 20-year-old woman is devastating and will impact on many areas of her life. She deserves prompt confirmation of the diagnosis and accurate, honest information about the condition including the chances of conception and long-term health issues. She should be offered investigation of aetiology, although this may be hard to establish, and assessment

of associated medical conditions. Oestrogen replacement should be advised for long-term use until the normal age of menopause, and she should be fully counselled on the benefits and risks of hormone replacement and her options of which preparation to take. Long-term follow-up is needed, and this is likely to require multidisciplinary input, including that from a gynaecologist, clinical psychologist and fertility team. POF may not be the appropriate terminology for this condition. Ovarian function often fluctuates in young women with POF, who may continue to menstruate occasionally and even conceive spontaneously. In view of this unpredictability, 'premature ovarian insufficiency' is a better description of the condition and carries a less negative connotation than 'ovarian failure' which can cause great distress. We recommend that the condition is termed 'premature ovarian insufficiency' [*Clinical Endocrinology* 2008; 68: 499].

Für die Praxis

Dieser Artikel erscheint für die Praxis besonders wichtig: das Gespräch mit der jungen betroffenen Patientin. Zum einen muss gesagt werden, dass es bei jungen Frauen immer wieder zu Spontanremissionen des POF kommt und daher endgültige Aussagen nicht sinnvoll sind, sondern ein abwartendes Verhalten zu empfehlen ist; zum anderen ist eine Ursachenabklärung, also Hormonstatus inklusive Zytogenetik und bei Unklarheiten auch Laparoskopie/Hysteroskopie, anzuraten.

In dem Artikel wird vor allem auch die Definition angesprochen, wobei statt „vorzeitiger Ovarialausfall“ das Wort „Insuffizienz“ verwendet wird. Leider findet sich im klinischen Sprachgebrauch immer wieder noch das uncharmanteste „Klimakterium praecox“, das zwar gut definiert ist, aber aus verständlichen Gründen keinen Platz mehr in der Sprechstunde hat.

■ Ovarian Tissue and Follicle Transplantation as an Option for Fertility Preservation

Grynberg M, et al. *Fertil Steril* 2012; 97: 1260–8.

Abstract

Objective: To review and summarize data from the scientific literature on ovarian tissue and follicle transplantation as an option for fertility preservation. **Design:** Review of pertinent literature. **Setting:** University hospital. **Patient(s):** Women having undergone ovarian tissue transplantation. **Intervention(s):** None. **Main Outcome Measure(s):** Review of the literature. **Result(s):** Over the last decade, the field of ovarian transplantation and cryopreservation has significantly progressed, becoming applicable in humans. Indeed, fresh and frozen cortical ovarian tissue transplantations have been successfully reported worldwide, resulting in around

28 healthy babies. Although ovarian-tissue harvesting seems to be safe, the risk of reimplantation of cancer from ovarian cortical transplants cannot be estimated at this time. As a consequence, auto-transplantation of ovarian tissue in women having suffered from systemic hematological malignancies is not recommended. In these situations, reimplantation of isolated ovarian follicles might represent an interesting option in the future. **Conclusion(s):** Although the clinical experience is limited, the robust results obtained open new perspectives for the management of premature ovarian failure resulting or not from gonadotoxic treatments.

Für die Praxis

Besonders bei jungen Patientinnen sollte man auch an die Zukunft und Weiterentwicklung denken und die Kryokonservierung von Eierstockgewebe ansprechen. Im Falle von malignen Erkrankungen des blutbildenden Systems empfiehlt dieser Artikel die Transplantation einzelner Follikel.

Einzelne Zentren bieten dieses Service mittels Laparoskopie an, weltweit sind bereits 28 Schwangerschaften bekannt. Denkt man an die rasante Entwicklung der IVF, kann dies in naher Zukunft eine Alternative zur Eizellspende darstellen, besonders vor Chemotherapien/Bestrahlungen. Leider fehlt es hier noch sehr an Bewusstsein und Aufklärung.

■ Serum Lipid Levels in Women with Premature Ovarian Failure

Gulhan I, et al. Menopause 2012 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate serum lipid and hormone levels in women with premature ovarian failure (POF) and compare them with those of healthy women of similar age. **Methods:** We measured fasting total cholesterol (TC), triglyceride, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein, estradiol (E2), follicle-stimulating hormone (FSH), progesterone, and testosterone levels in 47 women with POF not using any hormone therapy and 60 healthy women of the same age range not using oral contraceptives or any other hormonal medication. **Results:** There were no statistically significant differences between the groups in terms of age, body mass index (BMI) and smoking status ($P = 0.054, 0.250, \text{ and } 0.656$, respectively). The mean

E2 levels of the POF and control groups were 27.9 ± 2.3 and 87.8 ± 75.2 pg/mL, respectively ($P < 0.001$). Women with POF presented with significantly higher TC and LDL levels ($P = 0.006$ and 0.040 , respectively). However, no difference was found between the groups with regard to triglyceride and high-density lipoprotein levels ($P = 0.128$ and 0.062 , respectively). We determined that there was a significant negative correlation between E2 and TC levels ($r = -0.291, P = 0.047$) in the POF group. However, no correlation could be identified between E2 and lipids in the control group. Likewise, no correlation was present between FSH and lipids in both groups. We divided the control group according to basal FSH level. Group A consisted of the women with a serum FSH level lower than 7 IU/L, and group B consisted of the women with a serum FSH level of 7 IU/L or higher. There was no difference between the groups in age, body mass index, E2 concentration, and smoking status. The FSH level of group A was significantly lower than that of group B ($P < 0.001$). We found no difference between groups A and B with regard to lipid levels. **Conclusions:** Higher TC and LDL levels in women with POF compared with the control group suggest that estrogen deprivation in women with POF leads to unfavorable lipid changes.

Für die Praxis

Diese Studie zeigt die gesundheitliche Wirkung einer Hormonersatztherapie bei POF-Patientinnen: In der POF-Gruppe verschlechtern sich die LDL- und Triglyceridwerte durch das niedrige Östrogen. Leider bleiben uns die Autoren eine Begründung schuldig, ich darf sie Ihnen kurz darlegen: Östrogene vermehren die LDL-Rezeptoren und verbessern damit die Lipidaufnahme in die Zelle – damit sinkt der periphere Cholesterinspiegel.

Insgesamt sind allerdings die Hormonersatztherapie des POF und diejenige der Menopause nur sehr schlecht vergleichbar. Das Hauptproblem liegt bei den Hormonersatzprodukten: Diese sind ausschließlich für die Menopause konzipiert (besonders der Beipacktext), was junge Frauen häufig irritiert.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Peter Frigo
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätstherapie
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: peter.frigo@meduniwien.ac.at



First to know

P. Stute

■ AMH zur Prädiktion der Menopause

Broer SL, Eijkemans MJ, Scheffer GJ, et al. Anti-Müllerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2532–9.

Hintergrund

Das Zytokin Anti-Müller-Hormon (AMH) wird in den Granulosazellen des Follikelpools vor der Selektion des dominanten Follikels gebildet. Es kontrolliert die Follikulogenese, indem es das weitere Recrutement von Follikeln hemmt (Ziel: nur eine begrenzte Anzahl von Follikeln reift pro Zyklus heran) und den wachstumsfördernden FSH-Effekt bremst (Ziel: Selektion des dominanten Follikels). AMH im Serum nimmt mit zunehmendem Alter ab.

