

Journal für Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Welche Nahrungsergänzungsmittel braucht die Frau nach der Menopause?

B.-C. Zyriax, E. Windler

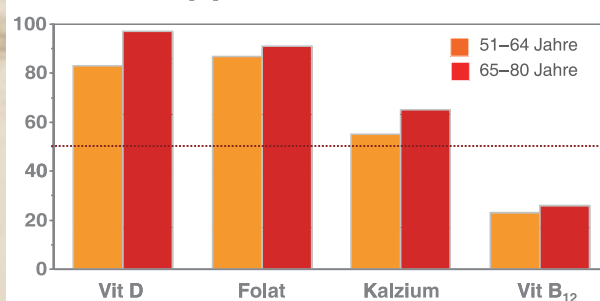
Endokrine Therapieoptionen in der Menopause: GH, Melatonin, DHEA etc.?

J. Bojunga

Vorzeitige Wechseljahre und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen

K. Schiessl

Anteil der Frauen [%]



RUBRIKEN

Ultra-Low-Dose – Neue Wege in der Hormontherapie

P. Stute, H.-G. Becker, M. Birkhäuser, et al.

Aktuelles

Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft

News-Screen

First to know

Neue Fortbildungsreihe: Moderne Kontrazeption in jedem Lebensalter

F. Fischl

Pharma-News

Offizielles Organ der Schweizerischen
Menopausengesellschaft

Offizielles Organ der Luxemburgischen Gesellschaft
für Andropause und Menopause (SLAM)

www.kup.at/gynaekologie

Indexed in
EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Member of the



NEU



zoely®
 Nomegestrolacetat/Estradiol
 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten

Gekürzte Fachinformation Zoely®

Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation. Wirkstoffe: Nomegestrolacetat, Estradiolum. Jede weisse Wirkstoff-Filmtablette enthält 2,5mg Nomegestrolacetat und 1,5mg Estradiol (als Hemihydrat). Gelbe Placebo-Filmtabletten enthalten keine Wirkstoffe. **Indikation:** Orale Kontrazeption bei Frauen ab 18 Jahren. **Dosierung / Anwendung:** Die Tabletten müssen jeden Tag in der auf der Packung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. **Kontraindikationen:** bestehende oder anamnestisch bekannte venöse oder arterielle thromboembolische Ereignisse (z.B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, zerebrovaskulärer Insult, Myokardinfarkt); anamnestisch bekannte Migraine accompagnée; Diabetes mellitus mit Gefäßbeteiligung; schwere Hypertonie; bekannte oder vermutete sexualhormonsensitive maligne Tumoren nicht abgeklärte vaginale Blutungen; bestehende oder anamnestisch bekannte Lebertumoren (gutartig oder bösartig); bestehende oder anamnestisch bekannte schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberwerte nicht normalisiert haben; bekannte oder vermutete Schwangerschaft; Überempfindlichkeit gegenüber einem der Wirkstoffe oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** sofortiges Absetzen bei erstmaliges Auftreten oder Exazerbation migräneartiger oder häufigeres Auftreten ungewöhnlich starker Kopfschmerzen, erste Anzeichen von thromboembolischen Erscheinungen, mindestens 4 Wochen vor geplanten Operationen und während einer Immobilisation, z.B. nach Unfall oder Operation, Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, Schwangerschaft. **Interaktionen:** Arzneimittel, welche Leberenzyme induzieren, können die Clearance von Sexualhormonen beschleunigen und dadurch deren Wirkung reduzieren. **Unerwünschte Wirkungen:** Gewichtszunahme, verminderte Libido, Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen, Migräne, Übelkeit, Akne, anormale Entzugsblutung, Müdigkeit, Menorrhagie, Menorrhagie, Brustschmerzen, Unterbauchschmerzen, Dysmenorrhoe, Rückenschmerzen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Schwindel, Schlaflosigkeit, Depression, Ängstlichkeit, Gewichtsabnahme, vaginale Infektionen, Harnwegsinfektionen. **Packungen:** Packungsgrößen: 28 und 3x28 Tabletten (B). Jede Blisterpackung enthält 28 Tabletten (24 weisse wirkstoffhaltige Tabletten und 4 gelbe Placebotabletten). **Zulassungsinhaber:** MSD MERCK SHARP & DOHME AG. Werftstrasse 4, 6005 Luzern. Ausführliche Angaben siehe Arzneimittel-Kompodium der Schweiz, www.documed.ch. Stand Juli 2012. WOMN-1046381-0000

Zoely® - Wichtige Sicherheitsinformationen

Epidemiologische Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) und einem erhöhten Risiko für venöse und arterielle thrombotische und thromboembolische Erkrankungen wie tiefe Venenthrombosen, Lungenembolie, Myokardinfarkt und Schlaganfall, hin. Diese Ereignisse treten selten auf, können jedoch letal verlaufen. Eine grosse, prospektive 3-armige Kohortenstudie hat gezeigt, dass die Inzidenz für venöse Thromboembolien (VTE) bei Frauen unter Anwendung von KOK mit niedriger Östrogendosis (<0,05 mg Ethinylestradiol) bei 8 bis 10 Fällen pro 10'000 Frauenjahren liegt. Die neuesten Daten deuten darauf hin, dass die VTE-Inzidenz bei Nichtanwenderinnen, welche nicht schwanger sind, ungefähr bei 4,4 pro 10'000 Frauenjahren liegt. Das mit einer Schwangerschaft verbundene Risiko liegt bei 20–30 Fällen pro 10'000 Frauenjahren. Bei mehreren der zahlreichen epidemiologischen Studien bei Frauen unter niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva wurde ein ca. 2-fach erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien unter niedrigdosierten KOK mit 3. Generation-Gestagenen (Kombinationspräparate mit Desogestrel oder Gestoden) im Vergleich zu niedrigdosierten KOK mit dem Gestagen Levonorgestrel (sogenannte KOK der 2. Generation) beobachtet. Nicht alle Studien konnten allerdings dieses erhöhte Risiko bestätigen. Es ist bisher nicht bekannt, wie hoch das Risiko für thromboembolische Ereignisse unter Zoely im Vergleich zu anderen KOK ist. Das Risiko für venöse Thromboembolien ist im ersten Jahr, in welchem die Frau ein KOK einsetzt, am höchsten (insbesondere während der ersten 3 Monate). Symptome einer tiefen Venenthrombose können sein: Einseitige Schmerzen im Bein oder Schwellung entlang einer Vene im Bein Spannungsgefühl oder Schmerzen in einem Bein, auch wenn sie nur beim Stehen oder Laufen spürbar sind, Überwärmung, Rötung oder Verfärbung der Haut am Bein. Symptome einer Lungenembolie können sein: Plötzliche unerklärliche Kurzatmigkeit, schnelles Atmen oder Atemnot, Anstrengungsintoleranz, plötzliches Auftreten von Husten, eventuell mit blutigem Sputum, plötzlicher starker Schmerz in der Brust, welcher sich bei tiefer Atmung verstärken kann, starke Benommenheit, Schwindel, oder Angstgefühl, Tachykardie oder Arrhythmien. Symptome eines zerebrovaskulären Insults können sein: Plötzliche Taubheit oder Kraftlosigkeit des Gesichtes, eines Armes oder Beines, vor allem einer Körperhälfte; plötzliche Verwirrtheit; undeutliche Aussprache oder Verständnisprobleme; plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen (z.B. Doppelbilder, teilweiser oder vollständiger Visusverlust); plötzliche Gehstörungen; Schwindel; Gleichgewichts- oder Koordinationsstörungen; plötzliche schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache; Bewusstseinsverlust oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall. Tumorerkrankungen: Einige epidemiologische Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko unter Langzeiteinnahme von KOKs hin. Der stärkste Risikofaktor für ein Zervixkarzinom ist eine persistierende Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV). Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass für Frauen, die derzeit ein KOK einnehmen, ein geringfügig erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko ($RR = 1,24$) besteht. Dieses erhöhte Risiko sinkt innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK kontinuierlich ab. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen unter Zoely® waren: Gewichtszunahme, verminderte Libido, Stimmungsschwankungen, Depressionen/ depressive Verstimmungen, Kopfschmerzen, Migräne, Übelkeit, Akne, anormale Entzugsblutung, Menorrhagie, Brustschmerzen, Unterbauchschmerzen. Alle nachfolgend angegebenen Informationen basieren auf epidemiologischen Daten von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK), die Ethinylestradiol enthalten. Zoely enthält 17β-Estradiol. Für Estradiolhaltige KOK liegen keine epidemiologischen Daten vor, es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Warnhinweise auch auf die Anwendung von Zoely zutreffen. **Zoely® bietet keinen Schutz vor einer HIV-Infektion (AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten.** Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z.B. Erbrechen oder Diarrhoe) kann die Resorption der Wirkstoffe möglicherweise unvollständig sein. Es sind dann zusätzliche kontrazeptive Schutzmassnahmen zu treffen. **Zulassungsinhaber:** MSD MERCK SHARP & DOHME AG. Werftstrasse 4, 6005 Luzern. Ausführliche Angaben siehe Arzneimittel-Kompodium der Schweiz, www.documed.ch. Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation. WOMN-1046381-0001



MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Luzern, © MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten.
 Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die ausführlichen Informationen der im Arzneimittel-Kompodium der Schweiz publizierten Fachinformation.

Markeninhaber: LABORATOIRE THERAMEX, Immeuble «les Industries», 6, avenue Albert II, MC - 98000 Monaco (MC)

WOMN-1046381-0005

Inhalt

Editorial	4
P. Stute	
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	
Aktuelles	20
Mitteilungen der Schweizerischen Menopausengesellschaft	26
Neue Fortbildungsreihe: Moderne Kontrazeption in jedem Lebensalter 50 Jahre Pille und kein bisschen leise – Stellenwert der Pille in der heutigen Zeit	28
F. Fischl	
News-Screen Assistierte Reproduktion	32
K. Walch	
News-Screen Menopause	34
P. Frigo	
First to know	36
P. Stute	
Pharma-News	38
Terminkalender	39
Impressum	39
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 Menopausengesellschaft
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 Kolleginnen, liebe Kollegen!

Vielleicht ist es Ihnen oder Ihren Patientinnen auch schon so gegangen: Bei meinem letzten Besuch in den USA stand ich vor den endlosen Regalen eines typischen amerikanischen Drugstores und habe überlegt, ob ich als Ergänzung für meine sportlichen Aktivitäten L-Carnitin, evtl. auch DHEA, versuchen sollte? Oder sollte ich besser einen Vorrat an Omega-3-Fettsäuren anlegen, um mein Herz und Hirn fit zu halten? Am Schluss habe ich mich dann nur für Melatonin entschieden, in der Hoffnung, den Jetlag des Rückfluges besser zu überstehen.