Zusammenfassung

Für diese Studie wurden 257 normoovulatorische Frauen (Alter 21–46 Jahre) aus 3 Kohorten mit vergleichbaren Einschlusskriterien ausgewählt und die Parameter AMH, antrale Follikelzahl (AFC) und follikelstimulierendes Hormon (FSH) zu den Zeitpunkten Basis (V1) und nach 11 Jahren (V2) gemessen. Darüber hinaus wurde bei der zweiten Visite V2 der Menopausenstatus (reproduktive Phase mit regelmäßigem Zyklus, menopausaler Übergang oder Postmenopause) sowie das Menopausenalter ermittelt. Mittels Cox-Regressionsanalyse wurde die Genauigkeit der ovariellen Reservetests AMH, AFC und FSH bezüglich ihrer Vorhersagekraft der Zeitspanne bis zur Menopause untersucht; 48 (19 %) Frauen waren zum Zeitpunkt V2 postmenopausal. Die Autoren erstellten für die Beziehung zwischen altersspezifischem AMH (V1) und dem Menopausenalter ein Nomogramm. Alter, AMH und AFC (V1) korrelierten signifikant mit der Zeitdauer bis zur Menopause ($p < 0,001$) und vermochten häufig das Menopausenalter richtig vorherzusagen (C-Statistik; 0,87, 0,86 bzw. 0,84). Nach der Adjustierung für den Faktor Alter galt dies nur noch für AMH (C-Statistik; 0,90). Als Beispiel wurde eine 30-jährige Frau mit einem AMH von 0,15 ng/ml (entspr. 5. Perzentile der altersspezifischen AMH-Serumkonzentration) genannt, deren geschätztes medianes Menopausenalter demnach 48,8 Jahre (5.–95. Perzentile entspr. 42,1–53 Jahre) beträgt. Für eine altersgleiche Frau mit einem AMH von 4,38 ng/ml (entspr. 95. Perzentile der altersspezifischen AMH-Serumkonzentration) beträgt das geschätzte mediane Menopausenalter dagegen 55,3 Jahre (5.–95. Perzentile entspr. 47,7–60,1 Jahre). Hieraus wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass Alter und AMH die Zeitspanne vorhersagen können, in der die individuelle Menopause eintreten wird.

Kommentar

Mit der Frage, wann genau die Menopause eintreten wird, werden die meisten Gynäkologen fast täglich konfrontiert, wenn

es um Problemstellungen wie Blutungsstörung oder Kontrazeptionsnotwendigkeit in der Perimenopause geht. AMH gilt bereits als bester Marker der ovariellen Reserve. Bisher ist jedoch nur eine sehr vage Aussage zum erwarteten individuellen Menopausenalter möglich und somit z. B. die Frage der Kontrazeptionsnotwendigkeit nicht eindeutig zu beantworten. In einer früheren Studie konnte beispielsweise gezeigt werden, dass AMH 5 Jahre vor der Menopause unter die Nachweisgrenze fällt [1].

In der vorliegenden Studie wurde die Beziehung zwischen AMH bei normoovulatorischen Frauen und dem Zeitpunkt der zukünftigen Menopause untersucht. Die Ergebnisse sind somit auch nur für normoovulatorische Frauen gültig. Das konstruierte Nomogramm hat für die jüngere, ovulatorische Frau, die ihr Menopausenalter schätzen möchte, einen guten prädiktiven Wert (die prädiktiven Bereiche des Menopausenalters umfassen für alle AMH-Perzentilen eine 10-Jahres-Zeitspanne). AMH ist jedoch nicht prädiktiv für Frauen in ihren späten 40er-Jahren mit unregelmäßigen Zyklen. Gerade diese Frauen würden wahrscheinlich am meisten von einer exakten Vorhersage des Menopausenalters profitieren. Einschränkend muss außerdem hinzugefügt werden, dass aufgrund des Poolings verschiedener Kohorten auch 2 unterschiedliche Assays zur Messung von AMH eingesetzt wurden. Nichtsdestotrotz ist diese Studie ein Schritt in die richtige Richtung und untermauert erneut die Bedeutung von AMH als besten Marker der Eizellreserve.

Literatur:

1. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, et al. Anti-müllerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and

the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3478–83.

■ Hysterektomie aus benigner Indikation – mit oder ohne elektive Adnexektomie?

Jacoby VL, Grady D, Wactawski-Wende J, et al. Oophorectomy vs ovarian conservation with hysterectomy: cardiovascular disease, hip fracture, and cancer in the Women's Health Initiative observational study. *Arch Intern Med* 2011; 171: 760–8.

Hintergrund

Bei Hysterektomie (HE) aufgrund nicht-maligner Indikation wird häufig eine elektive bilaterale Adnexektomie (BSO) durchgeführt, obwohl unklar ist, ob dies langfristig mit gesundheitlichen Risiken verbunden ist.

Zusammenfassung

Postmenopausale Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren, die an der WHIOS teilnahmen, keine familiäre Ovarialkarzinombelastung aufwiesen und entweder über eine HE mit bilateraler Adnexektomie (BSO; $n = 14.254$) oder HE mit Ovarienerhalt ($n = 11.194$) berichteten, wurden in diese prospektive Kohortenstudie eingeschlossen. Ziel war es, den Einfluss einer BSO auf Herzgefäßerkrankungen (CVD), Hüftfrakturen, Malignome und Mortalität zu untersuchen. 78,6 % der Frauen waren

Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus dem „Newsletter“ der Deutschen Menopause Gesellschaft e. V.

derzeitige oder frühere HRT-Anwenderinnen. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass eine BSO nicht mit einem erhöhten Risiko für tödliche bzw. nicht-tödliche koronare Ereignisse, Koronarbypass/PTCA, Apoplex, CVD-Ereignisse, Hüftfraktur oder Tod verbunden war. Stattdessen war während des mittleren Beobachtungszeitraums von 7,6 Jahren eine BSO mit einem reduzierten Risiko für ein Ovarialkarzinom (0,02 % Gruppe mit BSO; 0,33 % Gruppe mit Ovarkonserverierung; NNT = 323) bei fehlendem Einfluss auf das Risiko für Mamma-, Kolorektal- und Bronchialkarzinom assoziiert. Die Autoren kommen somit zu dem Schluss, dass die BSO das Risiko für ein Ovarialkarzinom senkt, auch wenn die Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms in beiden Gruppen ein seltenes Ereignis war. Darüber hinaus scheint im Vergleich zur Ovarkonserverierung die BSO keinen negativen Einfluss auf CVD-Ereignisse, Hüftfrakturen, Malignome und Mortalität zu haben.

Kommentar

Die Hauptmotivation für eine elektive bilaterale Adnexektomie bei benigner HE ist die Ovarialkarzinomprävention. Auch wenn eine BSO das Ovarialkarzinomrisiko fast eliminiert, so scheint die alleinige HE ebenfalls einen protektiven Effekt zu haben [1]. Der Zusatznutzen einer BSO für die Ovarialkarzinomprävention im Vergleich zu HE mit Ovarerhalt ist demnach fragwürdig bzw. gering. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie v. a. für zum Operationszeitpunkt prämenopausale Frauen widersprechen denen der „Nurses' Health Study“ (NHS), die mit einer Fallzahl von 29.380 Frauen und einem Follow-up von 24 Jahren die bisher größte Studie zu diesem Thema ist [2]. Hier konnte für die BSO ein erhöhtes Risiko für KHK, Gesamt- und Malignommortalität gezeigt werden. Das Risiko für z. B. die KHK-Mortalität war v. a. für Frauen < 50. Lebensjahr bei BSO erhöht, welches durch die Nichtanwendung einer HRT noch gesteigert wurde. In der Post-WHI-Ära ist die Anwendung einer HRT stark rückläufig. Den anhaltenden Trend vorausgesetzt,

ist somit eine Zunahme von kardiovaskulären Erkrankungen v. a. bei Frauen mit früher (iatrogener) Menopause nicht ausgeschlossen. Dies ist gerade angesichts der positiven Ergebnisse der aktuellen WHI-Analyse zur Primärprävention von CVD durch eine Östrogenmonotherapie [3] bei der Beratung zu beachten. Nicht berücksichtigt wurden in der vorliegenden Studie die Endpunkte Lebensqualität, Sexualität, Affekt und kognitive Funktion.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die elektive Adnexektomie bei benigner HE nicht automatisch erfolgen sollte, sondern u. a. die Faktoren Alter, Lebensqualität, HRT-Anwendung, vorausgegangene CVD bzw. CVD-Risikofaktoren in die Entscheidung miteinbezogen werden sollten. Hier wäre eine bessere Kommunikation zwischen Gynäkologischen Endokrinologen und Operateuren wünschenswert.

Literatur:

1. Rosenblatt KA, Thomas DB. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5: 933–5.
2. Sightler SE, Boike GM, Estape RE, et al. Ovarian cancer in women with prior hyster-

ectomy: a 14-year experience at the University of Miami. Obstet Gynecol 1991; 78: 681–4.

3. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al.; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. JAMA 2011; 305: 1305–14.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Petra Stute

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Inselspital Bern

CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102

E-Mail: petra.stute@insel.ch

Metafolin®
Ein Merk-Patent

femibion®
Schwangerschaft 1



+ mit Metafolin®, der biologisch aktiven, körpereigenen Folatform

+ konstantere Resorption der natürlichen Wirkform im Vergleich zur Folsäure, optimale Bioverfügbarkeit

+ präventiv wirksam auch bei eingeschränkter Enzymtätigkeit im Folatstoffwechsel (MTHFR-Mutationen)

Ab Kinderwunsch bis zum Ende der 12. Schwangerschaftswoche

Metafolin® – biologisch aktiver Schutz für Mutter und Kind



Für die gesunde Entwicklung des ungeborenen Kindes.

FREI VON:
• Schweinegelatine • Soja
• Lactose • Hefe und Gluten

femibion®
Schwangerschaft 2



+ DHA ist essentiell für die Entwicklung des Gehirns, der Augen und des Nervensystems des Kindes

+ DHA fördert die visuelle und kognitive Entwicklung des Kindes

Ab der 13. Schwangerschaftswoche bis zum Ende der Stillzeit

Für Sie gelesen

■ Effectiveness of Long-Acting Reversible Contraception

Winner B, et al. *N Engl J Med* 2012; 366: 1998–2007.

Diese im Mai im *New England Journal of Medicine* publizierte Studie befasst sich mit der Problematik der hohen Zahl an unerwünschten Schwangerschaften in den USA, die höher als in anderen westlichen Ländern ist. Beinahe die Hälfte der unerwünschten Schwangerschaften ist auf ein Versagen des Verhütungsmittels aufgrund unregelmäßiger oder unsachgemäßer Anwendung zurückzuführen. Insgesamt sind bis zu 3 Millionen Schwangerschaften oder 50 % aller Schwangerschaften in den USA unbeabsichtigt. Die am häufigsten in den USA angewendete Verhütungsmethode ist die Pille, wohingegen reversible Langzeit-Kontrazeption mittels „intrauterine devices“ (IUD), die über geringe Versagerraten verfügt (< 1 %), nur von 5,5 % jener US-Amerikanerinnen, die verhüten, angewendet wird.

In der vorliegenden Untersuchung (prospektive Kohortenstudie über 3 Jahre) wurden Daten von Frauen analysiert, die hinsichtlich Kontrazeption beraten wurden und die jeweiligen Kontrazeptiva (IUDs und Implantate) kostenlos erhielten. Es wurden die Versagerraten der reversiblen Langzeit-Kontrazeptiva wie IUDs und Implantate mit jenen anderer, üblicherweise angewendeter Kontrazeptiva wie Pille, Pflaster, Vaginalring oder

MPA-Depotinjektion verglichen und zwar in der gesamten Kohorte sowie in Altersuntergruppen (< oder > 21 Jahre).

Bei 7486 Teilnehmerinnen, die in die Analyse eingeschlossen wurden, traten 334 unerwünschte Schwangerschaften auf, wobei 156 Schwangerschaften auf ein direktes Versagen der Studien-Verhütungsmethode zurückzuführen waren. Die Versagerrate bei jenen Studienteilnehmerinnen, die mittels Pille, Pflaster oder Ring verhüteten, lag bei 4,55 von 100 Patientinnenjahren, in der Gruppe der reversiblen Langzeitverhütung hingegen bei 0,27 (Hazard Ratio nach Abgleich für Alter, Bildungsgrad und unerwünschte Schwangerschaft in der Anamnese: 21,8 %; 95%-CI: 13,7–34,9). Das Risiko jüngerer Studienteilnehmerinnen für eine unerwünschte Schwangerschaft bei Verhütung mit Pille, Pflaster oder Ring war doppelt so hoch als bei älteren Studienteilnehmerinnen. Ähnlich niedrige Versagerraten wie bei der Verwendung von IUD oder Implantat wiesen jene Studienteilnehmerinnen auf, die sich für eine MPA-Depotinjektion entschieden hatten.

Das Risiko eines Versagens der Verhütung liegt bei hormonellen Kontrazeptiva wie Pille, Pflaster oder Ring 20× höher als bei reversiblen Langzeitmethoden, was auch in anderen Studien nachgewiesen wurde. Der „National Survey of Family Growth“ [1] schätzte 1999, dass 9 % der Frauen, die orale Kontrazeptiva anwenden, eine unerwünschte Schwangerschaft haben, verglichen mit 0,001 % bei Im-

plantat, 0,14 % bei Levonorgestrel-IUD bzw. 0,7 % bei Kupfer-IUD.

Darüber hinaus konnte in einer früheren Analyse derselben Kohorte gezeigt werden, dass mehr Teilnehmerinnen, die mit reversiblen Langzeitmethoden verhüteten, ihrer Methode treu blieben (> 80 % nach 12 Monaten) als jene mit anderen Methoden (Bereich 49–57 %).