Um Ihnen die Entscheidungsfindung zu erleichtern: In der aktuellen Ausgabe finden Sie jeweils eine Übersichtsarbeit zu Nahrungsergänzungspräparaten und endokrinen Therapieoptionen (in der Peri- und Postmenopause), deren Autoren mich schon im vergangenen Jahr mit ihren Vorträgen zum Thema anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Menopause Gesellschaft in Frankfurt begeistert haben.

Apropos Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen: Nach wie vor gilt die natürliche Menopause ab 45 Jahren nicht als Indikation für eine Hormontherapie zur Prävention von Herz-Gefäss-Erkrankungen. Bei Frauen mit prämaturner Ovarialinsuffizienz, d. h. Ovarialversagen vor dem 40. Lebensjahr, ist die Situation jedoch eine andere. Hierauf geht der Artikel der amtierenden Präsidentin der Schweizer Menopausengesellschaft ein, welcher ebenfalls als umfassender Vortrag beim Women's Health Kongress in Lausanne zu hören war.

Ich wünsche Ihnen eine interessante und unterhaltsame Lektüre und verbleibe mit den besten Wünschen für den Herbst,

Ihre
Petra Stute

Éditorial

Chère consœur, Cher confrère,

Peut-être que vos patientes ou vous-même avez déjà vécu la même chose : lors de ma dernière visite aux États-Unis, je me trouvais devant les rayons interminables d'un drugstore typiquement américain et me demandais si ce serait une bonne idée d'essayer la L-carnitine et éventuellement aussi la DHEA en tant que suppléments pour mes activités sportives, ou s'il serait plus judicieux d'acheter des réserves d'acides gras oméga-3 pour que mon cœur et mon cerveau restent en forme. J'ai finalement choisi d'acheter de la mélatonine dans l'espoir de mieux supporter ainsi le décalage horaire lors du vol de retour.

Pour vous faciliter les décisions, le numéro actuel contient des articles offrant un aperçu des suppléments alimentaires et des options endocriniennes (dans la périménopause et la postménopause), écrits par des auteurs que j'avais déjà énormément appréciés l'année dernière lors de leurs exposés sur le sujet à l'occasion du congrès annuel de la société allemande d'étude de la ménopause à Francfort.

À propos prévention des maladies cardio-vasculaires : aujourd'hui comme par le passé, une ménopause naturelle à un âge de ≥ 45 ans n'est pas considérée comme une indication pour un traitement hormonal destiné à prévenir les maladies cardio-vasculaires. Chez les femmes présentant une insuffisance ovarienne prématurée, c'est-à-dire une défaillance des ovaires avant la 40^e année de vie, la situation est toutefois différente. L'article de la présidente de la Société suisse de la ménopause – également présenté sous forme d'exposé au Women's Health Congress à Lausanne – se penche sur ce thème.

Je vous souhaite une agréable et intéressante lecture et espère que vous passerez un excellent automne.

Bien à vous,
Petra Stute

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-Kreislaufkrankungen 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 körperliche 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

Résumé : Quels suppléments alimentaires faut-il à la femme ménopausée? Les suppléments alimentaires – vitamines, oligoéléments, acides gras oméga-3, etc. – sont largement utilisés dans les pays occidentaux. En Allemagne, 40 % des femmes de > 50 ans prennent régulièrement des suppléments dans l'intention d'assurer un apport adéquat et d'éviter les maladies chroniques. La majorité des consommateurs utilise ces produits sans consulter un médecin, ce qui entraîne des dosages inadéquats, des effets indésirables éventuels et parfois des interactions avec des médicaments. Contrairement aux médicaments, les suppléments peuvent être vendus sans avoir démontré leur efficacité dans des études cliniques. À ce jour,

les données disponibles sur la plupart des suppléments sont insuffisantes pour permettre de recommander leur utilisation à des fins préventives contre le cancer ou les maladies cardiovasculaires. Les données provenant d'études observationnelles sont contradictoires et il n'existe guère de données d'études randomisées et contrôlées. C'est pourquoi l'utilisation générale de suppléments dans la vie quotidienne est une corde raide sur laquelle on perd facilement l'équilibre entre les avantages et les risques. Pour la prévention de l'ostéoporose, on recommande une activité physique régulière et un apport suffisant de calcium alimentaire, complété éventuellement par des suppléments de vitamine D, en particulier chez les femmes ménopausées. À part cela, on observe souvent une carence en vitamine B₁₂ chez les femmes âgées, provenant d'un apport insuffisant ou d'une gastrite atrophique. Le rôle qui revient aux acides gras oméga-3 et aux vitamines B pour la préservation des fonctions cognitives reste à étudier de façon plus approfondie. **J Gynäkol Endokrinol 2012 (Schweiz); 15 (3): 5–10.**

Mots clés : ménopause, vitamines, oligoéléments, prévention, cancer, cardio-vasculaire, ostéoporose

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

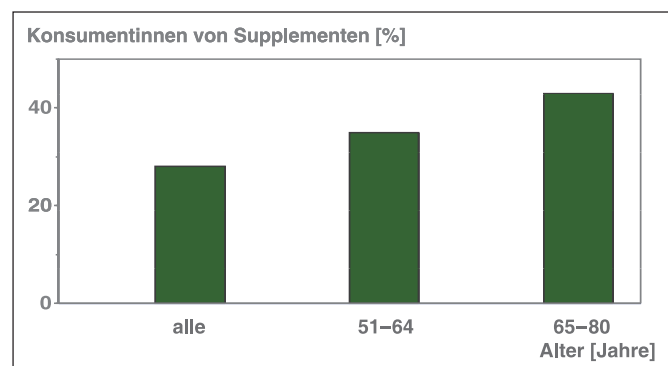


Abbildung 1: Altersabhängige Verwendung von Supplementen bei Frauen. Nach [1].

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

über angereicherte Lebensmittel bzw. funktionelle Lebensmittel (Functional Food) aufgenommen werden.

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 An-

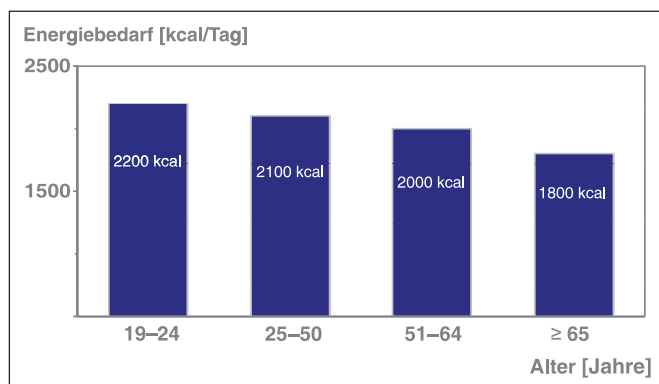


Abbildung 2: Durchschnittlicher täglicher Energiebedarf von Frauen in Abhängigkeit vom Alter. Nach [2].

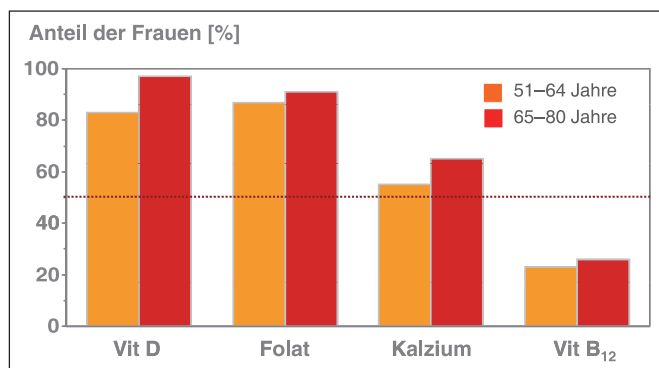


Abbildung 3: Anteil der Frauen mit suboptimaler Versorgung an ausgewählten Mikronährstoffen. Nach [1, 3].

wenderinnen fälschlich ausreichend versorgt fühlen. Tatsächlich ist die Aufnahme aber oft weit entfernt vom optimalen 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 publizierten „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

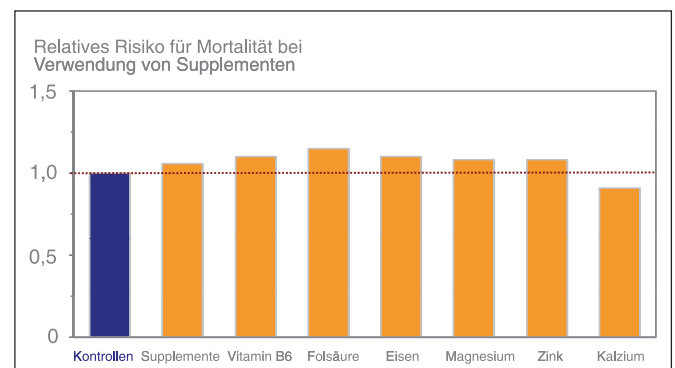


Abbildung 4: Mortalität älterer Frauen (n = 38.772) in der Iowa Women’s Health Study bei Verwendung von Supplementen. Nach [7].

zu schützen [8]. In einigen Interventionsstudien war die Gesamtmortalität sogar erhöht [9].