Die Gruppe der Jugendlichen, die mit der Pille verhütet, weist eine besonders hohe Versagerrate auf. Wie in einer anderen Untersuchung [2] gezeigt werden konnte, vergisst ein Viertel in der Altersgruppe von 14–17 Jahren 1–2× pro Zyklus auf die Einnahme der Pille. Dies unterstreicht die möglichen Benefits einer reversiblen Langzeitmethode in dieser Altersgruppe.

Die Effektivität einer reversiblen Langzeit-Kontrazeption ist jener von Pille, Pflaster und Ring überlegen; das gilt auch für die Altersgruppe der Jugendlichen und jungen Frauen. IUDs sollten daher als gute Alternative in der Kontrazeptionsberatung auch bei jungen Frauen in Betracht gezogen werden.

Die Redaktion

Literatur:

1. Fu H, Darroch JE, Haas T, et al. Contraceptive failure rates: new estimates from the 1995 National Survey of Family Growth. *Fam Plann Perspect* 1999; 31: 56–63.
2. Woods JL, Shew ML, Tu W, et al. Patterns of oral contraceptive pill-taking and condom use among adolescent contraceptive pill users. *J Adolesc Health* 2006; 39: 381–7.

Mitteilungen der Österreichischen IVF-Gesellschaft

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Vom 19. bis 20. Oktober 2012 findet wieder die Jahrestagung der Österreichischen IVF-Gesellschaft statt, die wir auch diesmal – wie bereits in den vergangenen Jahren – in bewährter Weise gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie veranstalten werden. Die Jahrestagung steht unter dem Motto „30 Jahre IVF in Österreich“ und wird in Wien im Parkhotel Schönbrunn abgehalten werden.

In Zeiten reduzierter Firmenunterstützungen – mit ausgelöst durch die neue, pauschale IVF-Fonds-Tarifregelung, die seit 1. März dieses Jahres eingeführt wurde – wird unsere Jahrestagung heuer nur an zwei Tagen abgehalten werden. Erfreulicherweise hat sich der Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie, Prof. Dr. Egarter, angeboten, die Tagung seiner Gesellschaft am Vortag, also am Nachmittag des 18. Oktober 2012, abzuhalten. Damit werden erstmals alle drei Gesellschaften, die sich in Österreich mit Kinderwunsch und Endokrinologie beschäftigen, gemeinsam eine wissenschaftliche Tagung abhalten. Somit ist eine hochinteressante dreitägige Veranstaltung zu erwarten und ich darf unsere Mitglieder und alle an der Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung Interessierten dazu herzlich einladen.

Im Namen der Österreichischen IVF-Gesellschaft freue ich mich, Sie im Oktober 2012 im Parkhotel Schönbrunn begrüßen zu dürfen.

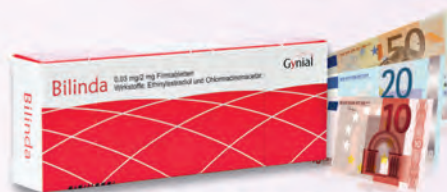
Mit kollegialen Grüßen

Prim. Dr. Georg Freude
Präsident der Österreichischen IVF-Gesellschaft



Gynial
MEDIZIN TRIFFT SERVICE

Verhütung mit Verantwortung



Ersparnis Bilinda® im Vergleich zu Belara®: EUR 80,- pro Jahr*



Ersparnis Selina® im Vergleich zu Microgynon-30®: EUR 20,- pro Jahr*



Ersparnis Alisma® im Vergleich zu Diane mite®: EUR 50,- pro Jahr*



Ersparnis Lenea® im Vergleich zu Meliane®: EUR 40,- pro Jahr*

*Vergleich der Apothekenverkaufspreise in EUR.

Quelle: Warenverzeichnis (Apotheker Verlag), Stand Februar 2012. Bei Verschreibung von Dreierpackungen gegenüber der jeweils größten Vergleichspackung.

Die Fachkurzinformation finden Sie auf Seite 34 und 35

Gynial GmbH | www.gynial.com

Neues, speziell dosiertes Calcium-Vitamin-D₃-Präparat in der Osteoporose-Therapie

Calcium und Vitamin D₃ in der Osteoporose-Therapie zu supplementieren, wird heute von wissenschaftlicher Seite als „state of the art“ angesehen.

Die Calciumresorption aus dem Darm wird von einem suffizienten Vitamin-D-Spiegel im Blut maßgeblich unterstützt und gefördert.

Prim. Dr. Peter Bernecker widmete sich am diesjährigen Osteoporoseforum in St. Wolfgang dem Thema „Vitamin D für Patienten mit etablierter Osteoporose – Wie viel ist genug?“ [1].

Anhand einer Metaanalyse (in 17 Studien waren 52.625 Patienten mit Frakturen als Endpunkt eingebunden) wurde aufgezeigt, dass der Zunahme von osteoporotischen Frakturen bei älteren Menschen effektiv entgegengewirkt und zusammenfassend eine Reduktion des Frakturrisikos um 12 % gefunden werden konnte. Bei guter Compliance, auch der Calcium/Vitamin-D₃-Supplemente, lag die Reduktion der Frakturrate bei 24 % [2].

Als Basis zur Osteoporose-Therapie wurde von Prim. Dr. Peter Bernecker ein Vitamin-D-Serumspiegel von > 24 ng/ml (gemessen als 25-Hydroxy-Vitamin D = 25[OH]D) vorgestellt. Um diesen zu erreichen, präsentierte er einen Vorschlag für ein „4-Wochen-Vitamin-D-Substitutionsschema“. Zur Erhaltung des genann-

ten Blutspiegels wurde eine Dosis von 1000–1200 I.E. Vitamin D pro Tag empfohlen [1].

Um diese Bestrebungen der Gynäkologen sowie der Osteoporose-Spezialisten und praktischen Ärzte – mehr an Vitamin D₃ und ausreichend, aber nicht zu viel Calcium in der Osteoporose-Therapie einzusetzen – zu unterstützen, entstand in der Entwicklungsabteilung von Kwizda Pharma ein innovatives Calcium-Vitamin-D₃-Präparat. Dieses bietet die geforderte, erhöhte Menge von 1000 I.E. Vitamin D₃ (= 25 µg) und 500 mg Calcium* pro Tablette [3].

Zusätzlich ist es erforderlich, die Therapie-treue des Patienten zu erhöhen, da von dieser maßgebend der Erfolg der Behandlung abhängt.

Es wirkt sich Compliance-fördernd aus, wenn die Therapie bestmöglich an die Bedürfnisse der Patienten angepasst und so einfach wie möglich gestaltet ist. Das – vom österreichischen Familienunternehmen Kwizda konzipierte Präparat – entspricht optimal den Anforderungen von Arzt und Patient.

Die Einnahme nur einer Tablette pro Tag unterstützt den zusätzlichen, täglichen Mehrbedarf an Calcium und Vitamin D₃ von Osteoporose-Patienten. Um die Compliance zusätzlich zu verbessern, wurde „Calcium Vitamin D₃ KWIZDA“ in eine besondere galenische Form gebracht – die innovative Tablette mit Orangengeschmack ermöglicht den Patienten je



nach Präferenz selbst zu entscheiden, ob sie diese kauen oder lieber schlucken wollen. Zudem erleichtern die handliche Packungsabmessung sowie die einfache Einmal-Gabe pro Tag kostengünstig den Therapiealltag der Patienten.