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 kardioprotekti-

ve Wirkung verantwortlich sind, ist noch nicht hinreichend geklärt. Omega-3-Fettsäuren reduzieren die Triglyzeride, beeinflussen aber auch die Gerinnung und das Risiko für Arrhythmien. 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 Gesamtmortalität 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 Gesamtmortalität 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 Gesamtmortalität 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 ischämi-

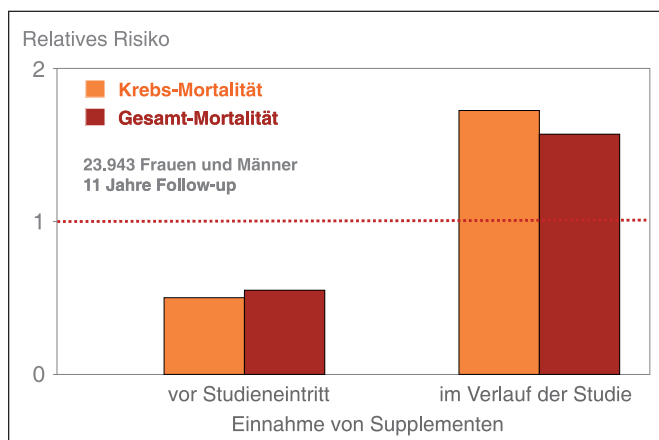


Abbildung 5: Vitaminsupplemente und Risiko für Krebs- und Gesamtmortalität bei 23.943 Frauen und Männern in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Einnahme. Nach [31].

scher Herzkrankheit führte der Einsatz von 800 µg Folsäure in Kombination mit 400 µg Vitamin B₁₂ pro Tag zu einer 38%igen 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-Kreislaufkrankungen 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 Kalziumaufnahme auf das kardiovaskuläre Risiko durch Supplemente reicht gemäß der S3-Leitlinie des DACH-Verbandes für Osteologie allerdings in der Prävention der Osteoporose eine tägliche Kalziumaufnahme von 1000 mg pro Tag aus, die möglichst über die Ernährung gedeckt werden sollte [15, 48]. Insgesamt sollte die Kalziumaufnahme 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 µg 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

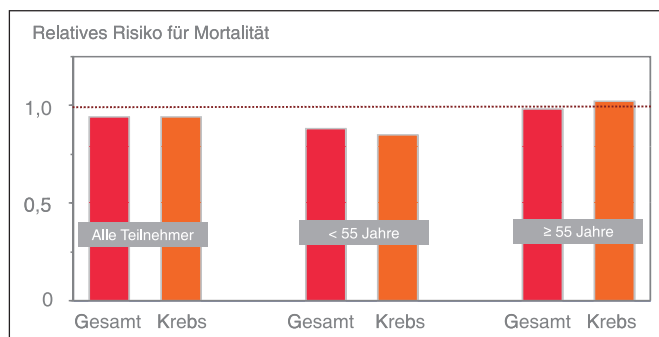


Abbildung 6: Krebs- und Gesamtmortalität nach 3-jähriger Supplementierung mit 50 µg Selen, 30 mg Vitamin E und 15 mg β-Carotin pro Tag in Abhängigkeit vom Alter bei 29.584 Teilnehmern im Linxian Trial. Nach [32].

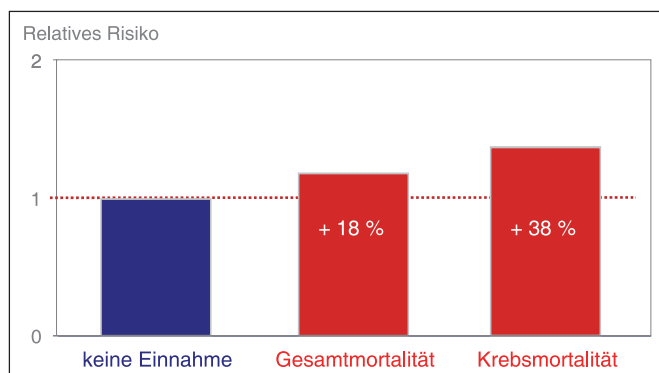


Abbildung 7: Effekt einer täglichen Supplementierung mit 800 µg Folsäure und 400 µg Vitamin B₁₂ auf die Krebs- und Gesamtmortalität bei 3424 Teilnehmern. Nach [33].

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 Wirksamkeitsnachweis 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.

Für die Wirksamkeit von Säften oder Obst- und Gemüseextrakten fehlt derzeit die wissenschaftliche Evidenz, wenn auch zumindest ein Teileffekt der Ausgangsprodukte naheliegt. 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 Sur-

rogatparametern wie Inflammationsmarkern, 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 Nährstoff-
- zufuhr. 1. Aufl., 3. korr. 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-Smoller 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-Pecollet 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.





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 Thyreoditis)
- 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

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

Résumé : Options thérapeutiques endocriniennes pour la ménopause : GH, mélatonine, DHEA etc.? En raison de différents facteurs, l'espérance de vie a nettement augmenté au cours années passées, surtout dans les sociétés industrialisées modernes. Le processus naturel de vieillissement est associé à des changements physiques comme par exemple une augmentation des tissus gras, une diminution de la masse et force musculaire et une réduction de la densité

minérale osseuse, de l'épaisseur et élasticité de la peau et de la fonction sexuelle. De plus, de nombreuses personnes en fin de vie subissent une perte d'autonomie et de joie de vivre. Cependant, les faibles concentrations hormonales ne sont pas la cause du vieillissement et elles sont parfaitement compatibles avec un excellent niveau de performance et une bonne santé. C'est pourquoi elles ne sont pas en soi une indication pour une substitution hormonale. Dans des études contrôlées, le traitement substitutif à l'hormone de croissance, au DHEAS ou à la mélatonine n'a pas été efficace chez les femmes ménopausées pour traiter les problèmes et modifications corporelles attribuables au vieillissement. **J Gynäkol Endokrinol 2012 (Schweiz); 15 (3): 12–5.**

Mots clés : anti-aging, hormone de croissance, DHEAS, mélatonine, postménopause

■ 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 Stoffwechselslage, 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 Eigetherapie 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 Schlafs 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-Analogon, 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, Johannsson 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.
- Igwebiuke 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. Wiegratz).



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 Gesamtmortalität 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

Résumé : Ménopause prématurée et prévention des maladies cardio-vasculaires. L'insuffisance ovarienne prématurée, définie comme l'arrivée de la ménopause avant la 40^e année de vie, augmentera probablement à l'avenir à cause des progrès des traitements anticancéreux. Les femmes affectées souffrent de la disparition précoce de la fonction ovarienne. Des études épidémiologiques suggèrent que ces

femmes ont une mortalité totale accrue et un plus grand risque de maladies cardio-vasculaires. On discute dans quelle mesure un traitement hormonal est efficace pour prévenir les maladies cardio-vasculaires dans cette population hétérogène. On ne dispose pas encore de données fiables suffisantes pour établir le traitement hormonal uniquement dans cette indication. **J Gynäkol Endokrinol 2012 (Schweiz); 15 (3): 16–8.**

Mots clés : ménopause prématurée, insuffisance ovarienne prématurée, fonction ovarienne, mortalité, mortalité d'origine cardio-vasculaire, prévention des maladies cardio-vasculaires, ovariectomie, traitement hormonal

■ 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, prématüre 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.

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

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-amerikanischen 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 allgemeine 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 lipidsenkender 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, Koenig 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.



Z: 1 Filmtablette enthält: 20 mg Trockenextrakt aus Mönchspfeffer, Droge-Extrakt-Verhältnis 6-12:1. Auszugsmittel Ethanol 60% (m/m), Hilfsstoffe, u.a. Lactose. **I:** Prämenstruelles Syndrom wie Kopfschmerzen, Hautprobleme, leichtes Spannungsgefühl in den Brüsten, Unterleibsbeschwerden sowie Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, nervliche Angespanntheit, Verstimmungszustände, Müdigkeit und Schlafprobleme, Menstruelle Zyklusschwankungen. **D:** 1 x 1 Filmtablette täglich, während mind. 3 Monaten. **UW:** Keine bekannt. Beim Auftreten von Hautausschlägen, -jucken ist die Therapie abzubrechen. **KI:** Bekannte Überempfindlichkeit auf einen der Inhaltsstoffe resp. die Früchte von Mönchspfeffer, Schwangerschaft, Stillzeit. **IA:** Keine bekannt. **P:** 30 und 90 Filmtabletten. **VK:** D. **VF:** Zeller Medical AG, 8590 Romanshorn. Ausführliche Angaben entnehmen Sie dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz². Kassenzulässig. ¹ Berger D., et al; Efficacy of Vitex agnus-castus L. extract Ze 440 in patients with premenstrual syndrome (PMS). Arch Gynecol Obstet. 2000; 264 (3): 150-153. ² Schellenberg R., et al; Treatment for the premenstrual syndrome with agnus-castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ 2001; 322: 134-137. ³ ESCOP Monographie. Stand: Dezember 2009

Prämenstruelles Syndrom – natürlich kausal behandeln!



Kassenzulässig

Bei prämenstruellen Beschwerden:

- Behandelt den gesamten Beschwerdekomples^{1,2}
- Signifikant Placebo überlegen²
- Senkt und normalisiert den Prolaktinspiegel³
- Traditionell eingesetzt auch bei Zyklusanomalien

zeller  medical

Aktuelles: Ultra-Low-Dose – Neue Wege in der Hormontherapie

P. Stute, H.-G. Becker, M. Birkhäuser, J. Bitzer, D. Chatsipiroios, F. Luzuy, M. von Wolff, D. Wunder

Trotz steigender Lebenserwartung hat sich der Zeitpunkt der natürlich eintretenden Menopause in den vergangenen Jahrhunderten nicht wesentlich verändert. In den westlichen Ländern tritt die Menopause durchschnittlich im Alter von 51 Jahren ein. Der Bedarf einer adäquaten Therapie akuter sowie die Prävention chronischer Östrogenmangelscheinungen ist demnach gross. Für die Hormonersatztherapie (HET) in der Postmenopause wurde 2011 in der Schweiz eine orale kontinuierlich-kombinierte Ultra-Low-Dose- (ULD-) Therapie neu zugelassen. Diese ULD-HET wird dem Anspruch der Schweizer Empfehlungen [1] gerecht, die für die Beschwerdefreiheit die niedrigste mögliche Dosierung zur Behandlung von Östrogenmangelscheinungen fordern.

■ Einleitung

Die Hormonersatztherapie (HET) zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden und zur Prävention chronischer Östrogenmangelscheinungen wie der postmenopausalen Osteoporose ist nach wie vor ein kontrovers diskutiertes Thema. Die Laienpresse wird in diesem Zusammenhang durch Artikel über eine Risikoerhöhung für Brustkrebserkrankungen und eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität dominiert.

Der Abbruch der Women's Health Initiative Study 2002 (WHI) [2] und die damit verbundenen Berichte in der Presse sorgen noch immer noch für grosse Verunsicherung bei Ärzten und Patientinnen. Dies, obwohl die Probandinnen der WHI bei der Randomisierung im Durchschnitt bereits über 10 Jahre von der Menopause entfernt waren und somit nicht der Population entsprachen, bei der in der Praxis eine HET begonnen wird, und obwohl vorhandene neue Studiendaten und Metaanalysen in der Fachliteratur diese Ängste entkräften.

■ Die Post-WHI-Ära

Die WHI war eine Langzeitstudie, die den Fokus auf die Primärprävention von koronaren Herzkrankheiten, Brustkrebs, Darmkrebs und Osteoporose-Frakturen bei postmenopausalen Frauen legte. Die WHI schloss 161.808 postmenopausale Frauen ein und hat diese während 7–12 Jahren begleitet [2]. Bei den Resultaten der WHI-Studie muss jedoch beachtet werden, dass die meisten Teilnehmerinnen kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Übergewicht, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie aufwiesen und mehr als zwei Drittel > 60 Jahre alt waren. *Per definitionem* handelte es sich somit nicht um eine Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen. Daher sind Rückschlüsse auf die Risiken einer HET bei jüngeren Frauen und Frauen ohne Begleiterkrankungen nur begrenzt möglich.

Während der Studie wurden Frauen ohne klimakterische Beschwerden in der späten Postmenopause im Alter zwischen 50 und 79 Jahren (mittleres Alter 63,2 Jahre) mit Östrogen plus

Gestagen (WHI-I) oder nur Östrogen (WHI-II) behandelt und jeweils mit einer Placebogruppe verglichen. Im Jahr 2002 wurde die WHI-I-Studie abgebrochen, da sich in einer ersten Auswertung der Daten ein erhöhtes Brustkrebs-, Lungenembolie- und Schlaganfallrisiko gezeigt hatte. Nach einer etwa 6-jährigen Östrogenbehandlung plus knapp 5 Jahren Nachbeobachtung zeigte sich im Östrogenarm der WHI-Studie (WHI-II) für hysterektomierte postmenopausale Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren bei Behandlungsbeginn als einziger signifikanter Effekt ein vermindertes Brustkrebsrisiko [3]. Da sich insgesamt eine erhöhte Mammakarzinom-Inzidenz unter HET zeigt, könnte dies mit dem Gestagen assoziiert sein. Es gibt durchaus Hinweise, dass Progesteron und Dydrogesteron, im Gegensatz zu anderen Gestagenen, nicht zu einer Erhöhung des Mammakarzinom-Risikos beitragen [4].

Der Abbruch der WHI-Studie hat ein fast panikartiges Umdenken gegenüber dem Einsatz einer HET ausgelöst. Dies hatte einen drastischen Rückgang der Verschreibungen zur Folge und führte zu einer Anpassung der Empfehlungen und Indikationen. Vor Bekanntwerden der WHI-Studiendaten wurde eine HET einerseits zur Linderung vasomotorischer Symptome und andererseits zur Prävention verschiedener chronischer Krankheiten, wie kardiovaskulärer Erkrankungen und Osteoporose, eingesetzt [5]. Heute kommt eine HET in erster Linie bei der Behandlung von vasomotorischen Beschwerden und bei Risikopatientinnen zur Prävention von Osteoporose zur Anwendung.

In den Jahren seit der WHI-Studie hat sich die HET laufend weiterentwickelt. So stehen heute zahlreiche orale oder transdermale Darreichungsformen mit verschiedenen Östrogen-Gestagen-Kombinationen zur Verfügung.

Vasomotorische Störungen, zu denen Hitzewallungen und nächtliche Schweissausbrüche zählen, sind die häufigsten subjektiven Beschwerden in der Peri- und frühen Postmenopause. Schätzungen zufolge treten Hitzewallungen bei etwa 75 % der Frauen > 50 Jahre auf und können einen grossen Einfluss auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität haben. Bei jeder Patientin soll – basierend auf vorbestehenden Erkrankungen, Risikofaktoren und persönlichen Präferenzen – individuell abgewogen werden, welche Präparate und Dosierungen am besten geeignet sind.

■ Ultra-Low-Dose

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass durch eine Östrogen-Monotherapie (EET) oder durch eine HET mit einer Östrogen-Gestagen-Kombination vasomotorische Störungen effizient gelindert werden können. Um die Endometriumsicherheit zu gewährleisten, muss bei Frauen mit Uterus zusätzlich ein Gestagen gegeben werden [6, 7]. Die aktuellen Richtlinien empfehlen eine EET oder HET mit der tiefsten möglichen Hormonmenge, die nötig ist, um die Beschwerdefreiheit zu erreichen [1].

Um die tiefste noch wirksame Dosierung der Hormone zu erreichen, mussten bis anhin Low-Dose- (LD-) Präparate verwendet werden und deren Hormondosis durch Halbieren von Tabletten, Zerschneiden von Pflastern oder Verlängerung der Einnahmefrequenz verringert werden. Diese „off-label“-Verwendung ist in Bezug auf die Galenik und Sicherheit aufgrund fehlender Studiendaten zu der so verabreichten Ultra-Low-Dose (ULD) ungünstig. Mit der Zulassung eines oralen Präparates aus der Klasse der kontinuierlich-kombinierten Ultra-Low-Dose-Dosierungen steht hier nun erstmals eine fixe ULD-Kombination zur Verfügung. Dieses Präparat besteht aus 0,5 mg 17 β -Östradiol und 2,5 mg Dydrogesteron.

Stevenson et al. konnten zeigen, dass im Durchschnitt mit dieser oral eingenommenen ULD-HET mittelschwere bis schwere vasomotorische Beschwerden in vergleichbarer Weise wie mit der entsprechenden oralen LD-HET bestehend aus 1 mg 17 β -Östradiol und 5 mg Dydrogesteron gelindert werden können. Durch die kontinuierliche Kombination der Östrogenkomponente mit Dydrogesteron wurde das Auftreten von Blutungen auf ein Minimum reduziert. Die Amenorrhö-Rate war sehr hoch (81 %). Gesamthaft war die ULD-HET gut verträglich. Die seltenen Nebenwirkungen beschränkten sich auf Uterusblutungen, Mastopathie und Brustbeschwerden [8].

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass bei der ULD-HET die Endometriumsicherheit gewährleistet ist. Da die Östrogenmenge im Vergleich zu einer LD-HET deutlich geringer war, konnte auch die Gestagensdosis ohne negative Auswirkungen auf das Endometrium verringert werden [9]. Auch in dieser Studie war die Amenorrhö-Rate hoch (83 %) und die ULD-HET gut verträglich.

Neben der Linderung von vasomotorischen Störungen kann eine HET unter bestimmten Umständen auch zur Prävention von Osteoporose-assoziierten Frakturen eingesetzt werden (z. B. bei Osteoporoserisikofaktoren bei gleichzeitig auftretenden akuten Östrogenmangelsymptomen, vorzeitiger Menopause [< 40 Jahre] und früher Menopause [< 45 Jahre]). Gambacciani et al. konnten zeigen, dass durch eine ULD-HET in der Regel eine Osteoporose-Prävention erreicht werden konnte, die mit einer LD-HET vergleichbar ist [10]. Allerdings empfiehlt sich eine individuelle Überwachung der angestrebten präventiven Wirkung, um rechtzeitig diejenigen Frauen zu erfassen, die eine Therapieadaptation benötigen.

Durch die niedrige Hormondosis der oralen kontinuierlich-kombinierten ULD-Therapie werden die klimakterischen Symptome gelindert. Ausserdem deuten erste Studiendaten auf ein verringertes Risiko für Thrombose und Schlaganfall hin [6, 11]. Das reduzierte Auftreten von Nebenwirkungen unter einer ULD-HET trägt auch massgeblich zur Therapieadhärenz bei. Basierend auf den vorhandenen Daten kann davon ausgegangen werden, dass eine ULD-HET mit tendenziell weniger Risiken verbunden ist als eine LD-HET, obwohl dies noch nicht abschliessend belegt ist.

■ Vorteile und Grenzen der ULD-HET

Aus Metaanalysen vorhandener Studien kann die grundlegenden Erkenntnis gezogen werden, dass die HET eine stark indivi-

dualisierte Therapie ist. Das Nutzen-Risiko-Profil einer Hormongabe nach der Menopause muss für jede Frau individuell beurteilt werden. Die Einnahmedauer einer gezielten HET orientiert sich an den Beschwerden der Patientin und soll in Absprache mit ihr festgelegt werden. Der behandelnde Arzt legt nach Evaluation zusätzlicher Risikofaktoren (u. a. kardiovaskuläres Risiko, Thromboembolie-, Karzinom-, Osteoporoserisikofaktoren, Migräne) gemeinsam mit der Patientin eine Behandlungsstrategie fest [1]. Die Verantwortung für Zusammensetzung, Dosierung, Kontrolle und Zeitrahmen jeder individuell angepassten HET obliegt jedoch letztendlich immer dem behandelnden Arzt.

■ Wann kommt die ULD-HET zum Zug? – „Window of Opportunity“

Im Hinblick auf den idealen Zeitpunkt für den Beginn einer HET wird in der Literatur und den Behandlungsempfehlungen auf das so genannte günstige Zeitfenster („window of opportunity“) verwiesen [12]. Damit ist der Zeitpunkt beschrieben, der für den initialen Einsatz der Östrogenkomponente wesentlich ist. Es gibt Hinweise, dass sich eine HET mit Beginn innerhalb der ersten 10 Jahre nach Einsetzen der Menopause für die Prävention von kardiovaskulären [13] – sowie bestimmten Demenzerkrankungen [14] – als vorteilhaft erweist. In einer Metaanalyse wurde gezeigt, dass besonders Frauen < 60 Jahre oder Frauen, die eine HET innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause begannen, am meisten von einer HET profitierten. In dieser Gruppe wurde eine signifikante Reduktion in der Gesamtmortalität festgestellt [15].

Die Bestrebung jeder HET sollte es sein, mit einer möglichst geringen Hormondosis zur Beschwerdefreiheit zu gelangen. Bei etwa 50 % der Frauen reicht eine ULD-Therapie von Beginn an aus, um dieses Ziel zu erreichen [11]. Bei den anderen Patientinnen ist anfänglich zuerst eine höhere Hormondosierung nötig. Ausserdem muss bei Frauen mit Uterus entschieden werden, ob eine kontinuierlich-kombinierte oder eine sequenzielle HET angewendet werden soll. Bei einer kontinuierlich-kombinierten HET wird zur täglichen Östrogendosis durchgehend eine tägliche Gestagensdosis dazugegeben. Durch das Gestagen wird der endometriale Östrogeneffekt antagonisiert, die Gebärmutter Schleimhaut baut sich nicht mehr auf und es kommt mit der Zeit zu einem Ausbleiben der Monatsblutungen. Bei einer sequenziellen HET wird nur in der 2. Zyklushälfte während 12–14 Tagen zusätzlich zum Östrogen ein Gestagen eingenommen. Dadurch wird der Aufbau der Gebärmutter Schleimhaut nicht unterbunden und es kommt in der gestagenfreien Zeit zu einer Abbruchblutung. Der Einsatz der sequenziellen Therapie beschränkt sich in der Regel auf die Peri- und die frühe Postmenopause.