Seit Jahresbeginn 2012 sind die neuen „Calcium Vitamin D₃ KWIZDA“-Tabletten zum Schlucken oder Kauen als Supplement der Alendronsäure INTERpharm beige-packt.

Literatur:

1. Bernecker P. Satellitensymposium, 20. Osteoporoseforum, St. Wolfgang, 10. Mai 2012.
2. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657–66.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 1911–30.

Weitere Informationen:

Kwizda Pharma GmbH

Dr. Margot Tschapka

Produktmanager

E-Mail: pharma@kwizda.at

* Additiv zu dem mit der Nahrung aufgenommenen Calcium

Decapeptyl Depot® – Zur Behandlung der Endometrio- se

Das GnRH-Analogon Triptorelin (Decapeptyl Depot®) ist für die Behandlung der symptomatischen, laparoskopisch gesicherten Endometriose zugelassen.

Triptorelin, ein synthetisch hergestelltes Analogon des Gonadotropin-Releasing Hormons (GnRH), bewirkt bei längerfristiger Anwendung eine Verringerung der FSH- und LH-Sekretion und damit einen starken Abfall des Estradiolspiegels. Unter Triptorelin-Therapie kommt es zur Reduzierung von Endometrioseherden.

In einer Studie [1] wurden 50 Patientinnen mit nachgewiesener Endometriose mit Decapeptyl Depot® behandelt. Unter Triptorelin-Therapie kam es zu einer Linderung der Unterleibsschmerzen (87,5 %; 35 von 40 Patientinnen, die diese Symptome initial hatten). 10 Patientinnen be-

schrieben eine signifikante Besserung der Symptome nach dem 1. Behandlungsmonat, 7 weitere nach dem 2. Monat. Bei 31 von 50 Patientinnen traten bereits im ersten Behandlungsmonat keine Menstruationsschmerzen mehr auf.

Decapeptyl Depot® ist durch ein intelligentes Fertig-Spritzensystem einfach zu mischen und zu verabreichen. Durch die Depotformulierung erfolgt eine retardierte Freisetzung des Wirkstoffes. Decapeptyl Depot® kann sowohl subkutan als auch intramuskulär appliziert werden. Die dünne Nadel ermöglicht eine schmerzarme Injektion.

Literatur:

Zorn JR, Mathieson J, Risquez F, et al. Treatment of endometriosis with a delayed release preparation of the



agonist D-Trp6-luteinizing hormone-releasing hormone: long-term follow-up in a series of 50 patients. Fertil Steril 1990; 53: 401–6.

Weitere Informationen:

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H.

Mag. Christina Thaller

A-1100 Wien

Wienerbergstraße 11

E-Mail: christina.thaller@ferring.com

1. Seminar

Interdisziplinäre Endokrinologie “Meet the Experts unter Palmen” Madeira, Hotel Calheta Beach, 10.–17. November 2012

Wissenschaftliche Leitung: Franz Fischl, Claudia Fischl-Lubinger

Referenten

Martin Birkhäuser (Basel)
Emanuel Christ (Bern)
Christian Dadak (Wien)
Franz Fischl (Wien)
Claudia Fischl-Lubinger (Wien)

Katharina Laubner (Freiburg)
Heinrich Resch (Wien)
Winfried Rossmanith (Baden-Baden)
Katharina Schiessl (Zürich)

Themen

- Schilddrüse, Schilddrüsenerkrankungen, Abklärung und Therapie
- Polyzystisches Ovar Syndrom, Hyperandrogenämie
- Metabolisches Syndrom, Adipositas
- Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes
- Autoimmunerkrankungen (z.B.: Rheumatismus, Hashimoto Thyreoiditis)
- Moderne Hormonersatztherapie: Was – wann – wie?
- Der Knochen als endokrines Organ
- Osteoporose: Abklärung – Prävention – Therapie
- Hormone bei Stoffwechselerkrankungen
- Hormone und Krebs
- Führung, Management und Kommunikation
 - Personalmanagement und Mitarbeiterführung
 - Kommunikation mit schwierigen Patienten als Herausforderung für Arzt und PraxismitarbeiterInnen
 - Wege zur erfolgreichen Arztpraxis

Organisation

CE-Management, Yasmin B. Haunold
1180 Wien, Scheibenbergstraße 39, Top 2
Tel.: 0043/699/10 430 038 • Fax: 0043/1/47 84 559
e-mail: office@ce-management.com
www.ce-management.com

Folat ist nicht gleich Folsäure

Folat ist ein für den Menschen essenzielles Vitamin der Gruppe B. Da es für Wachstums- und Zellteilungsprozesse benötigt wird, spielt es ebenfalls eine wichtige Rolle in der Schwangerschaft. Die Bedeutung von Folat im Zusammenhang mit Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit ist unumstritten, die katastrophalen Folgen eines Folatmangels in dieser vulnerablen Phase sind nur zu gut bekannt.

Da Folat nicht im Körper synthetisiert wird, muss es mit der Nahrung zugeführt werden. Angesichts der empfohlenen täglichen Dosierung von 400 µg ist dies gar nicht so einfach. Noch schwieriger wird das Abdecken des Bedarfs in der Gravidität. Da das fetale Neuralrohr sich bereits zwischen dem 22. und 28. Schwangerschaftstag schließt, ist eine adäquate Versorgung mit 600 µg Folsäure täglich schon ab Kinderwunsch erforderlich.

Das labile Vitamin wird durch Lagerung, Zubereitung und industrielle Lebensmittelverarbeitung zu einem hohen Prozentsatz zerstört. Folglich kann der Bedarf in den Industriestaaten allein über die Nahrung kaum gedeckt werden. Daher wird die Supplementierung von Folat während der Schwangerschaft sowie davor und danach dringend empfohlen. In der Praxis wird das natürliche Folat meist in

Form der synthetischen, in der Natur nicht vorkommenden Folsäure verabreicht. Der beim Menschen mit einem Anteil von mehr als 90 % wichtigste Metabolit ist 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF), das auch die überwiegende Transport- und Speicherform darstellt. Die Umwandlung von Folsäure in 5-MTHF erfolgt über das Enzym 5,10-Methylen-tetrahydrofolatreduktase (MTHFR). Doch dieses Enzym ist nicht bei allen Menschen gleich aktiv. Eine verbreitete Punktmutation kodiert für eine eingeschränkte Aktivität von MTHFR. In Europa sind 12 % der Bevölkerung homozygot und 45 % heterozygot betroffen. Liegt die Mutation homozygot vor, so ist die Enzymaktivität um 75 % reduziert. Folsäure kann also nur sehr schlecht verarbeitet werden.

Abhilfe schafft die Einnahme von Metafolin®, der Kalziumverbindung der körpereigenen, biologisch aktiven Folatform. Aktuelle Studiendaten zeigen auch, dass nicht nur Personen mit der Mutation von der Einnahme von Metafolin® profitieren. Im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden Studie gelang es mit 5-MTHF, die Folatplasmaspiegel gesunder Frauen wesentlich effektiver anzuheben, als dies mit Folsäure möglich war.