■ Umstellung auf eine ULD-HET

In der Regel wird eine HET mit einer sequenziellen Behandlungsstrategie in der Peri- und frühen Postmenopause initiiert. Bei einer HET mit dem Ziel der Linderung vasomotorischer Beschwerden kann nach initiiertem Therapie mit einer sequenziellen LD-HET der Wechsel zu einer kontinuierlich-kombinierten

ULD angezeigt sein, um die exogene Hormonexposition auf ein noch tieferes Niveau zu reduzieren. Etwa 2–3 Jahre nach der Menopause kann eine Umstellung auf eine kontinuierlich-kombinierte ULD-Therapie in Betracht gezogen werden (Abb. 1).

Für den Wechsel von einer sequenziellen HET auf eine kontinuierlich-kombinierte ULD-HET gibt es keine universell gültigen Kriterien und Vorgehensweisen. Auch hier zeigt sich die starke Individualität jeder HET. Das ausführliche Beratungsgespräch mit der Patientin über mögliche Blutungsstörungen, die in den ersten 6 Monaten nach einem Wechsel auftreten können, ist unerlässlich. Kommt es nach der Hormonreduktion zu regelmässigen Hitzewallungen, die nicht innerhalb der ersten 14 Tage nach der Umstellung abklingen, muss davon ausgegangen werden, dass diese bestehen bleiben, und eine erneute Dosisanhebung ist zu diskutieren.

■ Ist eine ULD-HET durch die niedrigere Hormondosis sicherer?

Gemäss Studienresultaten scheint es, dass durch die sehr niedrige Dosierung der Hormone einer ULD-HET das Risiko für Hirnschlag oder Venenthrombosen reduziert ist und Nebenwirkungen wie Brustspannen oder Blutungen weniger häufig auftreten als bei höher dosierten Therapien [8].

Zurzeit liegt jedoch keine Studie vor, welche die Sicherheit von LD und ULD im direkten Vergleich untersucht hat. Die Aussage, dass eine niedrigere Dosis auch deutlich weniger Sicherheits-

risiken mit sich bringt, ist naheliegend, wurde jedoch noch nicht abschliessend belegt. In puncto Sicherheit ist eine ULD-HET einer LD-HET jedoch in keiner Weise unterlegen.

Durch die kontinuierlich-kombinierte orale ULD können jegliche Dosisschwankungen und Veränderungen der Galenik, die durch das bis jetzt übliche Halbieren von Tabletten oder Zerschneiden von Pflastern vorkommen konnten, ausgeschlossen werden.

■ Transdermale oder orale Formulierung?

Im Gegensatz zur oralen HET gelangen transdermal aufgenommene Hormone nur begrenzt in den Leberkreislauf und haben durch den verminderten so genannten „First-Pass-Effekt“ einen geringeren Einfluss auf die Blutgerinnungsfaktoren. Dadurch ist das mit einer transdermalen Therapie verbundene Thromboserisiko geringer [16]. Zum kardiovaskulären Risiko, das mit einer transdermalen Östrogentherapie verbunden ist, gibt es nur wenige Studiendaten. Basierend auf diesen Daten scheint das Risiko bei beiden Darreichungsformen (oral oder transdermal) vergleichbar zu sein. In diesem Fall spielt wahrscheinlich die Hormondosierung eine grössere Rolle als die Darreichungsform [17]. Bei der transdermalen Östrogentherapie muss jedoch wie bei einer oralen Therapie bei Frauen mit Uterus der HET ein Gestagen (oral) dazu gegeben werden.

Nicht zuletzt spielen die individuellen Präferenzen der Patientin bei der Entscheidung, ob eine transdermale oder eine orale

Darreichungsform des Östrogens zur Anwendung kommt, eine wichtige Rolle. Ausserdem muss beachtet werden, dass sich die Resorptionsfähigkeit durch die Haut mit zunehmendem Alter meist verschlechtert oder eine generelle Resorptionsstörung vorliegen kann.

■ Fazit

Eine HET hat zum Ziel, mit einer möglichst geringen Hormondosis die Beschwerdefreiheit zu erreichen. Wie dieses Ziel erreicht wird, hängt von der Patientin und ihren Risikofaktoren (Übergewicht, Thromboserisiko, kardiovaskuläre Erkrankung, Familienanamnese) ab. Anhand der Symptome und der Risikoabschätzung wird die HET individuell an die Patientin angepasst.

Eine ULD ist bei Frauen, die vorgängig erfolglos alternative Therapien ausprobiert haben (Akupunktur, Phytotherapie

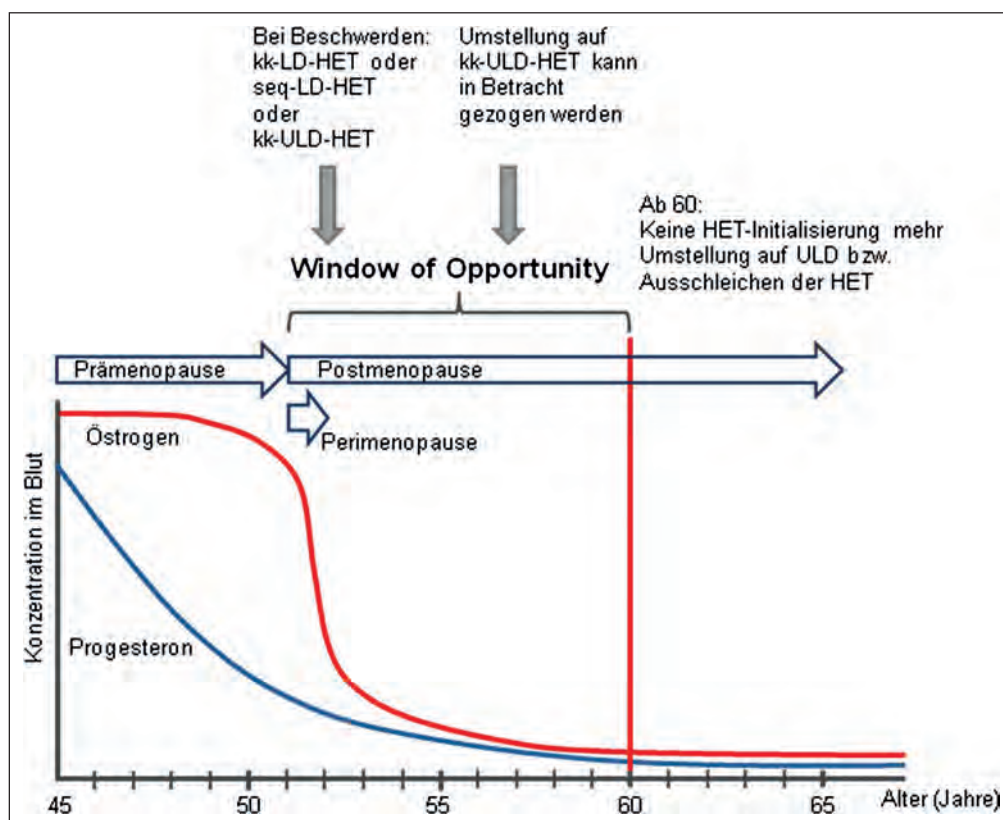


Abbildung 1: Behandlungsschritte einer Hormonersatztherapie. Jede Therapie soll individuell an die Patientin angepasst werden. Das Schema dient daher lediglich der Übersicht und als Beispiel. Um die Endometriumsicherheit zu gewährleisten, ist bei Frauen mit Uterus zusätzlich zur Östrogenkomponente immer ein Gestagen Teil der HET. Wird eine kk-ULD zu Beginn einer Behandlung in Betracht gezogen, können anfänglich Blutungsstörungen auftreten. ULD: ultra-low-dose (oral); LD: low-dose; HET: Hormonersatztherapie; kk: kontinuierlich-kombiniert; Seq.: sequenzielle Gabe von Gestagen.

etc.), oder als Kompromiss bei Frauen, die einer Hormontherapie kritisch gegenüberstehen, einsetzbar, da oft mit einer sehr geringen Hormondosis bereits die gewünschte Linderung vasomotorischer Beschwerden erreicht werden kann. Unter einer ULD-HET kann es zu Blutungsstörungen kommen, die dann eine individuelle Dosisanpassung erfordern. Bei Frauen, die initial mit einer höher dosierten HET behandelt wurden, ist die Umstellung auf eine ULD ein guter Weg, die Hormondosis zu verringern, ohne dass die Beschwerden wieder zunehmen.

Idealerweise wird eine HET in der Perimenopause initiiert. In der Postmenopause wird die Hormondosis reduziert (ULD) und kann schliesslich bei den meisten Frauen ausgeschlichen werden. Generell kann die erstmalige Initiierung einer HET nach dem 60. Lebensjahr nicht empfohlen werden, da zu diesem Zeitpunkt bereits atherosklerotische Veränderungen wahrscheinlich sind und eine dann initiierte HET das Risiko für z. B. einen ischämischen zerebrovaskulären Insult erhöht. Auch hier sind jedoch die individuellen Bedürfnisse und Risikofaktoren jeder Patientin eine wichtige Entscheidungsgrundlage.

Mit der Einführung der ersten kontinuierlich-kombinierten oralen ULD-Therapie wird die individuelle Behandlung von Frauen in der Postmenopause unterstützt. Bei der Behandlung von klimakterischen Beschwerden führen verschiedene Wege zum Ziel. Die ideale Behandlung muss für jede Frau unter Berücksichtigung der gegebenen Risiken eruiert werden.

Diese Publikation wurde im Rahmen eines Experten-Boards erarbeitet und durch die Firma Abbott ohne Einflussnahme auf den Inhalt finanziell unterstützt.

Literatur:

1. Bodmer C, Steimann S, Schiessl K, et al. Hormonersatztherapie (HET) – Guidelines für die Schweiz. J Gynäkol Endokrinol 2009 (Schweiz); 12 (2): 26–30.
2. Woman's Health Initiative (WHI). <http://www.nhlbi.nih.gov/whi/>
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.
4. Campagnoli C, Ambroggio S, Lotano MR, et al. Progestogen use in women approaching the menopause and breast cancer risk. Maturitas 2009; 62: 338–42.
5. Taylor HS, Manson JE. Update in hormone therapy use in menopause. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 255–64.
6. Ettinger B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. Maturitas 2007; 57: 81–4.
7. Johansen OE, Qvigstad E. Rationale for low-dose systemic hormone replacement therapy and review of estradiol 0.5 mg/NETA 0.1 mg. Adv Ther 2008; 25: 525–51.
8. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. Maturitas 2010; 67: 227–32.
9. Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T, et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17beta-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate. Maturitas 2010; 66: 201–5.
10. Gambacciani M, Cappagli B, Ciapponi M, et al. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. Maturitas 2008; 59: 2–6.
11. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. Climacteric 2007; 10: 120–31.
12. Stute P. Ultra-low dose. Eine neue Risikobewertung. gynäkologie + geburts-hilfe 2011; 2: 16–9.
13. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al.; Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2001; 135: 939–53.
14. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al.; Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. JAMA 2002; 288: 2123–9.
15. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. J Gen Intern Med 2004; 19: 791–804.
16. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestagens: the ESTHER study. Circulation 2007; 115: 840–5.
17. Stevenson JC. Type and route of estrogen administration. Climacteric 2009; 12 (Suppl 1): 86–90.

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

Lebensenergie dank Eisen

Wer auf Sparflamme lebt, kann seine alltäglichen Pflichten und Aufgaben nicht mehr ausreichend erfüllen. Das Spurenelement Eisen hat einen wesentlichen Einfluss bei Müdigkeit und Leistungsabfall und kann bei angemessener Verabreichung die Energie wieder zurückgeben.

Um im Alltag konzentriert, fit und leistungsfähig zu sein, muss der Körper mit den nötigen Nährstoffen versorgt werden, die in einer ausgewogenen Ernährung enthalten sind. Unter anderem mit dem Spurenelement Eisen. Etwa 10–15 mg davon benötigt eine erwachsene Person täglich, damit sie ihren Gesamteisenspiegel von 4 g aufrecht halten kann. Doch die Realität sieht anders aus. Wie auf der Website von iron.medline.ch zu lesen ist, hat eine Studie an über 10.000 Schweizer Rekruten ergeben, dass etwa 7 % von ihnen einen Eisenmangel haben. Bei jungen Frauen liegt der europäische Schnitt bei etwa 15 %.

Eisen ist deshalb so wichtig, weil es im Hämoglobin Sauerstoff bindet und so sämtliche Körperzellen mit Energie versorgt. Daneben steuert Eisen zusätzlich viele weitere Stoffwechselvorgänge, wie z. B. die Zellatmung und den Energiemetabolismus. Fehlt dieses wichtige Spurenelement, zeigt sich dies in Symptomen wie Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Haarausfall, aber auch mit Leistungseinbrüchen im Sport. Dies oft lange, bevor eine echte Blutarmut (Anämie) entstanden ist. Vor allem Frauen, Kinder, ältere Personen, Leistungssportler und Patienten mit chronischen Erkrankungen oder Krebs benötigen mehr Eisen, als sie täglich zuführen, oder können das Spurenelement nur unzureichend über den Darm aufnehmen. Sie sind somit am häufigsten von Eisenmangel betroffen.

Eisenzufuhr bringt Besserung

Wichtige Eisenlieferanten sind rotes Fleisch, Getreide, Hülsenfrüchte und einzelne Gemüse wie zum Beispiel Spinat, Brokkoli oder Rosenkohl. Die Verfügbarkeit von Eisen im Fleisch ist ungefähr 3× höher als bei pflanzlichen Nahrungsmitteln. Vitamin C und Fruchtsäuren verbessern die Aufnahme von pflanzlichem Eisen im Darm; Milch, Soja, Schwarzer Tee und Kaffee verschlechtern sie.

Wird das Eisen über längere Zeit nur ungenügend über die Ernährung zugeführt oder ist die Eisenaufnahme im Darm blockiert, wie z. B. bei chronischen Erkrankungen, sind die Eisenspeicher früher oder später leer und typische Eisenmangel-Symptome wie Müdigkeit, Leistungsabfall oder Haarausfall weisen auf den Mangel hin, bevor eine Blutarmut entsteht.

Anhand verschiedener Studien konnte belegt werden, dass durch die Zufuhr von Eisen viele der oben genannten Symptome gelindert oder ganz zum Verschwinden gebracht werden können. Gleichzeitig liegen viele Erfahrungsberichte von Patienten und behandelnden Ärzten vor, die bedeutende Erfolge mit der Eisensupplementierung dokumentieren.

Schnell und einfach mit Ferinject®

Ist eine Eisensubstituierung mit oralen Präparaten ungenügend wirksam oder unverträglich, ist intravenöses Eisen die Therapie der Wahl. Eisencarboxymaltose (Ferinject®) ist im Gegensatz zu früher angewendeten, hochmolekularen Eisenverbindungen sehr gut verträglich und löst sehr selten ernsthafte Nebenwirkungen aus. Bei erschöpften Eisenspeichern beträgt die benötigte Eisendosis oft 1000 mg und mehr, wobei eine wöchentliche Ma-



ximaldosis von 1000 mg bzw. 15 mg Eisen pro Kilogramm Körpergewicht bei einem Körpergewicht von < 67 kg verabreicht werden kann. Die intravenöse Anwendung mittels Infusion dauert lediglich 15 Minuten. Sowohl für den behandelnden Arzt wie auch für den Patienten ist Ferinject® somit eine schnelle und wirkungsvolle Methode zur Behandlung von Eisenmangel und Eisenmangelanämie. Ferinject® füllt die leeren Eisenspeicher effizient und gut verträglich wieder auf und verbessert die Lebensqualität der Patienten.

Quelle: www.iron.medline.ch

Weitere Informationen:

Vifor AG

Route de Moncor 10

CH-1752 Villars-sur-Glâne 1

Internet: www.viforpharma.ch,

www.eisenmangel.ch

Ferinject®. Z: Eisencarboxymaltose. **I:** Eisenmangel, wenn orale Eisentherapie ungenügend wirksam, unwirksam oder nicht durchführbar ist. **D:** Die kumulative Gesamtdosis von Ferinject muss individuell berechnet werden. Ferinject kann als intravenöse Infusion (verdünnt in 0,9 % NaCl) in wöchentlichen Einzeldosen von bis zu 15 mg/kg, maximal 1000 mg, bis zum Erreichen der berechneten kumulativen Gesamtdosis verabreicht werden. Als i. v. Bolusinjektion kann Ferinject (unverdünnt) in Dosen von bis zu 200 mg Eisen pro Tag verabreicht werden, jedoch nicht mehr als 3x/Woche. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoff oder Hilfsstoffe, Anämie ohne gesicherten Eisenmangel, Eisenüberladung, erstes Schwangerschaftstrimester. **VM:** Vorrichtungen zur Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion sollten verfügbar sein. Paravenöse Injektion kann eine braune Verfärbung und Reizung der Haut verursachen und ist deshalb zu vermeiden. Bei akuter oder chronischer Infektion nur mit Vorsicht anwenden. Natriumgehalt von bis zu 11 mg/ml berücksichtigen. **UW:** Hypersensitivität, Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien, Tachykardie, Hypotonie, Erröten, gastrointestinale Beschwerden, Störung des Geschmacksempfindens, Hautausschlag, Pruritus, Urticaria, Myalgie, Rückenschmerzen, Arthralgie, Hämaturie, Reaktionen an der Injektionsstelle, Phlebitis, Fieber, Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb, Muskelsteifigkeit, Unwohlsein, peripheres Ödem, Schüttelfrost, transiente Serumphosphatsenkung, erhöhte Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase, Laktatdehydrogenase und alkalische Phosphatase. **IA:** Bei der gleichzeitigen Verabreichung von oralen Eisenpräparaten ist dessen Absorption reduziert. **P:** 5 Stechampullen zu 100 mg (2 ml) oder 500 mg (10 ml) und 1 Stechampulle zu 500 mg (10 ml). **Liste B.** Detaillierte Informationen: Arzneimittelkompendium der Schweiz oder www.documed.ch. Zulassungsinhaber: **Vifor (International) AG, CH-9001 St. Gallen; Vertrieb: Vifor AG, CH-1752 Villars-sur-Glâne.**

Femoston® conti jetzt auch ultra-niedrig dosiert



Weil manchmal weniger mehr ist...

Die einzige orale ultra-niedrig dosierte HRT* kontinuierlich
kombiniert mit nur 0.5 mg Östrogen und 2.5 mg Dydrogesteron¹

Fachinformation:

Femoston® conti 0.5/2.5 und Femoston® conti 1/5: 0.5 mg 17β-Östradiol/2.5 mg Dydrogesteron bzw. 1 mg 17β-Östradiol/5 mg Dydrogesteron. **IA:** Ein kontinuierlich kombiniertes Hormonersatzpräparat für Frauen mit einem intakten Uterus bei klimakterischen Beschwerden (z.B. Hitzewallungen, Schweißausbrüchen, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tachykardie) und/oder Urogenitalsymptomen (z.B. Atrophie von Vulva, Vagina oder Urethra, Kraurosis vulvae, Trockenheit der Vagina, Dyspareunie) infolge natürlicher oder chirurgisch bedingter Menopause. Die Wirksamkeit von Femoston® conti 0.5/2.5 wurde nur gegenüber Hitzewallungen und Schweißausbrüchen untersucht. Zusätzlich nur mit Femoston® conti 1/5: Vorbeugung oder Verzögerung einer durch Östrogenmangel induzierten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, für die eine Behandlung mit anderen zur Prävention der Osteoporose zugelassenen Arzneimitteln nicht in Frage kommt, oder bei Frauen die gleichzeitig an behandlungsbedürftigen Symptomen des Östrogenmangels leiden. **DA:** 1 Tablette täglich ohne Einnahmepause normalerweise bei Frauen, die länger als 12 Monate postmenopausal sind. Femoston® conti hat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren prinzipiell keine Indikation. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber einen der Inhaltsstoffe, bekannte oder vermutete östrogen- oder gestagen-abhängige Neoplasien (z.B. Endometriumkarzinom, Mammakarzinom), unbehandelte Endometriumhyperplasie, Genitalblutung unbekannter Genese, bestehende oder vorausgegangene idiopathische venöse Thromboembolie (tiefe venöse Thrombose, Lungenembolie), arterielle thromboembolische Erkrankungen (z.B. Angina, Myokardinfarkt, Schlaganfall), schwere Leberfunktionsstörungen (z.B. akute hepatische Porphyrie, Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom, Cholestase), Lebertumoren (auch in der Anamnese), bekannte oder vermutete Schwangerschaft sowie Stillzeit. **I:** Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt. Die Wirksamkeit von Femoston® kann durch Leberenzym-induzierende Arzneimittel und durch die Darmflora schädigende Antibiotika beeinträchtigt werden. **UW:** Häufig: Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, Kopfschmerzen, Migräne, Nausea, abdominale Schmerzen, Blähungen, Beinkrämpfe, Schmerzen/Empfindlichkeit der Brüste, Durchbruchblutungen und Schmierblutungen, Unterleibschmerzen oder Asthenie. **P:** 28 Tabletten, Liste B, kassenzulässig. Stand 2010 Dezember. Ausführliche Angaben siehe im Arzneimittelkompendium der Schweiz. Vertrieb: Abbott AG, Neuhofstrasse 23, 6341 Baar. Tel. 041 768 43 33

Referenzen:

¹Arzneimittelkompendium der Schweiz.
*HRT=Hormonersatztherapie



Mitteilung der Schweizerischen Menopausengesellschaft / SMG

Hiermit möchte ich Sie herzlich zum nächsten Women's Health Kongress vom 16.–17. Januar 2013 in Zürich einladen.