Literatur:

Prinz-Langenohl R, Brämwig S, Tobolski O, et al. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C!T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 2014–21.

Weitere Informationen:

Merck Gesellschaft mbH
Mag. (FH) Andrea Meitz
Brand Manager Consumer Health
A-1147 Wien, Zimbagasse 5
Tel.: +43 1 576 00 268
Fax: +43 1 576 00 355
E-Mail: andrea.meitz@merckgroup.com

Spezielle Prebiotik baut gesunde Vaginalflora wieder auf

Vaginalinfektionen zählen zu den häufigsten Krankheitsbildern in der gynäkologischen Praxis. Sie sind auf ein Ungleichgewicht in der Vaginalflora zurückzuführen, das durch pathogene Keime wie Viren, Bakterien oder Pilze verursacht wird. Der saure pH-Wert (pH zwischen 3,5–4,5) der Vaginalflora fungiert jedoch als natürliche Barriere gegen Infektionen. Daher ist es wichtig, das natürliche Gleichgewicht der Laktobazillen aufrechtzuerhalten.

Eine aktuelle Studie [1] bestätigt die Effektivität der in Femibion® Intima enthaltenen Oligosaccharide in Hinblick auf eine rasche Wiederherstellung und Erhaltung eines gesunden Vaginalökosystems nach einer Antibiotikatherapie. Nach nur 8 Tagen konnte bei allen Patientinnen, die Femibion® Intima angewendet hatten, eine gesunde Vaginalflora festgestellt werden. In der Placebogruppe wiesen 33 % nach wie vor nur einen intermediären Nugent-Score auf. Nach 16 Tagen wiesen alle Patientinnen der Femibion®-Intima-Gruppe weiterhin einen normalen

Nugent-Score auf, während in der Placebogruppe bei 24 % der Patientinnen nur ein intermediärer oder sogar bereits wieder positiver Nugent-Score (Vaginose) festgestellt wurde.

Durch die Applikation von Femibion® Intima kann nach erfolgter Antibiotikatherapie binnen 8 Tagen wieder eine gesunde Vaginalflora aufgebaut werden.

Die in Femibion® Intima enthaltenen Oligosaccharide (Prebiotik) dienen ausschließlich als Nährsubstrat für die nützlichen Laktobazillen. Sie können von schädlichen Keimen nicht verstoffwechselt werden [2]. Femibion® Intima führt keine scheidenfremden Laktobazillen zu, sondern regt durch spezielle Oligosaccharide gezielt das Wachstum der natürlich in der Vagina vorkommenden Laktobazillen an. So kann besonders sanft und langfristig eine gesunde Vaginalflora aufgebaut werden*.

* Bei optimaler Anwendung gemäß Packungsbeilage



Literatur:

1. Data on file.
2. Rousseau V, Lepargneur JP, Roques C, et al. Probiotic effects of oligosaccharides on selected vaginal lactobacilli and pathogenic microorganisms. *Anaerobe* 2005; 11: 145–53.

Weitere Informationen:

Merck Gesellschaft mbH
Mag. (FH) Andrea Meitz
Brand Manager Consumer Health
A-1147 Wien, Zimbagasse 5
Tel.: +43 1 576 00 268
Fax: +43 1 576 00 355
E-Mail: andrea.meitz@merckgroup.com

Wissen in brillanter Qualität

Österreichische
Ärzte^{ÖÄZ}Zeitung
Die Zeitschrift der Ärztinnen und Ärzte

DFP-Literaturstudium

Impressum

- Offizielles Organ der Österreichischen IVF-Gesellschaft
- Offizielles Organ der Österreichischen Menopause-Gesellschaft

Herausgeber und Chefredakteur:

Univ. Prof. Dr. Franz Fischl,
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie und
Sterilitätsbehandlung,
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20.
E-Mail: franz.fischl@meduniwien.ac.at
PD Dr. med. Petra Stute,
Universitäts-Frauenklinik, Inselspital,
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin,
CH-3010 Bern, Effingerstrasse 102.
E-Mail: petra.stute@insel.ch

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10.
Internet: www.kup.at/gynaekologie

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Edelbacher Druck Ges.m.b.H.
A-1180 Wien, Eduardgasse 6–8.

Verlags- und Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4x im Jahr.

Abonnement: Euro 36,– (im Ausland zuzügl.
Porto und Versand), Einzelheft Euro 10,–.

Grundlegende Richtung: Gynäkologische Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung. Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch

Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Fachkurzinformation zur 2. Umschlagseite:

MENOPUR 600 I.E./1200 I.E. – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Zusammensetzung: Wirkstoff: Menotropin. 1 Durchstechflasche mit Pulver enthält Menotropin (humanes Menopausengonadotropin, HMG) entsprechend 600 I.E./1200 I.E. FSH und 600 I.E./1200 I.E. LH. 1 ml der fertigen Injektionslösung enthält 600 I.E. FSH und 600 I.E. LH. Anwendungsgebiete: Behandlung der weiblichen Sterilität in Kombination mit hCG bei Anovulation, inklusive polyzystisches Ovarialsyndrom, oder bedingt durch hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz, zur Stimulation des Follikelwachstums bei Frauen, die auf eine Behandlung mit Clomifenzitrat nicht ansprechen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe 6.1); Schwangerschaft, Stillzeit; Ovarvergrößerung oder Zysten, die nicht auf ein polyzystisches Ovarialsyndrom zurückzuführen sind; gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache; Uterus-, Ovar- und Brusttumore; Tumore des Hypothalamus und der Hypophyse; primäre Ovarialinsuffizienz; Missbildung der Sexualorgane oder massive Myome, die eine Schwangerschaft ausschließen. Hilfsstoffe: Pulver: Laktose-Monohydrat, Polysorbat 20, dibasisches Natriummonophosphat, Phosphorsäure. Lösungsmittel: Metacresol, Wasser. Weitere Angaben zu Dosierung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, und Nebenwirkungen sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Zulassungsinhaber: FERRING Arzneimittel Ges.m.b.H., Wienerbergstraße 11, 1100 Wien. Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand der Information: August 2011

MENOPUR 75/75 I.E. – Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel. Zusammensetzung: Wirkstoff: Menotropin. 1 Durchstechflasche mit Pulver enthält Menotropin (humanes Menopausengonadotropin, HMG) entsprechend 75 I.E. FSH und 75 I.E. LH. Anwendungsgebiete: in Kombination mit HCG bei: – Sterilität der Frau bedingt durch hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz zur Stimulation des Follikelwachstums. – Sterilität des Mannes bedingt durch hypogonadotropen Hypogonadismus zur Anregung der Spermatogenese. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Frau: Schwangerschaft; Ovarvergrößerung oder Zysten, die nicht auf ein polyzystisches Ovarialsyndrom zurückzuführen sind; gynäkologische Blutungen unbekannter Ursache; Uterus-, Ovar- und Brusttumore; primäre Ovarialinsuffizienz; Missbildung der Sexualorgane, die eine Schwangerschaft ausschließen. Mann: Prostatakarzinom; Hodentumore; primäre Hodeninsuffizienz mit hypergonadotropen Werten; jede Infertilität, die nicht auf einem hypogonadotropen Hypogonadismus beruht (normale Hypophysenhormonwerte). Hilfsstoffe: Pulver: Laktose-Monohydrat, Polysorbat 20, Natriumhydroxid, Salzsäure. Lösungsmittel: Natriumchlorid, Salzsäure, Wasser. Weitere Angaben zu Dosierung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, und Nebenwirkungen sind der vollständigen Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen. Zulassungsinhaber: FERRING Arzneimittel Ges.m.b.H., Wienerbergstraße 11, 1100 Wien. Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand der Information: August 2011