Im Gegensatz zum vergangenen Jahr werden die wissenschaftlichen Vorträge ausschliesslich am Donnerstag, den 17. Januar, stattfinden, der Vortag ist für Vorstandssitzungen der beteiligten Gesellschaften SMG und SMRG sowie für die FIVNAT-Mitgliederversammlung vorgesehen.

Unsere Hauptthemen werden sich in diesem Jahr einerseits mit dem Einfluss der Menopause auf das PCO-Syndrom, Herz und Gefässe sowie auf Gelenkveränderungen befassen. Der zweite Themenblock ist der genderspezifischen Medizin mit besonderem Schwerpunkt auf die Bedeutung der Vulva sowie auf die Sexualität gewidmet.

Ich würde mich freuen, Sie dazu in Zürich begrüßen zu dürfen.

Mit kollegialen Grüßen,

Katharina Schiessl

Präsidentin Schweizerische Menopausengesellschaft

<http://www.meno-pause.ch>

Anmeldungen online: www.meeting-com.ch ab dem 1. September 2012
Inscriptions en ligne: www.meeting-com.ch dès le 1^{er} septembre 2012

Schweizerische Menopausengesellschaft, SMG
Société Suisse de Ménopause, SSM
Schweizerische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, SGRM
Société Suisse de Médecine de la Reproduction, SSMR
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, AGER
Groupement de Travail de l'Endocrinologie gynécologique et de la Médecine de la Reproduction, GTER

9. Women's Health Kongress

9^e Congrès Women's Health

Mittwoch 16. und Donnerstag 17. Januar 2013
Mercredi 16 et jeudi 17 janvier 2013

Grosser Hörsaal NORD
Auditoire Nord

Klinik für Reproduktions-Endokrinologie
UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 10
8091 Zürich

Kongresspräsident <i>président du congrès</i>	Prof. Dr. med. Bruno Imthurn
Präsidentin SMG <i>présidente SSM</i>	Dr. med. Katharina Schiessl
Präsident SGRM <i>président SSMR</i>	Dr. med. Gabriel de Candolle

Kongress Sekretariat
Secrétariat du congrès
Meeting.com S.à.r.l.
Case postale 100
CH-1033 Cheseaux-sur-Lausanne
T +41 21 312 92 61
F +41 21 312 92 63
sabine.gisler@meeting-com.ch
www.meeting-com.ch

UniversitätsSpital
Zürich

Qlaira® – Eine Klasse für sich ...

... in der oralen Kontrazeption^{1,2}

Das einzige zur
Behandlung einer
Hypermenorrhoe*
zugelassene
KOK^{*,4}



- Die erste Verhütungspille mit der Wirkung des körperidentischen Estradiols und Dienogest als Kombinationspartner^{2,3}
- Durchgehende, einfache Einnahme⁴
- Positiver Effekt auf die weibliche Sexualität^{5,**}

+ Indikation: Behandlung einer Hypermenorrhoe bei Frauen ohne pathologischen Organbefund, die eine orale Kontrazeption wünschen.

* KOK = kombiniertes orales Kontrazeptivum

** Vergleichbar mit 0.03 mg Ethinylestradiol/ 0.15 mg Levonorgestrel

Referenzen: 1. Endrikat J, et al. Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. Contraception 2008;78:218–225. • 2. Palombo-Kinne E, et al. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest of the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. Contraception 2009;79:282–289. • 3. Ahrendt J, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. Contraception 2009;80(5):436–444. • 4. Fachinformation Qlaira®, Stand April 2011, Documed AG Arzneimittelkompendium Schweiz®. • 5. Nappi R, et al. Effects on libido of estradiol valerate/dienogest compared to ethinyl estradiol/levonorgestrel. Poster: P1-315, presented at the Endocrine Society's 93rd annual meeting and expo, Boston June 4-7 2011. Published online: <http://endo.posterview.com/Login.aspx?ReturnUrl=%2f> (accessed: April 2012).

Kurzfachinformation Qlaira®: Z: Filmtabletten: 2 Tabl. zu 3 mg Estradiolvalerat (E2V), 5 Tabl. zu 2 mg E2V und 2 mg Dienogest (DNG), 17 Tabl. zu 2 mg E2V und 3 mg DNG, 2 Tabl. zu 1 mg E2V, 2 Placebotabl. Hilfsstoffe. I: Orale Kontrazeption, Behandlung einer Hypermenorrhoe bei Frauen ohne pathologischen Organbefund, die eine orale Kontrazeption wünschen. D: 1 Tabl./Tag in angegebener Reihenfolge, keine Einnahmepause. KI: arterielle oder venöse thrombotische/ thromboembolische Ereignisse, einschliesslich ihrer Prodromi, erbliche/erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, Vorliegen von schweren/multiplen Risikofaktoren für venöse/arterielle Thrombosen, Diabetes mellitus mit Gefässveränderungen, schwere Hypertonie, schwere Fettstoffwechselstörung, Anamnese einer Migräne mit fokal-neurologischen Symptomen, Pankreatitis in Verbindung mit einer schweren Hypertriglyceridämie, schwere Lebererkrankung, gut-/böartige Lebertumore, sexualhormonabhängige Malignome der Genitalorgane/der Brust, ungeklärte, abnorme Vaginalblutung, Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe. VM: siehe wichtige Sicherheitsinformationen. IA: Möglichkeit von Durchbruchblutungen und Verminderung der kontrazeptiven Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin, Barbituraten, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, eventuell Oxcarbazepin, Topiramate, Felbamate, Griseofulvin und Johanniskrautpräparaten (Hypericum), HIV Protease Inhibitoren (Ritonavir), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (Nevirapin) und Penicillinen (Ampicillinen), Tetracyklinen. Plasmaspiegelniedrigung von DNG und E2V durch Rifampicin. Plasmaspiegelerhöhung von DNG durch Azol-Antimykotika, Cimetidin, Verapamil, Makrolide, Diltiazem, Antidepressiva, Grapefruitsaft. SS/S: Die Anwendung von Qlaira ist während der Schwangerschaft und in der Stillzeit kontraindiziert. UW: Häufig: Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Blähungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Akne, Amenorrhoe, Brustbeschwerden (wie Brustschmerzen, Spannungsgefühl in der Brust, Veränderungen und Schmerzen der Brustwarzen), Dysmenorrhoe, Zwischenblutungen, unregelmässige Menstruation; gelegentlich und selten: siehe Fi. P: 1 x 28, 3 x 28, 6 x 28. Liste B. Stand April 2011. Weiterführende Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation des Arzneimittelkompendiums der Schweiz. Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. www.verhuetungsinfo.ch; www.qlaira.ch.

Wichtige Sicherheitsinformationen zu Qlaira®: VM: Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva (COC) anwenden, ein erhöhtes Risiko venöser und arterieller thrombotischer und thromboembolischer Ereignisse besteht. Diese Ereignisse treten selten auf. Über Aussagen zum Risiko von COCs, die Estradiolvalerat enthalten, müssen weitere Studienergebnisse abgewartet werden. Das Risiko für VTE ist im 1. Anwendungsjahr am höchsten. Dieser First-year-Effekt besteht bei erstmaliger als auch bei erneuter Einnahme eines COC (nach mind. 4-wöchigem pillenfreien Intervall). In 1–2% der Fälle kann eine VTE letal enden. Betr. Symptome/Risikofaktoren siehe Fi. Eine komplette Anamnese und körperliche Untersuchung unter Berücksichtigung der Kontraindikationen sollte vor Beginn oder Wiederaufnahme der Anwendung eines COC durchgeführt und periodisch wiederholt werden. Bei einer Hypermenorrhoe ist eine Spekulum-Untersuchung der Vagina und Zervix sowie eine sonographische Beurteilung von Dicke und Beschaffenheit des Endometriums erforderlich, um eine organische Ursache der Blutungsstörungen auszuschliessen. OC bieten keinen Schutz vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. Einige epidemiologische Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko unter Langzeiteinnahme von COC hin. Das relative Risiko für ein Mamma-Karzinom bei Frauen, die COC einnehmen, ist geringfügig erhöht (RR=1.24). Selten sind unter hormonalen Wirkstoffen gutartige, noch seltener bösartige Veränderungen an der Leber beobachtet worden. **Sofortiges Absetzen bei:** erstmaligem Auftreten oder Exazerbation migräneartiger oder starker Kopfschmerzen, plötzlichen Seh-, Hör-, Sprech- oder sonstigen Wahrnehmungsstör., ersten Anzeichen thromboembolischer Erscheinungen, mind. 4 Wochen vor geplanter OP und während Immobilisation, signifikantem Blutdruckanstieg (bei wiederholter Messung), Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, starken Oberbauchschmerzen oder Lebervergrösserung, Schwangerschaft oder Vd. a. Schwangerschaft. L.CH.WHC.08.2011.0137-DE Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich



Bayer HealthCare

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.