Fachkurzinformation zu Seite 29:

Selina 0,03 mg/0,15 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 0,03 mg Ethinylestradiol und 0,15 mg Levonorgestrel. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: 54,84 mg Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Gelatine, Magnesiumstearat, Filmüberzug: Hypromellose (3cps), Macrogol 4000, Titandioxid (E171), Eisenoxid, gelb (E172). Pharmakotherapeutische Gruppe: systemische hormonelle Kontrazeptiva, Gestagene und Estrogene, fixe Kombination. ATC-Code: G03AA07. Anwendungsgebiete: Hormonale Kontrazeption für Frauen Gegenanzeigen: Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen der unten genannten Zustände/Erkrankungen nicht eingenommen werden. Sollte einer der unten genannten Zustände/Erkrankungen während der Anwendung erstmalig auftreten, muss das KOK unverzüglich abgesetzt werden: bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie), bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombose (z. B. Myokardinfarkt) und deren Prodromalstadien (z. B. transitorisch ischämische Attacke, Angina pectoris), bekannte Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipindantikörper, Lupus Antikoagulans), bestehende oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z. B. der Mamma oder des Endometriums), nicht abgeklärte vaginale Blutungen, Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von Selina. Das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen kann, abhängig von Typ und Schweregrad, eine Kontraindikation darstellen. Inhaber der Zulassung: Gynial GmbH, Gablitzgasse 11/III, A-1150 Wien. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: April 2010

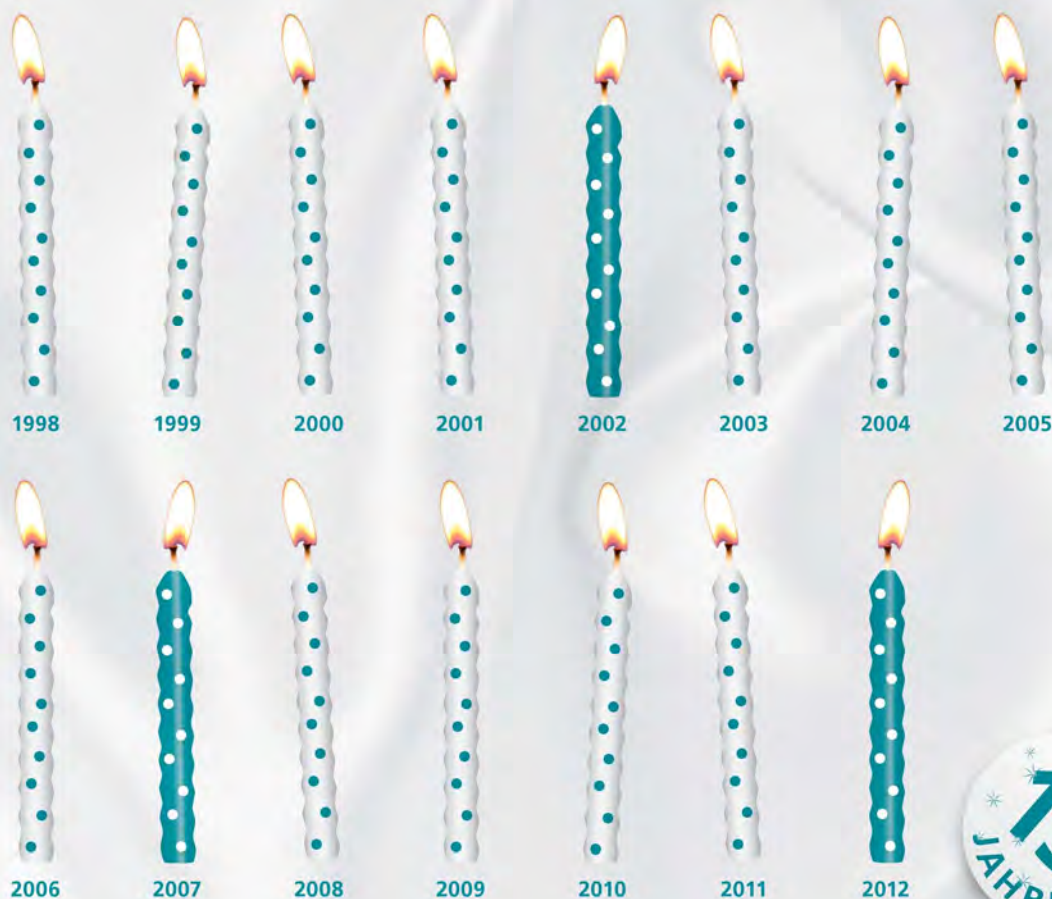
Alisma 2 mg/35 µg Filmdabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 2 mg Cyproteronacetat und 35 Mikrogramm Ethinylestradiol. Sonstige Bestandteile: 36,77 mg Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K25, Magnesiumstearat, Hypromellose E-15, Titandioxid (E171), Talkum, Propylenglykol, Isopropylalkohol, Chinolingelb (E104); Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogene und Estrogene, ATC-Code: G03HB0. Anwendungsgebiete: Androgenisierungserscheinungen bei der Frau, die eine Hormonbehandlung erfordern, wie ausgeprägte Formen der Akne, wenn diese mit Entzündungen oder Knotenbildung einhergehen (z. B. Acne papulopustulosa, Acne nodulocystica; die Hormonbehandlung soll gegenüber einer systemischen Antibiotikatherapie abgewogen werden); androgenetische Alopezie; leichte Formen von Hirsutismus. Orale Konzeptionsverhütung bei Patientinnen mit den oben erwähnten Androgenisierungserscheinungen. Gegenanzeigen: Östrogen-Gestagen-Kombinationen enthaltende Präparate dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten angeführten Bedingungen angewandt werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal während ihrer Einnahme auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden. Bestehende oder vorausgegangene venöse oder arterielle thrombotische/thromboembolische Ereignisse (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt) oder zerebrovaskuläre Ereignisse; Bestehende oder vorausgegangene Prodrome einer Thrombose (z. B. transitorische ischämische Attacken, Angina pectoris); Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese; Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen; Das Vorliegen eines schweren oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen. Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyceridämie; bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben; Bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumoren; Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen (z. B. der Genitalien oder der Mammæ), die Sexualhormon-abhängig sind; Nicht abgeklärte vaginale Blutungen; Bestehende oder vermutete Schwangerschaft; Stillzeit; Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einen der sonstigen Bestandteile. Angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C- und Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipinantikörper, Lupus antikoagulans). Alisma darf nicht an Männer verabreicht werden. Inhaber der Zulassung: Gynial GmbH, Gablenzgasse 11/III, A-1150 Wien. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: Oktober 2010