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 17 β -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 17 β -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 erythematodes
- 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 Porphyrien
- 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



NEU
20 øg EE
2 mg CMA/24+4

- Hilfreich bei Dysmenorrhoe ^{1,2}
- Reduktion Anzahl Blutungstage und -intensität ³
- Gut für die Haut ³

Belarina®

so leicht – so schön

BELARINA®: 24 Filtabletten mit 20 µg EE/2 mg Chlormadinonacetat und 4 Filtabletten ohne Wirkstoffe. **I:** Hormonale Kontrazeption. **D:** 1 Tabl./Tg. **KI:** Schwangerschaft, thromboembolische Prozesse, Diabetes mellitus mit Gefässveränderungen, Lebererkrankungen, generalisierter Pruritus und Cholestase, Dubin-Johnson und Rotor-Syndrom, Porphyrie, Pankreatitis, Migraine accompagnée, schwere Depression, sexualhormonempfindliche Tumoren, Otosklerose, ungeklärte Amenorrhoe oder Genitalblutungen, Endometriumhyperplasie, Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen/Hilfsstoffen. **VM:** Sofort absetzen bei: erstmaligem Auftreten oder Exazerbation von Kopfschmerzen oder Migräne, Wahrnehmungsstörungen, 4 Wochen vor Operationen, Immobilisation, signifikantem Blutdruckanstieg, Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, intraabdominale Blutungen, Zunahme epileptischer Anfälle. **IA:** Mittel, welche die gastrointestinale Motilität erhöhen, Enzyminduktoren, Breitspektrumantibiotika. **UAW:** genitale Candida-Infektion, Stimmungsschwankungen, Nervosität, Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Akne, Gefühl von Schwere, Metrorrhagie, Brustbeschwerden, Ovarialzyste, Dysmenorrhoe, Fluor vaginalis. **Liste B.** Weitere Informationen im Arzneimittelkompendium. **Grünenthal Pharma AG, Glarus-Süd.**

1) Archer D.F., Contraception 74 (2006) 359-66 2) Fachinformation 3) Brucker C. et al., Contraception 81 (2010) 501-9

 **GEDEON RICHTER**

Gedeon Richter (Schweiz) AG · Gewerbestrasse 5 · 6330 Cham



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

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 , 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 Granulosaazellen 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

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 Ovarkonservierung; 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 Ovarkonservierung 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 hysterectomy: 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

Qlaira® – auch zur Behandlung der idiopathischen Hypermenorrhö zugelassen

Objektiven Messungen zufolge leiden 9–14 % aller Frauen an einer Hypermenorrhö und den damit verbundenen negativen Auswirkungen auf das Berufs- und Alltagsleben [1]. Qlaira® ist als einziges kombiniertes orales Kontrazeptivum (E₂V/Dienogest) zur Behandlung einer Hypermenorrhö ohne pathologischen Organbefund zugelassen [2]. Es bewirkt eine rasche und signifikante Reduktion des menstruellen Blutverlustes [1].

Eine Hypermenorrhö wird als ein mittlerer menstrueller Blutverlust von > 80 ml pro Zyklus definiert [1]. Objektiven Messungen zufolge sind 9–14 % der Frauen davon betroffen [1]. Nach eigener Einschätzung leidet jede zweite Frau zu einem gewissen Zeitpunkt in ihrem Leben darunter [3]. Die Betroffenen werden durch die Hypermenorrhö in ihrem beruflichen und privaten Leben erheblich eingeschränkt [4].

Qlaira®: Orale Kontrazeption plus Behandlung der idiopathischen Hypermenorrhö

Das kombinierte orale Kontrazeptivum Qlaira® enthält Estradiolvalerat (E₂V), die veresterte Form des natürlichen 17β-Estradiols, und das Gestagen Dienogest [5]. Qlaira® wird kontinuierlich eingenommen, in einem dynamisch dosierten 26/2-Schema [2]. Es wird während des gesamten Zyklus ein stabiler Serum-Estradiolspiegel erreicht [6]. Dies und der stark atrophisierende Effekt von Dieno-

gest auf das Endometrium führen zu kürzeren und leichteren Monatsblutungen [7, 8].

Fraser et al. untersuchten den klinischen Effekt von Qlaira® auf starke und lang anhaltende menstruelle Blutungen in 2 randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Multicenterstudien über sieben 28-Tage-Zyklen [1]. Die Bestätigung der Diagnose und die Beurteilung der Behandlung basierten dabei auf dem täglichen Erfassen der menstruellen Blutungsdaten mithilfe von elektronischen Tagebüchern und auf der Ermittlung des menstruellen Blutverlustes mit einer modifizierten Version der alkalischen Hämatinmethode [9]. Qlaira® vermochte den medianen menstruellen Blutverlust bei Frauen mit starken Blutungen innerhalb von 7 Zyklen um 88 % zu reduzieren (Abb. 1). Dabei trat die Wirkung rasch ein, kam es doch bereits während des 2. Zyklus zu einer starken Reduktion der menstruellen Blutung [1]. Die schnelle Verbesserung des Blutungsprofils blieb über die gesamte Behandlungsperiode (7 Zyklen) erhalten [1]. Ausserdem kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Hämatokrit- ($p = 0,0002$), Hämoglobin- ($p < 0,0001$) und Ferritinwertes ($p < 0,05$) [1].

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Qlaira® waren Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Brustschmerzen, Akne, Spannungsgefühl in der Brust und Gewichtszunahme [1].

Bei der Verschreibung von Qlaira® sind die Risiken, Kontraindikationen, Neben-

wirkungen und Interaktionen zu beachten und gegen den Nutzen der Behandlung abzuwägen. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva (COC) anwenden, ein erhöhtes Risiko venöser und arterieller thrombotischer und thromboembolischer Ereignisse besteht. Diese Ereignisse treten selten auf. Nähere Informationen finden sich in der Kurzfachinformation oder im Arzneimittel-Kompodium (www.kompodium.ch) [2].

Für Frauen, die neben einer zuverlässigen Kontrazeption auch eine wirksame Behandlung ihrer idiopathischen Hypermenorrhö wünschen, stellt Qlaira® die orale Alternative zum aktuellen Therapiestandard Mirena® dar [10].

Text: Dr. Therese Schwender, Römerswil

Literatur:

1. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 258–69.
2. Fachinformation Qlaira®, Stand April 2011, Arzneimittel-Kompodium der Schweiz*.
3. Shapley M, Jordan K, Croft PR, et al. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. *Br J Gen Pract* 2004; 54: 359–63.
4. Fraser IS, Langham S, Uhl-Hochgräber K. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2009; 4: 179–89.
5. Düsterberg B. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas* 1982; 4: 315–24.
6. Zeun S, Lu M, Uddin A, et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and Dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14: 221–32.
7. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008; 73: 222–31.
8. Ahrendt J, Makalová D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80: 436–44.
9. Hallberg L, Nilsson L. Determination of menstrual blood loss. *Scand J Clin Lab Invest* 1964; 16: 244–8.
10. Fachinformation Mirena®, Stand Januar 2010, Arzneimittel-Kompodium der Schweiz*.

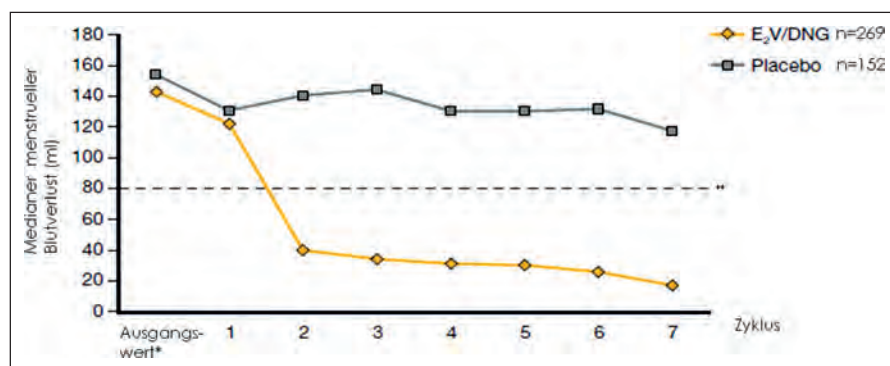


Abbildung 1: Qlaira® reduziert den menstruellen Blutverlust nach 7 Zyklen um 88 %. In Anlehnung an [1].

* Der Ausgangswert umfasst den menstruellen Blutverlust über 90 Tage. Zur Vergleichbarkeit wurde dieser Wert durch 90 dividiert und mit 28 multipliziert.

** > 80 ml menstruelle Blutverlust = Hypermenorrhö [1]

Bayer (Schweiz) AG
Grubenstrasse 6
8045 Zürich
Schweiz
www.bayer.com

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. Rossmann, 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

Impressum

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

Herausgeber und Chefredaktion:

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: Kreativstudio Fohler
 2380 Perchtoldsdorf.

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

Verlags- und Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4× 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 photo-mechanischer 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 Ver-

arbeitung 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 benutzt 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.

Eisentherapie. Befreiend einfach.



ferinject®

Ferinject®. Z: Eisencarboxymaltose. **I:** Eisenmangel, wenn orale Eisentherapie ungenügend wirksam, unwirksam oder nicht durchführbar ist. **D:** Die kumulative Gesamtdosis von Ferinject® muss individuell berechnet werden. Ferinject® kann als intravenöse Infusion (verdünnt in 0,9% NaCl) in wöchentlichen Einzeldosen von bis zu 15 mg/kg, maximal 1000 mg, bis zum Erreichen der berechneten kumulativen Gesamtdosis verabreicht werden. Als i.v. Bolusinjektion kann Ferinject® (unverdünnt) in Dosen von bis zu 200 mg Eisen pro Tag verabreicht werden, jedoch nicht mehr als 3x/Woche. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoff oder Hilfsstoffen, Anämie ohne gesicherten Eisenmangel,

Eisenüberladung, erstes Schwangerschaftstrimester. **VM:** Vorrichtungen zur Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion sollten verfügbar sein. Paravenöse Injektion kann eine braune Verfärbung und Reizung der Haut verursachen und ist deshalb zu vermeiden. Bei akuter oder chronischer Infektion nur mit Vorsicht anwenden. Natriumgehalt von bis zu 11 mg/ml berücksichtigen. **UW:** Hypersensitivität, Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien, Tachykardie, Hypotonie, Erröten, gastrointestinale Beschwerden, Störung des Geschmacksempfindens, Hautausschlag, Pruritus, Urticaria, Myalgie, Rückenschmerzen, Arthralgie, Hämaturie, Reaktionen an der Injektionsstelle, Phlebitis, Fieber, Müdigkeit,

Schmerzen im Brustkorb, Muskelsteifigkeit, Unwohlsein, peripheres Ödem, Schüttelfrost, transiente Serumphosphat-senkung, erhöhte Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase, Laktatdehydrogenase und alkalische Phosphatase. **IA:** Bei der gleichzeitigen Verabreichung von oralen Eisenpräparaten ist deren Absorption reduziert. **P:** 5 Stechampullen zu 100 mg (2 ml) oder 500 mg (10 ml) und 1 Stechampulle zu 500 mg (10 ml). **Liste B.** Detaillierte Informationen: Arzneimittelkompendium der Schweiz oder www.documed.ch. Zulassungsinhaber: **Vifor (International) AG, CH-9001 St. Gallen;** Vertrieb: **Vifor AG, CH-1752 Villars-sur-Glâne.**