Bilinda 0,03 mg/2 mg Filmdabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmdablette enthält 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlor-
madinonacetat. Sonstige Bestandteile: 65,37 mg Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K30, Magnesiumstearat, Hypromellose, Hydroxypropyl-
cellulose, Talkum, hydriertes Baumwollsaamenöl, Titandioxid (E171), Eisenoxid, rot (E172). Pharmakotherapeutische Gruppe: systemische hormonelle
Kontrazeptiva, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen. ATC-Code: G03AA. Anwendungsgebiete: Hormonale Kontrazeption. Gegenanzeigen:
Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen nicht eingenommen werden, wenn die im Folgenden beschriebenen Erkrankungen bestehen. Die Einnahme
von Bilinda muss unverzüglich beendet werden, wenn einer dieser Umstände während der Einnahme auftritt: Bestehende oder vorausgegangene
arterielle oder venöse Thrombosen, z. B. Thrombose der tiefen Venen, Lungenembolie, Myokardinfarkt, Schlaganfall; Vorstadien oder erste Anzeichen
einer Thrombose, Thrombophlebitis oder Symptome einer Embolie, zum Beispiel eine transitorisch ischämische Attacke, Angina pectoris; geplante
Operationen (mindestens 4 Wochen vorher) und während des Zeitraums einer Ruhigstellung, zum Beispiel nach Unfällen (z. B. bei Gipsverband nach
Unfällen); Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen; entgleister Diabetes mellitus; unkontrollierte Hypertonie oder eine signifikante Blutdruckerhöhung
(ständige Werte über 140/90 mmHg); angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrom-
bin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipinantikörper, Lupusantiko-
agulans); Hepatitis, Ikterus, Leberfunktionsstörungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben; generalisierter Pruritus und Cho-
lestase insbesondere während einer vorangegangenen Schwangerschaft oder Östrogentherapie; Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, Störungen
der Gallesekretion; vorangegangene oder bestehende Lebertumoren; starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Symptome für intraabdo-
minale Blutungen; erstmaliges oder erneutes Auftreten von Porphyrie (alle 3 Formen, insbesondere die erworbene Porphyrie); bestehende oder voraus-
gegangene hormonempfindliche bösartige Tumoren, z. B. Brust- oder Gebärmuttertumoren; schwere Fettstoffwechselstörungen; vorausgegangene
oder bestehende Pankreatitis verbunden mit schwerer Hypertriglyceridämie; erstmaliges Auftreten migräneartiger oder gehäuftes Auftreten ungewohnt
starker Kopfschmerzen; Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte (sog. Migraine accompagnée); akute sensorische Ausfälle,
z. B. Seh- oder Hörstörungen; motorische Störungen (insbesondere Paresen); Zunahme epileptischer Anfälle; schwere Depressionen; Otosklerose mit
Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften; ungeklärte Amenorrhoe; Endometriumhyperplasie; ungeklärte Genitalblutungen; Überemp-
findlichkeit gegen Chlor-
madinonacetat, Ethinylestradiol oder einen der sonstigen Bestandteile. Inhaber der Zulassung: Gynial GmbH, Gablenzgasse 11/III,
A-1150 Wien. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen Anwendung,
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen
Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: April 2011

Lenea 20 µg/75 µg überzogene Tablette. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 überzogene Tablette enthält 20 Mikrogramm Ethinylestradiol
und 75 Mikrogramm Gestoden. Sonstige Bestandteile: 36,865 mg Lactose-Monohydrat, Natriumkalziummedetat, Maisstärke, Povidon 25, Magnesium-
stearat; Filmüberzug Saccharose, Povidon 90 F, Macrogol 6000, Kalziumkarbonat, Talkum, Montanglycolwachs. Pharmakotherapeutische Gruppe:
Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen. ATC-Code: G03AA10. Anwendungsgebiete: Hormonale Konzeptionsverhütung. Gegenanzeigen: Kom-
binierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten angeführten Bedingungen angewandt werden. Sollte eine der aufgelisteten
Bedingungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KOK auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden. Überempfindlichkeit gegen die
Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Bestehende oder vorausgegangene venöse oder arterielle thrombotische/thromboembolische Ereig-
nisse (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt) oder zerebrovaskuläre Ereignisse; Bestehende oder vorausgegangene Prodrome
einer Thrombose (z. B. transitorische ischämische Attacken, Angina pectoris); Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese;
Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen; Das Vorliegen eines schweren oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose kann
ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen. Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyceridämie; Beste-
hende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben; Bestehende oder vor-
ausgegangene benigne oder maligne Lebertumoren; Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen (z. B. der Genitalien oder der Mammæ), die
Sexualhormon-abhängig sind; Nicht abgeklärte vaginale Blutungen; Bestehende oder vermutete Schwangerschaft; Angeborene oder erworbene Prä-
disposition für venöse oder arterielle Thrombosen, wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C- und Protein-S-Mangel, Hyperhomocystein-
ämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipinantikörper, Lupus antikoagulans). Inhaber der Zulassung: Gynial GmbH, Gablenzgasse 11/III,
A-1150 Wien. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die
Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit entnehmen Sie bitte der veröf-
fentlichten Fachinformation. Stand der Information: März 2011



Bayer HealthCare



**15 Jahre Mirena®. Bereits seit 15 Jahren zuverlässige Langzeitverhütung.
Ab 2012 noch einfacher mit dem neuen EvoInsert®.**

Happy Birthday, Mirena®!

Seit 15 Jahren Partnerin für zuverlässige Langzeitverhütung. Weltweit haben mehr als 22 Mio. Frauen Erfahrung mit Mirena®. Viele davon sind Mehrfach-Verwenderinnen der Hormonspirale. Danke an alle Gynäkologinnen/Gynäkologen und Patientinnen für Ihr Vertrauen.

Mirena® 20 Mikrogramm/24 Stunden Intrauterinipessar. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Intrauterinipessar enthält 52 mg Levonorgestrel. Die initiale Freisetzungsrate beträgt 20 Mikrogramm/24 Stunden. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Polydimethylsiloxan-Elastomer, Polyethylen, Bariumsulfat, Eisenoxid schwarz (E172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Plastik IUP mit Progesteron, ATC Code: G02BA03. **Anwendungsgebiete:** Kontrazeption, Hypermenorrhoe, Endometriumprotektion während einer Östrogen-Substitutionstherapie. **Gegenanzeigen:** Bestehende oder vermutete Schwangerschaft, akute oder rezidivierende Infektionen innerer Genitalorgane, Infektion im unteren Genitaltrakt, postpartale Endometritis, septischer Abortus innerhalb der letzten 3 Monate, Zervizitis, Zervixdysplasie, Malignome von Uterus bzw. Zervix, bekannte oder vermutete durch Sexualhormone

beeinflusste Malignome (z.B. Mammakarzinom), abnorme Uterus-Blutungen unklarer Genese, angeborene oder erworbene Uterus-Anomalien, sowie Fibroide, mit Verformungen des Cavum uteri, erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, akute Lebererkrankungen oder Lebertumoren, Überempfindlichkeit gegen Levonorgestrel oder einen der sonstigen Bestandteile des IUS. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6 – 10, 1160 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** September 2011

www.hormonspirale.at